

МЕДИЧНА МІКРОБІОЛОГІЯ, ВІРУСОЛОГІЯ ТА ІМУНОЛОГІЯ

Під редакцією заслуженого діяча науки і техніки України,
академіка НАН та члена-кореспондента НАМН України
В. П. ШИРОБОВА

Рекомендовано Міністерством освіти і науки та
Міністерством охорони здоров'я України
як підручник для студентів вищих медичних
навчальних закладів IV рівня акредитації

УДК
ББК[illegible]

Рецензенты:

Головний науковий співробітник Центру імунологічних препаратів МОЗ України,
чл.-кор. НАН та НАМН України, чл.-кор. РАМН **А. Ф. Фролов;**

Директор Інституту мікробіології та вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України,
академік НАН України **В. С. Підгорський**

Авторський колектив

Андріанова Т. В., Бобир В. В., Виноград Н. О., Войцеховський В. Г., Данілейченко В. В., Дзюблик І. В., Димент Г. С., Євтушенко О. І., Климнюк С. І., Коваль Е. З., Ковальчук В. П., Кременчуцький Г. М., Криворучченко Ю. Л., Ліпатнікова К. І., Мінухін В. В., Нехороших З. М., Олексієнко І. П., Палій В. Г., Палій Г. К., Руденко А. В., Салата О. В., Тарасов Т. Н., Федечко Й. М., Циганенко А. Я., Шилов М. В., Широбоков В. П., Якименко А. І., Янковський Д. С.

Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія : підручник для студ. вищ. мед. навч. заклад / Під редакцією В. П. Широбокова. – Вінниця: Нова Книга, 2010. – 969 с.: іл.
ISBN 978-966-382-200-6

Підручник складено у відповідності із офіційно затвердженими програмами викладання мікробіології, вірусології та імунології на всіх факультетах вищих медичних навчальних закладів.

Послідовно розглянуті питання загальної мікробіології (основні методи дослідження мікроорганізмів, морфологія, структура і класифікація бактерій, їх фізіологія, вплив фізичних, хімічних та біологічних факторів на мікроорганізми, генетика мікробів та біотехнологія, протимікробні препарати та поняття про інфекцію) та спеціальної мікробіології (відомості про морфологію фізіологію, патогенні властивості збудників багатьох інфекційних захворювань, сучасних методах їх діагностики, специфічної профілактики і терапії). Також підручник містить розділи з вірусології, протозоології, мікології та гельмінтології, в яких розглядаються основні біологічні властивості відповідних збудників та захворювання, які вони викликають. Значна частина підручника присвячена розгляду питань імунології (неспецифічна резистентність організму, вчення про антигени, імунна система організму, імунна відповідь, реакції імунітету, алергія та інші види імунних реакцій, імунодіагностика та імунокорекція, імунопрофілактика та імунотерапія). Містить розділи з клінічної та санітарної мікробіології, розглядаються питання екології мікроорганізмів, нормальної мікрофлори тіла людини та впливу мікроорганізмів на плід. Окремі розділи присвячені мікрофлорі ротової порожнини та мікробіологічним дослідженням у фармації.

Підручник призначено для студентів медичних ВНЗ і університетів, відповідних кафедр ВНЗ підвищення кваліфікації лікарів, інтернів та мікробіологів усіх спеціальностей.

ISBN 978-966-382-200-6

© Колектив авторів, під ред. В. П. Широбокова, 2010
© Нова Книга, 2010

АВТОРСЬКИЙ КОЛЕКТИВ

АНДРІАНОВА Т. В.



Кандидат біологічних наук, ст.н. співробітник відділу мікології Інституту ботаніки ім. М.Г.Холодного НАН України

ВОЙЦЕХОВСЬКИЙ В. Г.



Доктор медичних наук, професор кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця

БОБИР В. В.



Кандидат медичних наук, доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця

ДАНІЛЕЙЧЕНКО В. В.



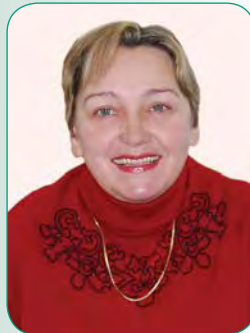
Доктор медичних наук, професор кафедри мікробіології, вірусології та імунології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

ВИНОГРАД Н. О.



Доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри епідеміології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

ДЗЮБЛИК І. В.



Доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри вірусології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України

ДИМЕНТ Г. С.



Кандидат технічних наук, директор Наукового центру НПК «ОД Пролісок»

ЛІПАТНІКОВА К. І.



Кандидат медичних наук, доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

КРЕМЕНЧУЦЬКИЙ Г. М.



Доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри мікробіології, вірусології, імунології та епідеміології Дніпропетровської державної медичної академії

МІНУХІН В. В.



Доктор медичних наук, професор кафедри мікробіології, вірусології та імунології Харківського національного медичного університету

КРИВОРУТЧЕНКО Ю. Л.



Доктор медичних наук, доцент, завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології Кримського державного медичного університету ім. С. І. Георгієвського МОЗ України

ОЛЕКСІЄНКО І. П.



Кандидат біологічних наук, старший викладач кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця

ПАЛІЙ В. Г.



Доктор медичних наук, доцент кафедри загальної хірургії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова.

ТАРАСОВ Т. Н.



Кандидат медичних наук, доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця

ПАЛІЙ Г. К.



Доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова

ФЕДЕЧКО Й. М.



Кандидат медичних наук, доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

РУДЕНКО А. В.



Доктор біологічних наук, професор, завідувач лабораторії мікробіології, вірусології і мікології ДУ «Інститут урології» НАМН України

ЦИГАНЕНКО А. Я.



Доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології Харківського національного медичного університету

ШИРОБОКОВ В. П.



Доктор медичних наук, академік НАН України, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця

ЄВТУШЕНКО О. І.



Доктор медичних наук, доцент, заступник директора ДУ «Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва» НАМН України

ЯНКОВСКИЙ Д. С.



Доктор біологічних наук, професор, генеральний директор НПК «ОД Пролісок»

КЛИМНЮК С. І.



Доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології з курсом медичної біології Тернопільської державної медичної академії імені І.Я. Горбачевського

КОВАЛЬ Е. З.



Доктор біологічних наук, професор ДП «Інститут урології» НАМН України

КОВАЛЬЧУК В. П.



Доктор медичних наук, професор кафедри мікробіології, імунології та вірусології Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова

НЕХОРОШИХ З. М.



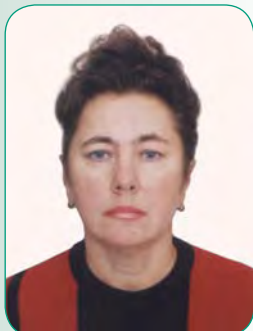
Доктор медичних наук, провідний науковий співробітник Українського науково-дослідного протичумного інституту імені І. І. Мечнікова

ЯКИМЕНКО А. І.



Кандидат медичних наук, доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця

САЛАТА О. В.



Доктор медичних наук, професор кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця

ШИЛОВ М. В.



Кандидат медичних наук, доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця

КОРОТКИЙ ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ

ЧАСТИНА I. ЗАГАЛЬНА МІКРОБІОЛОГІЯ

Розділ 1. Світ мікробів та його значення

Розділ 2. Мікроскопічні методи дослідження мікроорганізмів

Розділ 3. Морфологія, структура і класифікація бактерій

Розділ 4. Фізіологія бактерій

Розділ 5. Морфологія, фізіологія і класифікація мікроскопічних грибів та найпростіших

Розділ 6. Морфологія, фізіологія і класифікація вірусів

Розділ 7. Вплив фізичних, хімічних та біологічних факторів на мікроорганізми

Розділ 8. Генетика мікробів

Розділ 9. Біотехнологія

Розділ 10. Протимікробні препарати

Розділ 11. Інфекція

Розділ 12. Імунологія. Природжений неспецифічний імунітет

Розділ 13. Вчення про антигени

Розділ 14. Імунна система організму. Імунна відповідь. Реакції імунітету

Розділ 15. Алергія та інші види імунних реакцій

Розділ 16. Імунодіагностика та імунокорекція

Розділ 17. Імунопрофілактика та імунотерапія

ЧАСТИНА II. СПЕЦІАЛЬНА МІКРОБІОЛОГІЯ

Розділ 18. Мікробіологічна діагностика інфекційних захворювань

Розділ 19. Спеціальна бактеріологія

Розділ 20. Спеціальна вірусологія

РНК-вмісні віруси

ДНК-вмісні віруси

Розділ 21. Мікологія

Розділ 22. Протозоологія

Розділ 23. Гельмінти

Розділ 24. Клінічна мікробіологія та імунологія

Розділ 25. Мікроорганізми і плід

Розділ 26. Екологія мікроорганізмів

Розділ 27.	Нормальна мікрофлора тіла людини
Розділ 28.	Санітарна мікробіологія.
Розділ 29.	Мікрофлора ротової порожнини
Розділ 30.	Мікробіологічні дослідження у фармації
Розділ 31.	Замість закінчення. Мікробний літопис біосфери Землі
ДОДАТОК 1.	Основні патогенні бактерії, віруси, мікроскопічні гриби та найпростіші і захворювання, які вони спричиняють
ДОДАТОК 2.	Словник термінів з мікології
ПРЕДМЕТНИЙ ПОКАЖЧИК.	
ІМЕННИЙ ПОКАЖЧИК	
ПОКАЖЧИК ЛАТИНСЬКИХ НАЗВ МІКРООРГАНІЗМІВ ТА ГЕЛЬМІНТІВ.	
ЛІТЕРАТУРА.	



РОЗГОРНУТИЙ ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА	
(В. П. Ширококов)	

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ	
(М. В. Шилов)	

ЧАСТИНА І. ЗАГАЛЬНА МІКРОБІОЛОГІЯ

25

Розділ 1. Світ мікробів та його значення	
(В. П. Ширококов)	

- 1.1. Роль мікробів у біосфері та в житті людини. Значення сучасної медичної мікробіології
- 1.2. Історія розвитку мікробіології, вірусології та імунології

Розділ 2. Мікроскопічні методи дослідження мікроорганізмів	
(В. П. Ширококов, В. В. Бобир, І. П. Олексієнко)	

- 2.1. Методи світлової мікроскопії
- 2.2. Люмінесцентна мікроскопія
- 2.3. Електронна мікроскопія
- 2.4. Конфокальна лазерна скануюча мікроскопія
- 2.5. Рентгеноструктурний аналіз

Розділ 3. Морфологія, структура і класифікація бактерій	

- 3.1. Принципи систематики, класифікації і номенклатури мікробів
- (В. П. Ширококов, М. В. Шилов)
- 3.2. Будова і класифікація бактерій
- (Ю. Л. Криворученко)

Розділ 4. Фізіологія бактерій	
(В. Г. Войцеховський, В. П. Ширококов)	

- 4.1. Метаболізм бактерій
- 4.2. Ферменти бактерій
- 4.3. Живлення у бактерій
- 4.4. Енергетичний метаболізм (біологічне окислення)
- 4.4.1. Катаболізм вуглеводів
- 4.4.2. Окислювальне фосфорилування. Дихання
- 4.4.3. Субстратне фосфорилування. Бродіння
- 4.5. Конструктивний метаболізм
- 4.5.1. Біосинтез амінокислот та білків
- 4.5.2. Біосинтез вуглеводів
- 4.5.3. Біосинтез жирних кислот та ліпідів
- 4.5.4. Біосинтез нуклеотидів та нуклеїнових кислот

4.6.	Хімічний склад бактерій	
4.7.	Пігменти мікроорганізмів	
4.8.	Бактерії, які світяться, та ароматоутворюючі мікроорганізми	
4.9.	Ріст, розмноження та розвиток бактерій	
4.10.	Культивування бактерій	
4.11.	Оцінка росту та розмноження бактерій	
4.12.	Поживні середовища	
4.13.	Культуральні властивості бактерій	
4.14.	Виділення чистих культур бактерій	
4.15.	Етологія мікроорганізмів	
 Розділ 5. Морфологія, фізіологія і класифікація мікроскопічних грибів та найпростіших		
<i>(А. В. Руденко, Т. В. Андріанова, Н. О. Виноград).</i>		
5.1.	Будова грибів	
5.2.	Фізіологічні особливості мікроскопічних грибів	
5.3.	Класифікація грибів	
5.4.	Будова і класифікація найпростіших	
 Розділ 6. Морфологія, фізіологія і класифікація вірусів		
<i>(В. П. Широбоков, І. В. Дзюблик)</i>		
6.1.	Морфологія і структура вірусів	
6.2.	Репродукція. Стадії і типи взаємодії вірусу і клітини	
6.3.	Методи культивування та виявлення вірусів	
6.3.1.	Культивування в лабораторних тваринах	
6.3.2.	Культивування в курячих ембріонах	
6.3.3.	Культивування в культурах клітин	
6.3.4.	Ідентифікація ізольованих вірусів	
6.4.	Класифікація і номенклатура вірусів	
6.5.	Бактеріофаги (фаги)	
 Розділ 7. Вплив фізичних, хімічних та біологічних факторів на мікроорганізми		
<i>(Г. К. Палій)</i>		
7.1.	Фізичні фактори	
7.2.	Хімічні фактори	
7.3.	Біологічні фактори	
7.4.	Поняття асептики, антисептики і дезінфекції	
7.5.	Стерилізація	
 Розділ 8. Генетика мікробів		
<i>(А. Я. Циганенко, В. П. Широбоков)</i>		
8.1.	Будова геному бактерій	
8.1.1.	Бактеріальна хромосома	
8.1.2.	Плазмід	
8.1.3.	Транспозони	
8.1.4.	IS-елементи	
8.1.5.	Помірні бактеріофаги	

8.2. Форми мінливості бактерій	
8.2.1. Модифікації	
8.2.2. Мутації	
8.2.3. Рекомбінації	
8.2.4. Дисоціація бактерій	
8.3. Генетичні методи діагностики	
8.3.1. Рестрикційний аналіз	
8.3.2. Метод молекулярної гібридизації	
8.3.3. Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР)	
8.3.4. Риботипування та опосередкована транскрипцією ампліфікація рибосомальної РНК	
8.4. Генетика вірусів	
(Ю. Л. Криворученко, В. П. Широбоков)	
8.4.1. Особливості геномів вірусів	
8.4.2. Форми мінливості вірусів	
8.4.3. Дисоціація вірусів	
Розділ 9. Біотехнологія	
(В. В. Данілейченко)	
9.1. Визначення біотехнології	
9.2. Мікроорганізми в біотехнологічних процесах	
9.3. Принципи одержання біотехнологічних препаратів	
9.4. Генноінженерні біотехнології із застосуванням мікроорганізмів	
Розділ 10. Протимікробні препарати	
10.1. Хіміотерапія як наука. Історія розвитку	
(Г. К. Палій, В. П. Ковальчук, В. Г. Палій)	
10.2. Хіміотерапевтичні препарати	
(Г. К. Палій, В. П. Ковальчук, В. Г. Палій)	
10.3. Антисептики та дезінфектанти	
(Г. К. Палій, В. П. Ковальчук, В. Г. Палій)	
10.4. Антибіотики, отримання, класифікація	
(А. Я. Циганенко)	
10.4.1. Джерела та способи отримання антибіотиків	
10.4.2. Класифікація антибіотиків за механізмом дії на мікробну клітину	
10.4.2.1. Інгібітори синтезу клітинної стінки	
10.4.2.2. Антибіотики, що порушують функції цитоплазматичної мембрани мікроорганізмів	
10.4.2.3. Інгібітори синтезу білка	
10.4.2.4. Інгібітори транскрипції нуклеїнових кислот	
10.4.3. Класифікація антибіотиків за хімічною структурою	
10.5. Побічні реакції при антибіотикотерапії	
(А. Я. Циганенко)	
10.6. Деякі принципи раціональної антибіотикотерапії	
(А. Я. Циганенко)	
10.7. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків	
(А. Я. Циганенко)	
10.7.1. Дифузійні методи	
10.7.2. Методи серійних розведень	

10.8. Антивірусні препарати.	
(В. П. Широбоков, І. В. Дзюблик)	

Розділ 11. Інфекція (А. Я. Циганенко)

11.1. Інфекційний процес, визначення.	
11.2. Патогенність і вірулентність мікробів, генетична детермінованість	
11.3. Фактори патогенності і вірулентності.	
11.4. Роль макроорганізму в інфекційному процесі	
11.5. Роль оточуючого середовища та соціальних факторів в інфекційному процесі	
11.6. Форми інфекційного процесу.	
11.7. Персистенція збудника в організмі: механізми, значення	
11.8. Патогенез інфекційної хвороби	
11.9. Стадії патогенезу, їх характеристика	
11.10. Інфекційні хвороби, визначення, стадії, класифікація	
11.11. Особливості вірусних інфекцій	
11.12. Поняття про епідемічний процес	

Розділ 12. Імунологія. Природжений неспецифічний імунітет (Ю. Л. Криворутченко, В. П. Широбоков)

12.1. Імунологія як наука. Основні історичні етапи.	
12.2. Сутність, роль та еволюція імунітету	
12.3. Види та форми імунітету і імунного реагування	
12.4. Неспецифічна резистентність організму, загальна характеристика	
12.5. Фактори неспецифічного захисту	
12.5.1. Механічні (фізичні) бар'єри і фізико-хімічні бар'єри організму людини	
12.5.2. Регулювання дії імунної системи за допомогою цитокінів	
12.5.3. Клітинні фактори спадкового імунітету	
12.5.4. Гуморальні фактори спадкового імунітету	
12.5.5. Запалення	

Розділ 13. Вчення про антигени (Ю. Л. Криворутченко)

13.1. Визначення антигенів	
13.2. Поняття антигенності і імуногенності.	
13.3. Хімічна природа антигенів. Гаптени. Синтетичні антигени	
13.4. Антигенні детермінанти, їх структура і класифікація.	
13.5. Специфічність антигенів.	
13.6. Класифікація антигенів.	
13.7. Антигени організму людини	
13.8. Антигени мікроорганізмів	

Розділ 14. Імунна система організму. Імунна відповідь. Реакції імунітету (В. В. Мінухін)

14.1. Органи імунної системи	

14.2.	Клітинні популяції імунної системи
14.3.	Дозрівання імунокомпетентних клітин
14.4.	Розпізнавання “чужого” і “свого”
14.5.	Закономірності імунної відповіді
14.6.	Антитілоутворення
14.6.1.	Структура антитіл
14.6.2.	Активні центри антитіл. Повні і неповні антитіла
14.6.3.	Класифікація імуноглобулінів
14.6.4.	Антигенні властивості імуноглобулінів
14.6.5.	Механізм взаємодії антитіл з антигеном
14.6.6.	Кооперація клітин імунної системи при антитілоутворенні
14.6.7.	Теорії імунітету (різноманітності антитіл)
14.7.	Реакції клітинного імунітету
14.8.	Регуляція імунних реакцій
14.9.	Клітини імунної пам'яті і вторинна імунна відповідь
14.10.	Моноклональні антитіла, одержання, практичне застосування

Розділ 15. Алергія та інші види імунних реакцій

(В. В. Мінухін)

15.1.	Місцевий імунітет, його закономірності
15.2.	Алергія, її значення у медицині
15.3.	Алергени, їх властивості
15.4.	Гіперчутливість типу 1 (негайного типу)
15.5.	Гіперчутливість типу 2 (цитотоксичні алергічні реакції)
15.6.	Гіперчутливість типу 3 (імунокомплексна реакція)
15.7.	Гіперчутливість типу 4 (уповільненого типу)
15.8.	Діагностичні алергічні проби
15.9.	Способи десенсибілізації організму
15.10.	Аутоімунна патологія
15.11.	Вчення про імунологічну толерантність
15.12.	Трансплантаційний імунітет
15.13.	Протипухлинний імунітет
15.14.	Закономірності імунології вагітності
15.15.	Поняття імунодефіцитних станів. Оцінка імунного статусу організму
15.16.	Особливості імунної відповіді при бактеріальних, вірусних, грибкових та протозойних інфекціях
	<i>(В. В. Данілейченко)</i>
15.16.1.	Механізми захисту від бактерій
15.16.1.1.	Механізми захисту при позаклітинному паразитизмі бактерій
15.16.1.2.	Захист від бактерій – внутрішньоклітинних паразитів
15.16.1.3.	Протидія бактерій захисним реакціям організму
15.16.2.	Механізми противірусного захисту
15.16.2.1.	Індукція синтезу інтерферонів
15.16.2.2.	Елімінація заражених вірусом клітин
15.16.2.3.	Елімінація та нейтралізація віріонів. Значення антитіл
15.16.2.4.	Протидія вірусів захисним реакціям організму

15.16.3. Особливості імунітету при паразитарних інфекціях	
15.16.4. Особливості імунітету при грибкових інфекціях	

Розділ 16. Імунодіагностика та імунокорекція (Ю. Л. Криворутченко)

16.1. Принципи і методи імунодіагностики	
16.2. Серологічні реакції, їх характеристика, механізм, класифікація, діагностична цінність	
16.2.1. Діагностичні сироватки та їх одержання	
16.2.2. Діагностикуми	
16.2.3. Реакція аглютинації	
16.2.4. Реакція преципітації	
16.2.5. Реакція імунного гемолізу	
16.2.6. Реакція зв'язування комплементу	
16.2.7. Реакція нейтралізації	
16.2.8. Реакція гальмування гемаглютинації	
16.2.9. Реакція віруснейтралізації	
16.2.10. Імуноелектрофорез	
16.2.11. Імунна електронна мікроскопія	
16.2.12. Реакції непрямой аглютинації	
16.2.13. Реакція імунного прилипання	
16.2.14. Реакція імунної іммобілізації	
16.2.15. Реакція імунофлуоресценції	
16.2.16. Імуноферментний аналіз	
16.2.17. Радіоімунний аналіз	
16.2.18. Імуноблотинг	
16.3. Визначення різних класів імуноглобулінів в імунодіагностиці	
16.4. Принципи і засоби імунокорекції. Імуномодулятори, імуносупресори	

Розділ 17. Імунопрофілактика та імунотерапія (В. П. Широбоков, В. В. Бобир).

17.1. Роль імунопрофілактики та імунотерапії в сучасній медицині	
17.2. Імунобіологічні препарати – визначення, класифікація, характеристика	
17.3. Вакцини, історія вакцинопрофілактики	
17.4. Класифікація вакцин	
17.4.1. Живі вакцини. Суть феномену атенуації	
17.4.2. Убиті вакцини	
17.4.3. Хімічні вакцини	
17.4.4. Анатоксини	
17.4.5. Генноінженерні вакцини	
17.4.6. Вакцини 4 покоління	
17.4.6.1. Синтетичні вакцини	
17.4.6.2. Антиідіотипові вакцини	
17.4.6.3. ДНК-вакцини	
17.4.6.4. Ліпосомальні та мікрокапсульовані вакцини	
17.4.6.5. Вакцини з трансгенних рослин	
17.4.6.6. Інші вакцини	

17.5. Способи введення вакцин	
17.6 Календар щеплень	
17.7 Лікувально-профілактичні сироватки.....	

ЧАСТИНА II. СПЕЦІАЛЬНА МІКРОБІОЛОГІЯ

450

Розділ 18. Мікробіологічна діагностика інфекційних захворювань

(Г. М. Кременчуцький)

18.1. Діагностичні мікробіологічні, вірусологічні й імунологічні лабораторії	
18.2. Базові, режимні та інші лабораторії.....	
18.3. Правила роботи в мікробіологічній лабораторії	
18.4. Групи патогенності мікробів	
18.5. Мікробіологічна діагностика.....	
18.6. Матеріали для мікробіологічного дослідження. Зберігання, транспортування.....	
18.7. Мікроскопічний метод діагностики	
18.8. Культуральний метод.....	
18.9. Серологічна діагностика	
18.10. Алергологічний метод	
18.11. Біологічний метод (біопроба).....	
18.12. Експрес-діагностика інфекцій.....	
18.13. Особливості вірусологічних методів діагностики.....	
18.14. Особливості мікробіологічної діагностики мікозів.....	
18.15. Особливості мікробіологічної діагностики протозойних інфекцій.....	
18.16. Особливості лабораторної діагностики форм бактерій, що не здатні культивуватися.....	
18.17. Генетичні методи мікробіологічної діагностики.....	

Розділ 19. Спеціальна бактеріологія

19.1. Грампозитивні аеробні коки	
(Г. М. Кременчуцький)	
19.1.1. Стафілококи (рід Staphylococcus).....	
19.1.2. Стрептококи (рід Streptococcus)	
19.1.3. Ентерококи (рід Enterococcus).....	
19.1.4. Група грампозитивних каталазонегативних коків:	
аерококи (рід Aerococcus), лейконостоки (рід Leuconostoc).....	
педіококи (рід Pediococcus) і лактококи (рід Lactococcus).....	
19.2. Анаеробні грамнегативні коки – Вейлонели (рід Veillonella)	
(Г. М. Кременчуцький)	
19.2.1. Менінгококи	
19.2.2. Гонококи	
19.2.3. Анаеробні грамнегативні коки	
19.3. Анаеробні грампозитивні коки.....	
19.4. Факультативно-анаеробні грамнегативні палички	
(Г. М. Кременчуцький)	
19.4.1. Загальна характеристика ентеробактерій (родина Enterobacteriaceae), їх еволюція	
19.4.2. Ешерихії (рід Escherichia)	

19.4.3.	Сальмонели (рід <i>Salmonella</i>)	
19.4.4.	Шигели (рід <i>Shigella</i>)	
19.4.5.	Клебсієли (рід <i>Klebsiella</i>)	
19.4.6.	Протеї (рід <i>Proteus</i>)	
19.4.7.	Ієрсинії (рід <i>Yersinia</i>)	
19.4.8.	Родина <i>Vibrionaceae</i>	
19.4.8.1.	Вібріони холери (рід <i>Vibrio</i>)	
19.4.8.2.	Вібріони паразитичні (рід <i>Vibrio</i>)	
19.4.9.	Аеромонади (рід <i>Aeromonas</i>)	
19.4.10.	Плезіомонади (рід <i>Plesiomonas</i>)	
19.4.11.	Гемофільні бактерії (рід <i>Haemophilus</i>)	
19.4.11.1.	<i>Haemophilus influenzae</i>	
19.4.11.2.	<i>Haemophilus ducreyi</i>	
19.4.12.	Пастерели (рід <i>Pasteurella</i>)	
19.4.13.	Каліматобактерії (рід <i>Calymmatobacterium</i>)	
19.4.14.	Айкенели (рід <i>Eikenella</i>)	
19.5.	Палички грамнегативні аеробні	
	(Г. К. Палій, В. П. Ковальчук)	
19.5.1.	Бордетели	
19.5.1.1.	<i>Bordetella pertussis</i>	
19.5.1.2.	<i>Bordetella parapertussis</i> та інші бордетели	
19.5.2.	Бруцели	
19.5.2.1.	<i>Brucella melitensis</i>	
19.5.2.2.	<i>Brucella abortus</i>	
19.5.2.3.	<i>Brucella suis</i> , інші бруцели	
19.5.3.	Францісели	
19.5.3.1.	<i>Francisella tularensis</i>	
19.5.4.	Легіонели	
19.5.4.1.	<i>Legionella pneumophila</i>	
19.5.5.	Бартонели	
19.5.5.1.	<i>Bartonella henselae</i>	
19.5.5.2.	<i>Bartonella bacilliformis</i>	
19.5.5.3.	<i>Bartonella quintana</i>	
19.6.	Палички грамнегативні аеробні неферментуючі	
	(В. Г. Войцеховський)	
19.6.1.	Псевдомонади (рід <i>Pseudomonas</i>)	
19.6.1.1.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (синьогнійна паличка)	
19.6.2.	Буркгольдерії (рід <i>Burkholderia</i>)	
19.6.2.1.	<i>Burkholderia mallei</i> – збудник сапу	
19.6.2.2.	<i>Burkholderia pseudomallei</i> – збудник меліюдозу	
19.6.3.	Кінгели (рід <i>Kingella</i>)	
19.6.4.	Мораксели (рід <i>Moraxella</i>)	
19.6.4.1.	<i>Moraxella lacunata</i>	
19.6.4.2.	Інші мораксели	
19.6.5.	Ацінетобактер (рід <i>Acinetobacter</i>)	
19.7.	Палички грамнегативні анаеробні	
	(В. В. Данилейченко)	

19.7.1. Рід Bacteroides	
19.7.2. Рід Porphyromonas	
19.7.3. Рід Prevotella	
19.7.4. Рід Leptotrichia	
19.7.5. Рід Fusobacterium	
19.7.6. Рід Bilophila	
19.8. Палички грампозитивні аеробні спороутворюючі	
(В. Г. Войцеховський)	
19.8.1. Bacillus anthracis – збудник сибірки	
19.8.2. Інші види грампозитивних аеробних спороутворюючих бактерій	
19.9. Палички грампозитивні анаеробні спороутворюючі	
(В. В. Данілейченко)	
19.9.1. Клострідії газової гангрені	
19.9.1.1. Clostridium perfringens	
19.9.1.2. Clostridium novyi (oedematiens)	
19.9.1.3. Clostridium septicum	
19.9.1.4. Clostridium histolyticum	
19.9.1.5. Clostridium sordellii	
19.9.1.6. Clostridium sporogenes	
19.9.1.7. Clostridium chauvoei	
19.9.1.8. Clostridium fallax	
19.9.1.9. Clostridium bifermentans	
19.9.2. Clostridium difficile – збудник псевдомембранозного коліту	
19.9.3. Clostridium tetani – збудник правця	
19.9.4. Clostridium botulinum – збудник ботулізму	
19.10. Палички грампозитивні	
19.10.1. Біфідобактерії	
(В. В. Данілейченко)	
19.10.2. Лактобацили	
(А. Я. Циганенко)	
19.10.3. Пропіоновокислі бактерії	
(В. В. Данілейченко)	
19.10.4. Лістерії	
(А. Я. Циганенко)	
19.10.4.1. Listeria monocytogenes	
19.10.5. Коринебактерії	
(А. Я. Циганенко)	
19.10.5.1. Corynebacterium diphtheriae	
19.10.5.2. Коринеморфні бактерії	
19.10.5.2.1. Паличка Хоффмана	
19.10.5.2.2. Corynebacterium xerosis	
19.10.5.2.3. Corynebacterium ulcerans	
19.10.5.2.4. Corynebacterium jeikeium	
19.10.5.2.5. Corynebacterium cystitidis	
19.10.5.2.6. Corynebacterium minutissimum	
19.10.5.2.7. Arcanobacterium (раніше Corynebacterium) haemolyticum	
19.10.6. Мікобактерії (Mycobacterium)	
(В. В. Данілейченко)	

19.10.6.1.	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	
19.10.6.2.	<i>Mycobacterium bovis</i>	
19.10.6.3.	<i>Mycobacterium africanum</i>	
19.10.6.4.	<i>Mycobacterium microti</i>	
19.10.6.5.	<i>Mycobacterium leprae</i>	
19.10.6.6.	Інші мікобактерії (стара назва – атипові мікобактерії)	
19.10.7.	Актиноміцети	
	(А. Я. Циганенко)	
19.10.7.1.	<i>Actinomyces israelii</i> та інші актиноміцети	
19.10.8.	Нокардії	
	(А. Я. Циганенко)	
19.10.9.	Еубактерії. Мобілункуси. Гарднерели	
	(В. В. Данилейченко)	
19.11.	Спірохети та інші спіралевидні і зігнуті мікроорганізми	
	(В. П. Широбоков, Т. Н. Тарасов, М. В. Шилов)	
19.11.1.	Трепонеми	
19.11.1.1.	<i>Treponema pallidum</i> , підвид <i>pallidum</i> – збудник сифілісу	
19.11.1.2.	Збудники тропічних трепанематозів	
19.11.2.	Борелії	
19.11.2.1.	<i>Borrelia recurrentis</i> – збудник епідемічного поворотного тифу	
19.11.2.2.	<i>Borrelia duttoni</i> , <i>B. persica</i> та ін. – збудники ендемічного поворотного тифу	
19.11.2.3.	<i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>B. garini</i> , <i>B. afzelii</i> – збудники хвороби Лайма	
19.11.3.	Лептоспіри	
19.11.3.1.	<i>Leptospira interrogans</i>	
19.11.4.	Кампілобактери	
	(В. В. Данилейченко)	
19.11.5.	Гелікобактери	
	(В. В. Данилейченко)	
19.11.6.	Спірили	
	(М. В. Шилов)	
19.11.6.1.	<i>Spirillum minus</i>	
19.12.	Рикетсії	
	(В. В. Данилейченко)	
19.12.1.	Рикетсії групи висипного тифу	
19.12.1.1.	<i>Rickettsia prowazekii</i>	
19.12.1.2.	<i>Rickettsia typhi</i>	
19.12.1.3.	<i>Rickettsia felis</i>	
19.12.2.	Рикетсії групи плямистих лихоманок	
19.12.2.1.	<i>Rickettsia sibirica</i>	
19.12.2.2.	<i>Rickettsia conori</i>	
19.12.2.3.	<i>Rickettsia rickettsii</i>	
19.12.2.4.	<i>Rickettsia akari</i>	
19.12.3.	<i>Orientia tsutsugamushi</i>	
19.12.4.	Ерліхії	
19.12.4.1.	<i>Neorickettsia sennetsu</i>	
19.12.4.2.	<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	
19.12.4.3.	<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	
19.12.5.	Коксієли	
19.12.5.1.	<i>Coxiella burnetii</i>	

19.13.	Хламідії	
	(Г. К. Палій, З. М. Нехороших, В. П. Ковальчук)	
19.13.1.	<i>Chlamydia trachomatis</i>	
19.13.2.	<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	
19.13.3.	<i>Chlamydophila psittaci</i>	
19.14.	Mollicutes (мікоплазми)	
	(А. В. Руденко)	
19.14.1.	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
19.14.2.	<i>Mycoplasma hominis</i> , <i>M.genitalium</i>	
19.14.3.	<i>Ureaplasma urealyticum/parvum</i>	

Розділ 20. Спеціальна вірусологія

(В. П. Широбоков, І. В. Дзюблик)

РНК-вмісні віруси		
20.1.	Родина Picornaviridae (Пікорнавіруси)	
20.1.1.	Ентеровіруси	
20.1.1.1.	Віруси поліомієліту	
20.1.1.2.	Віруси Коксакі А і В	
20.1.1.3.	Віруси ЕСНО	
20.1.1.4.	Ентеровіруси 68, 69, 70, 71	
20.1.2.	Риновіруси	
20.1.3.	Афтовіруси	
20.2.	Родина Reoviridae (Реовіруси)	
20.2.1.	Рід Rotavirus (Ротавіруси)	
20.3.	Родина Bunyaviridae (Буньявіруси)	
20.3.1.	Вірус гарячки Ріфт-Валлі	
20.3.2.	Вірус геморагічної гарячки Крим-Конго	
20.3.3.	Віруси ГНЧС та хантавірусної пневмонії	
20.3.4.	Віруси комплексу каліфорнійського енцефаліту	
20.4.	Родина Togaviridae (Тогавіруси)	
	(Н. О. Виноград, В. П. Широбоков)	
20.4.1.	Віруси роду Alphavirus	
20.4.1.1.	Вірус гарячки Сіндбіс	
20.4.1.2.	Вірус венесуельського енцефаломієліту коней	
20.4.1.3.	Вірус східного енцефаломієліту коней	
20.4.1.4.	Вірус західного енцефаломієліту коней	
20.4.1.5.	Вірус гарячки лісу Семліки	
20.4.1.6.	Вірус гарячки Чикунгунья	
20.4.1.7.	Вірус гарячки О'Ньонг-Ньонг	
20.4.2.	Рід Rubivirus	
20.4.2.1.	Вірус краснухи	
20.5.	Родина Flaviviridae (Флавівіруси)	
	(Н. О. Виноград, В. П. Широбоков)	
20.5.1.	Рід Flavivirus	
20.5.1.1.	Вірус кліщового енцефаліту	
20.5.1.2.	Вірус гарячки Західного Нілу	
20.5.1.3.	Вірус японського енцефаліту	

20.5.1.4.	Вірус жовтої гарячки.....
20.5.1.5.	Вірус гарячки Денге.....
20.6.	Родина Arenaviridae (Аренавіруси).....
	<i>(Н. О. Виноград, І. В. Дзюблик, В. П. Широбоков)</i>
20.6.1.	Рід Arenavirus
20.6.1.1.	Вірус лімфоцитарного хориомеїнігіту.....
20.6.1.2.	Вірус Ласса
20.6.1.3.	Вірус Хунін
20.6.1.4.	Вірус Мачупо
20.7.	Родина Orthomyxoviridae (Ортоміксовіруси – віруси грипу)
	<i>(В. П. Широбоков, І. В. Дзюблик, С. І. Климнюк, К. І. Ліпатнікова)</i>
20.8.	Родина Paramyxoviridae (Параміксовіруси)
20.8.1.	Віруси парагрипу.....
20.8.2.	Віруси паротиту.....
20.8.3.	Вірус кори і вірус підгострого склерозуючого паненцефаліту
20.8.4.	Респіраторно-синцитіальний вірус
20.9.	Родина Rhabdoviridae (Рабдовіруси)
20.9.1.	Вірус сказу.....
20.9.2.	Вірус везикулярного стоматиту.....
20.10.	Родина Filoviridae (Філовіруси)
20.10.1.	Віруси Марбург і Ебола
20.11.	Родина Coronaviridae (Коронавіруси).....
20.11.1.	ТГРС-асоційований коронавірус Урбані.....
20.12.	Родина Retroviridae (Ретровіруси).....
20.12.1.	Вірус імунodefіциту людини (ВІЛ1/2).....
20.12.2.	Віруси Т-клітинних лейкозів людини.....
20.13.	Родина Caliciviridae (Каліцівіруси)
20.14.	Родина Astroviridae (Астровіруси).....
ДНК-вмісні віруси	
20.15.	Родина Parvoviridae (Парвовіруси)
20.15.1.	Парвовірус людини B19
20.15.2.	Парвовірус людини HBoV.....
20.15.3.	Аденоасоційовані депендовіруси
20.16.	Родина Adenoviridae (Аденовіруси).....
20.17.	Родина Herpesviridae (Герпесвіруси).....
20.17.1.	Віруси простого герпесу.....
20.17.2.	Вірус вітряної віспи – оперізуючого лишая
20.17.3.	Вірус Епштейна – Барр
20.17.4.	Цитомегаловірус
20.17.5.	Герпесвіруси 6, 7 і 8 типів
20.18.	Родина Poxviridae (Поксвіруси)
20.18.1.	Вірус натуральної віспи
20.18.2.	Вірус вісповакцини.....
20.18.3.	Вірус контагіозного молюска
20.18.4.	Віруси віспи корів, мавп, вірус Орф та інші

20.19.	Родина Papillomaviridae і Polyomaviridae	
20.20.	Віруси гепатитів	
20.20.1.	Облігатні гепатотропні віруси	
20.20.1.1.	Вірус гепатиту А	
20.20.1.2.	Вірус гепатиту В	
20.20.1.3.	Вірус гепатиту С	
20.20.1.4.	Вірус гепатиту D	
20.20.1.5.	Вірус гепатиту E	
20.20.1.6.	Вірус гепатиту G	
20.20.1.7.	Вірус гепатиту TT	
20.20.1.8.	Вірус гепатиту SENV	
20.21.	Онкогенні віруси	
	(Н. О. Виноград, В. П. Широбоков)	
20.21.1.	РНК-вмісні онковіруси	
20.21.1.1.	Родина Retroviridae	
20.21.2.	ДНК-вмісні онковіруси	
20.21.2.1.	Родина Papillomaviridae	
20.21.2.2.	Родина Polyomaviridae	
20.21.2.3.	Родина Herpesviridae	
20.21.2.4.	Родина Herpadnaviridae	
20.21.2.5.	Онковірус родини Poxviridae	
20.22.	Збудники повільних вірусних інфекцій	
	(Н. О. Виноград, В. П. Широбоков)	
20.22.1.	Вірус кору та ПСПЕ	
20.22.2.	Вірус краснухи	
20.22.3.	Вірус кліщового енцефаліту	
20.22.4.	Віруси герпесу	
20.23.	Пріони	
	(Н. О. Виноград)	

Розділ 21. Мікологія

(А. В. Руденко, Е. З. Коваль)

21.1.	Збудники поверхневих мікозів (кератомікози)	
21.1.1.	Різнокольоровий (висівкоподібний) лишай – <i>Malassezia furfur</i> (синоніми: <i>Pityrosporum orbiculare</i> , <i>Pityrosporum ovale</i>)	
21.1.2.	Чорна п'єдра	
21.1.3.	Біла п'єдра	
21.2.	Дерматомікози	
21.2.1.	Мікроспорія	
21.2.1.1.	<i>Microsporum audouinii</i>	
21.2.1.2.	<i>Microsporum ferrugineum</i>	
21.2.1.3.	<i>Microsporum canis</i>	
21.2.1.4.	<i>Microsporum gypseum</i>	
21.2.2.	Трихофітія	
21.2.2.1.	<i>Trichophyton violaceum</i>	
21.2.2.2.	<i>T. mentagrophytes</i>	
21.2.2.3.	<i>T. rubrum</i>	
21.2.2.4.	<i>T. schoenleinii</i>	
21.2.2.5.	<i>T. tonsurans</i>	

21.2.3.	Епідермофітія	
21.2.3.1.	<i>Epidermophyton floccosum</i>	
21.3.	Збудники підшкірних мікозів	
21.3.1.	Споротрихоз	
21.3.2.	Хромомікоз (хромобластомікоз)	
21.3.2.1.	<i>Fonsecaea pedrosoi/monophora</i>	
21.3.2.2.	<i>Phialophora verrucosa</i>	
21.3.2.3.	<i>Cladophialophora carrionii</i> (<i>Cladosporium carrionii</i>)	
21.3.3.	Міцетома (еуміцетома)	
21.3.4.	Феогіфомікози	
21.3.4.1.	Рід <i>Exophiala</i>	
21.3.4.2.	Рід <i>Phialophora</i>	
21.3.4.3.	Рід <i>Bipolaris</i>	
21.3.4.4.	Рід <i>Exserohilum</i>	
21.3.4.5.	Рід <i>Cladophialophora</i>	
21.3.4.6.	Рід <i>Phaeoannelomyces</i>	
21.3.4.7.	Рід <i>Aureobasidium</i>	
21.3.4.8.	Рід <i>Cladosporium</i>	
21.3.4.9.	Рід <i>Curvularia</i>	
21.3.4.10.	Рід <i>Alternaria</i>	
21.3.4.11.	Рід <i>Phoma</i>	
21.3.5.	Гіалогіфомікози	
21.3.5.1.	Рід <i>Acremonium</i>	
21.3.5.2.	Рід <i>Beauveria</i>	
21.3.5.3.	Рід <i>Paecilomyces</i>	
21.3.5.4.	Рід <i>Scedosporium</i>	
21.3.5.5.	Рід <i>Scopulariopsis</i>	
21.3.5.6.	Рід <i>Trichoderma</i>	
21.4.	Збудники глибоких (вісцеральних) мікозів. Особливо небезпечні мікотичні інфекції	
21.4.1.	Гістоплазмоз	
21.4.2.	Бластомікоз (північноамериканський бластомікоз)	
21.4.3.	Кокцидіоїдоз	
21.4.4.	Паракокцидіоїдоз (південноамериканський бластомікоз)	
21.4.5.	Адіаспіромікоз	
21.5.	Збудники опортуністичних мікозів	
21.5.1.	Кандидоз	
21.5.2.	Зигомікози (мукоромікози, мукорози)	
21.5.2.1.	Рід <i>Mucor</i>	
21.5.2.2.	Рід <i>Rhizopus</i>	
21.5.2.3.	Рід <i>Absidia</i>	
21.5.2.4.	Рід <i>Rhizomucor</i>	
21.5.2.5.	Рід <i>Basidiobolus</i>	
21.5.2.6.	Рід <i>Conidiobolus</i>	
21.5.3.	Аспергільоз	
21.5.3.1.	<i>A.fumigatus</i>	
21.5.3.2.	<i>A.flavus</i>	
21.5.3.3.	<i>A.niger</i>	
21.5.3.4.	<i>A.terreus</i>	
21.5.3.5.	<i>A.nidulans</i>	

21.5.4. Пеніцильоз	
21.5.4.1. <i>P.chrysogenum</i>	
21.5.4.2. <i>P.glaucum</i>	
21.5.4.3. Інші види пеніцилін	
21.5.5. Фузаріоз	
21.5.5.1. <i>F. chlamidosporum</i>	
21.5.5.2. <i>F. moniliforme</i>	
21.5.5.3. <i>F. oxysporum</i>	
21.5.5.4. <i>F. solani</i>	
21.5.5.5. <i>F. sporotrichioides</i>	
21.5.6. Пневмоцистоз	
21.6. Мікотоксикози. Гриби-продуценти мікотоксинів	
21.6.1. Споротрихієлотоксикоз	
21.6.2. Фузаріограмінеаротоксикоз та фузаріонівалетоксикоз	
21.6.3. Цитреовіридин (<i>Penicillium citreo-viride</i>)	
21.6.4. Ерготизм	
21.6.5. Афлатоксикози	
21.6.5.1. Охратоксини	
21.6.5.2. Патулін	
21.6.5.3. Інші афлатоксини	
21.6.6. Стахіботріотоксикоз	
21.7. Некласифіковані патогенні гриби	
21.7.1. <i>Lacazia loboi</i>	
21.7.2. <i>Rhinosporidium seebri</i>	
21.8. Мікоалергози	
21.9. Особливості мікологічних методів виділення грибів та їх ідентифікації	
21.10. Антифунгальні препарати для лікування мікозів	
Розділ 22. Протозоологія	
(Н. О. Виноград)	
22.1. Саркодові	
22.1.1. Збудник амєбіазу – <i>Entamoeba histolytica</i>	
22.1.2. Вільноживучі патогенні амєби	
22.1.2.1. Неглерії (рід <i>Naegleria</i>)	
22.1.2.2. Акантамеби (рід <i>Acanthamoeba</i>)	
22.2. Джгутикові	
22.2.1. Збудники лейшманіозу (<i>Leishmania</i> spp.)	
22.2.1.1. Збудники вісцерального лейшманіозу – <i>Leishmania donovani</i> – комплекс (<i>L. donovani</i> , <i>L. donovani infantum</i> , <i>L. chagasi</i>)	
22.2.1.2. Збудники шкірного лейшманіозу – <i>Leishmania tropica</i> – комплекс (<i>L. tropica</i> , <i>L. major</i> , <i>L. aethiopica</i>)	
22.2.2. Збудники трипаносомозу	
22.2.2.1. Збудники африканського трипаносомозу <i>Tripanosoma brucei gambiense</i> і <i>Tripanosoma brucei rhodesiense</i>	
22.2.2.2. Збудник американського трипаносомозу <i>Tripanosoma cruzi</i>	
22.2.3. Збудник лямбліозу <i>Giardia lamblia</i> (<i>Lamblia intestinalis</i>)	

22.2.4.	Збудники трихомонозу	
22.2.4.1.	Трихомоноз сечостатевого – <i>Trichomonas vaginalis</i>	
22.2.4.2.	Трихомоноз ротовий – <i>Trichomonas tenax</i>	
22.2.4.3.	Трихомоноз кишковий – <i>Trichomonas hominis</i>	
22.3.	Споровики	
22.3.1.	Збудники малярії	
22.3.1.1.	Збудник триденної малярії – <i>Plasmodium vivax</i>	
22.3.1.2.	Збудник малярії овале – <i>Plasmodium ovale</i>	
22.3.1.3.	Збудник чотириденної малярії – <i>Plasmodium malariae</i>	
22.3.1.4.	Збудник тропічної малярії – <i>Plasmodium falciparum</i>	
22.3.2.	Збудник токсоплазмозу – <i>Toxoplasma gondii</i>	
22.3.3.	Збудники саркоцистозу – <i>Sarcocystis suis hominis</i> і <i>Sarcocystis hominis</i>	
22.3.4.	Збудники ізоспорозу – <i>Isospora belli</i> та <i>Isospora natalensis</i>	
22.3.5.	Збудники криптоспоридіозу – <i>Cryptosporidium hominis</i> і <i>Cryptosporidium parvum</i>	
22.3.6.	Збудник циклоспорозу – <i>Cyclospora cayentanensis</i>	
22.3.7.	Збудники бабезіозу – <i>Babesia microti</i> та <i>Babesia divergens</i>	
22.4.	Війкові	
22.4.1.	Збудник балантидіазу – <i>Balantidium coli</i>	
22.5.	Мікроспоридії	
22.5.1.	Збудники мікроспоридіозу	
22.5.1.1.	<i>Enterocytozoon bienersi</i>	
22.5.1.2.	<i>Enterocytozoon intestinalis</i>	
22.5.1.3.	<i>Enterocytozoon hellem</i>	
22.5.1.4.	<i>Enterocytozoon cuniculi</i>	
22.5.1.5.	<i>Vittaforma corneae</i>	
22.5.1.6.	<i>Brachiola connori</i>	
22.5.1.7.	<i>Nosema ocularum</i>	
22.6.	Бластоцисти	
22.6.1.	Збудник бластоцистозу – <i>Blastocystis hominis</i>	

Розділ 23. Гельмінти

(Н. О. Виноград)

23.1.	Будова і класифікація гельмінтів	
23.2.	Нематоди	
23.2.1.	Збудники анкілостомідозів – <i>Ancylostoma duodenale</i> і <i>Necator americanus</i>	
23.2.2.	Збудник аскаридозу – <i>Ascaris lumbricoides</i>	
23.2.3.	Збудник дракункульозу (ришта) – <i>Dracunculus medinensis</i>	
23.2.4.	Збудник ентеробіозу – <i>Enterobius vermicularis</i>	
23.2.5.	Збудник стронгілоїдозу – <i>Strongyloides stercoralis</i>	
23.2.6.	Збудник токсикарозу – <i>Toxocara canis</i>	
23.2.7.	Збудник трихinelозу – <i>Trichinella spiralis</i> і <i>Trichinella pseudospiralis</i>	
23.2.8.	Збудник трихоцефалозу – <i>Trichocephalus trichiurus</i>	
23.3.	Цестоди	
23.3.1.	Збудник альвеококозу – <i>Alveococcus multilocularis multilocularis</i>	
23.3.2.	Збудник гіменолепідозу – <i>Hymenolepis nana</i>	
23.3.3.	Збудник дифілоботріозу – <i>Diphyllobotrium latum</i>	

23.3.4.	Збудник ехінококозу – Echinococcus granulosus	
23.3.5.	Збудник тениаринхозу – Taeniarhynchus saginatus	
23.3.6.	Збудник тениозу і цистицеркозу Tenia solium	
23.4.	Трематоди	
23.4.1.	Збудники опісторхозу – Opisthorchis fllineus і Opisthorchis viverrini	
23.4.2.	Збудники фасціольозу – Fasciola hepatica та Fasciola gigantica	
23.5.	Антигельмінтні препарати	

Розділ 24. Клінічна мікробіологія та імунологія.

(С. І. Климнюк)

24.1.	Умовно-патогенні мікроорганізми.	
24.2.	Опортуністичні інфекції	
24.3.	Етіологія бактеріємії і сепсису	
24.4.	Етіологія опортуністичних гнійно-запальних інфекцій	
24.4.1.	Етіологія ранової та опікової інфекції.	
24.4.2.	Етіологія гнійних запалень різних органів і тканин	
24.4.3.	Етіологія опортуністичних бронхолегеневих інфекцій	
24.4.4.	Етіологія опортуністичних урологічних інфекцій	
24.4.5.	Етіологія опортуністичних гінекологічних інфекцій	
24.4.6.	Етіологія опортуністичних інфекцій центральної нервової системи	
24.4.7.	Етіологія опортуністичних кишкових інфекцій	
24.5.	Дисбактеріоз (дисбіоз).	
24.6.	Внутрішньолікарняні (госпітальні, нозокоміальні, ятрогенні) інфекції	
24.7.	Мікробіологічні критерії етіологічної ролі збудників опортуністичних інфекцій	
24.8.	Епідеміологічний контроль у системі заходів з профілактики внутрішньолікарняних інфекцій	
24.9.	Імунокорекція	
24.10.	Імуномодулятори та їх використання	

Розділ 25. Мікроорганізми і плід

(О. І. Євтушенко)

25.1.	Етіологія	
25.2.	Епідеміологія	
25.3.	Патогенез	
25.4.	Принципи мікробіологічної діагностики внутрішньоутробних інфекцій	
25.5.	Вірусні інфекції	
25.5.1.	Цитомегаловірусна інфекція	
25.5.2.	Герпес	
25.5.3.	Вірус вітряної віспи – оперізуючого лишая	
25.5.4.	Червінка (краснуха)	
25.5.5.	ВІЛ-інфекція	
25.5.6.	Вірусні гепатити	
25.5.7.	Ентеровіруси	
25.5.8.	Парвовірусна інфекція	

25.6.	Бактеріальні інфекції	
25.7.	Грибкові інфекції	
25.8.	Протозойні інфекції	

Розділ 26. Екологія мікроорганізмів

(С. І. Климнюк)

26.1.	Роль мікроорганізмів в існуванні біосфери, кругообігу речовин у природі	
26.2.	Основні екологічні поняття	
26.3.	Екологічні зв'язки у мікробіоценозах	
26.4.	Мікрофлора ґрунту	
26.5.	Мікрофлора водоймищ	
26.6.	Мікрофлора повітря	
26.7.	Мікрофлора харчових продуктів	
26.8.	Мікрофлора виробничих, побутових та медичних об'єктів	
26.9.	Мікробіологічні аспекти охорони довкілля	

Розділ 27. Нормальна мікрофлора тіла людини

(В. П. Ширококов, Д. С. Янковський, Г. С. Димент).

27.1.	Значення нормальної мікрофлори тіла людини	
27.2.	Загальні уявлення про мікробну екологію людини	
27.3.	Мікрофлора ротової порожнини	
27.4.	Мікрофлора стравоходу	
27.5.	Мікрофлора шлунка	
27.6.	Мікрофлора тонкої кишки	
27.7.	Мікрофлора товстої кишки	
27.7.1.	Анаеробна асоціація	
27.7.2.	Аеробні і факультативно-анаеробні представники нормальної мікробіоти товстої кишки	
27.7.3.	Транзиторна мікрофлора	
27.8.	Фізіологічні функції нормальної мікрофлори травного тракту	
27.9.	Мікрофлора шкіри	
27.10.	Мікрофлора урогенітального тракту	
27.11.	Мікрофлора дихальних шляхів і кон'юнктиви	
27.12.	Еубіоз і його порушення	
27.13.	Засоби бактеріальної профілактики і терапії	

Розділ 28. Санітарна мікробіологія

(О. В. Салата)

28.1.	Санітарно-показові мікроорганізми	
28.2.	Мікробіологічний контроль повітря	
28.3.	Мікробіологічний контроль води	
28.4.	Мікробіологічний контроль ґрунту	
28.5.	Мікробіологічний контроль предметів побуту	
28.6.	Мікробіологічний контроль харчових продуктів	
28.7.	Санітарно-вірусологічні дослідження	
28.7.1.	Санітарна вірусологія води і ґрунту	
28.7.2.	Санітарна вірусологія повітря	

Розділ 29. Мікрофлора ротової порожнини	
(В. В. Данілейченко)	
29.1. Мікрофлора ротової порожнини в нормі	
29.2. Місцевий імунітет ротової порожнини	
29.3. Роль мікроорганізмів у виникненні та розвитку захворювань щелепно-лицевої області	
Розділ 30. Мікробіологічні дослідження у фармації	
30.1. Фітопатогенні бактерії	
(Й. М. Федечко)	
30.2. Фітопатогенні віруси	
(Й. М. Федечко)	
30.3. Фітопатогенні гриби	
(Й. М. Федечко)	
30.4. Прояви патогенної дії на рослини фітопатогенних мікроорганізмів	
(Й. М. Федечко)	
30.5. Діагностика інфекційних хвороб рослин	
(Й. М. Федечко)	
30.6. Мікробіологічні дослідження лікарської сировини, напівфабрикатів та готових лікарських форм	
(Й. М. Федечко)	
30.7. Мікробіологічний контроль лікарських засобів в умовах аптечного виробництва та фармацевтичних підприємств	
(А. І. Якименко)	
Розділ 31. Замість закінчення. Мікробний літопис біосфери Землі	
(В. П. Широбоков, Д. С. Янковський, Г. С. Димент)	
31.1. Свідчення мікробної палеонтології	
31.2. Гіпотези походження життя	
31.3. Роль глин в еволюції життя	
ДОДАТОК 1. Основні патогенні бактерії, віруси, мікроскопічні гриби та найпростіші і захворювання, які вони спричиняють	
(С. І. Климнюк)	
ДОДАТОК 2. Словник термінів з мікології	
(А. В. Руденко)	
ЛІТЕРАТУРА	
ПРЕДМЕТНИЙ ПОКАЖЧИК	
(М. В. Шилов)	
ІМЕННИЙ ПОКАЖЧИК	
(М. В. Шилов)	
ПОКАЖЧИК ЛАТИНСЬКИХ НАЗВ МІКРООРГАНІЗМІВ ТА ГЕЛЬМІНТІВ	
(М. В. Шилов)	

ПЕРЕДМОВА

Мікробіологія з вірусологією та імунологією являє собою інтегральну наукову дисципліну, що викладається в вищих медичних навчальних закладах в єдиному алгоритмі. Об'єкти вивчення мікробіології мають мікроскопічні розміри і принципово відрізняються від інших живих істот цілим рядом властивостей.

Досягнення сучасної медичної мікробіології лежать в основі боротьби з інфекційними захворюваннями. Відомо, що понад 70 % усіх захворювань людини мають інфекційну природу і викликаються різноманітними патогенними мікробами. Крім того, мікробний фактор відіграє важливу роль у патогенезі багатьох так званих соматичних захворювань: злоякісних новоутворень, серцево-судинної патології, захворювань внутрішніх органів, зокрема, виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки та ін.

Людина історично співіснує зі світом мікробів, які заселяють її відкриті порожнини і слизові оболонки. Ця так звана нормальна мікрофлора, що зосереджена в особливих біоплівках, має важливе фізіологічне значення на різних етапах індивідуального розвитку людини. Мікроби відіграють також величезну роль в існуванні біосфери, визначають екологічну чистоту середовища, яке оточує людину.

Все це обумовлює важливість мікробіології, вірусології та імунології в системі підготовки сучасного лікаря.

У даному підручнику, підготовленому провідними мікробіологами України з великим науковим і педагогічним досвідом, узагальнені досягнення сучасної медичної мікробіології. Підручник складено відповідно до нової типової програми навчальної дисципліни “Мікробіологія, вірусологія та імунологія” з урахуванням принципів і засад загальноєвропейської Болонської декларації.

Усі назви мікроорганізмів приведені у відповідність до останньої класифікації прокаріотів (*Bergey's Manual of Systematic Bacteriology 2nd. Edition, 2001–2005*), а також рішень VII Міжнародного Конгресу з таксономії вірусів.

Підручник розраховано на студентів медичних вищих навчальних закладів, аспірантів, інтернів, а також лікарів, що працюють у галузі інфекційної патології.

Ми розуміємо, що книга не позбавлена недоліків, і будемо вдячні читачам за критичні зауваження, відгуки і побажання, висловлені на нашу адресу.

АВТОРИ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ

АНГЛІЙСЬКИЙ АЛФАВІТ

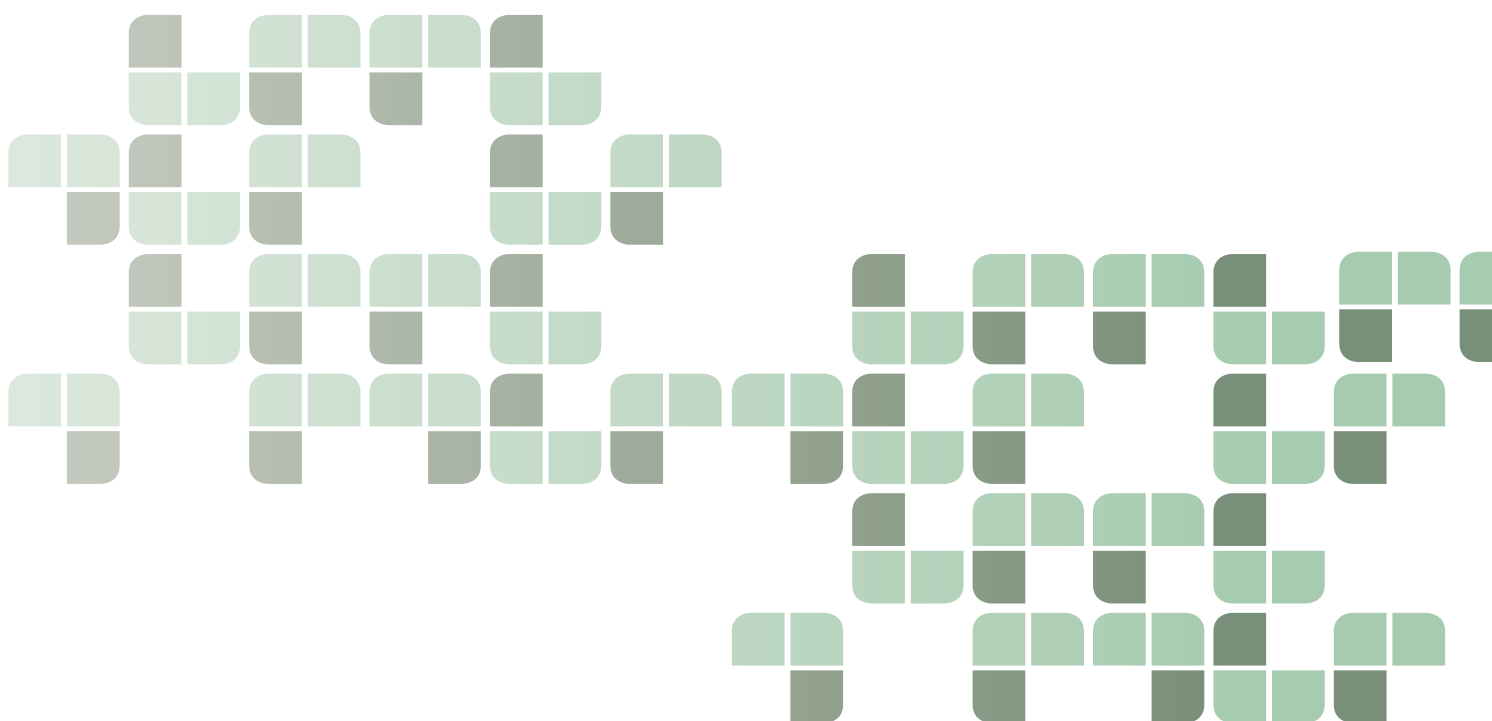
BSE	Bovine Spongiform Encephalopathy (губкоподібна енцефалопатія великої рогатої худоби)
CJD	Creutzfeldt – Jakob Disease (хвороба Крейтцфельда – Якоба)
CD	Clusters of Differentiation (антигени кластерів диференціації)
DVC	Direct Viable Count (прямий підрахунок життєздатних клітин)
EBNA	Epstein – Barr Nuclear Antigen (ядерний антиген вірусу Епштейна – Барр)
EBV	Epstein-Barr Virus (вірус Епштейна – Барр)
FFI	Fatal Familial Insomnia (фатальна сімейна інсомнія)
GSS	Gerstmann – Straussler – Scheinker – Герстмана – Штреуслера – Шейнкера (хвороба)
Hfr	High Frequency Recombination (висока частота рекомбінації)
HA	Hemagglutinin (гемаглютинін)
HLA	Human Leukocyte Antigens (лейкоцитарні антигени людини)
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecules (молекули міжклітинної адгезії 1 типу)
INT	Iodonitrotetrazolium Violetes (йодонітротетразоловий фіолетовий)
LFA-1	Leukocyte function-associated antigen (лейкоцитарний функція-асоційований антиген 1 типу)
NA	Neuraminidase (нейрамінідаза)
NAD	Nicotinamide adenine dinucleotide (нікотинамідаденіндинуклеотид)
NK	Natural killer (cells) – натуральні (природні) кілери (НК або ж ПК)
OMP	outer membrane proteins (зовнішні мембранні протеїни)
PAMP	pathogen-associated molecular pattern (патогензв'язані молекулярні шаблони)
PRR	pattern recognition receptor (рецептори шаблонного розпізнавання)
Rh	Rhesus human (система резус)
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome (Важкий гострий респіраторний синдром)
SINV	Sindbis Virus (вірус Сіндбіс)
TCR	T-cell receptors (Т-клітинні рецептори)
Th 1	T-helper (Т-хелпери 1 типу)
TTV	transfusion-transmitted virus (вірус, що передається при переливанні крові)
TWAR	Taiwan acute respiratory (збудник Тайванського гострого респіраторного захворювання)
VCA	viral capsid antigen (вірусний капсидний антиген)
VZV	Varicella zoster virus (вірус вітряної віспи – оперізуючого лишая)
V-антигени	Віріонні антигени
YFV	Yellow fever virus (вірус жовтої гарячки)

УКРАЇНСЬКИЙ АЛФАВІТ

АГ	антиген
АГНП	анаеробні грамнегативні палички (англ.: AGNB)

АГРР	антигенрозпізнавальний рецептор
АПК	антигенпрезентуючі клітини
АТ	антитіло
БГКП	бактерії групи кишкової палички
БУО	бляшкоутворююча одиниця
БПА	біологічні патогенні агенти
БЦЖ	бацила Кальмета-Жерена (протитуберкульозна вакцина)
ВГВ	вірус гепатиту В
ВГЛ	вірус герпесу людини
ВДШ	верхні дихальні шляхи
ВЕБ	вірус Епштейна-Бар
ВІЛ	вірус імунного дефіциту людини
ВНК-21	назва культури клітин
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВПГ-1	вірус простого герпесу
ВПГЛ	віруси парагрипу людини
ВРХ	велика рогата худоба
ГД	гепатит D
ГГНС	геморагічна гарячка з нирковим синдромом
ГІ	герпетична інфекція
ГКІ	гострі кишкові інфекції
ГКГ	головний комплекс гістосумісності
ГМ-КСФ	гранулоцит-макрофаг-колонієстимулюючий фактор
ГРВІ	гострі респіраторні вірусні інфекції
ГУТ	гіперчутливість уповільненого типу
ДНК	дезоксирибонуклеїнова кислота
ДФУ	Державна Фармакопея України
ЕМ	електронний мікроскоп або електронна мікроскопія
ЕТКП	ентеротоксигенні кишкові палички
ЗЕК	західний енцефаломієліт коней
ЗТ	зворотна транскриптаза
ІБ	імуноблотінг
ІЕМ	імунна електронна мікроскопія
ІЛ	інтерлейкіни
ІРНК	інформаційна РНК
ІФА	імуноферментний аналіз
ІФН	інтерферони
ІХА	імунохемолюмінесцентний аналіз
КК	культура клітин
КЛЖК	коротко ланцюгові жирні кислоти
КУО	колонієутворюючі одиниці
КСФ	колонієстимулюючі фактори
ЛПС	ліпополісахарид
МІК	мінімальна інгібувальна концентрація
ММ	молекулярна маса
МПА	м'ясо-пептонний агар
МПБ	м'ясо-пептонний бульйон

мРНК	матрична РНК
МФА	метод флуоресціюючих антитіл
НАД	Никотинамидадениндинуклеотид
НІЗТ	нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ
НК	Натуральні кілери (англ.: NK) = природні кілери
ПАР	поверхнево-активна речовина
ПК	природні кілери = натуральні кілери (НК)
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
ПСПЕ	підгострий склерозуючий паненцефаломієліт
РА	реакція аглютинації
РБН	реакція біологічної нейтралізації
РВ	реакція Вассермана
РВІ	ротавірусна інфекція
РГА	реакція гемаглютинації
РГГА	реакція гальмування гемаглютинації
РЗК	реакція зв'язування комплементу
РІА	радіоімунний аналіз
РІФ	реакція імунної флуоресценції
РН	реакція нейтралізації
РНГА	реакція непрямой гемаглютинації
РНІФ	реакція непрямой імунофлуоресценції
РНК	рибонуклеїнова кислота
РН	реакція нейтралізації
РП	реакція преципітації
РПГА	реакція пасивної гемаглютинації
рРНК	рибосомні РНК
СМР	спинномозкова рідина
СНІД	синдром набутого імунного дефіциту
ТГРС	тяжкий гострий респіраторний синдром
УПМ	умовнопатогенні мікроорганізми
ФЕК	фотоелектроколориметр
ФІТЦ	флуоресцеїнізотіоціанат
ФНП	фактор некрозу пухлин
ХАО	хоріоантотісна оболонка
цАМФ	циклічний аденозинмонофосфат
ЦМВ	цитомегаловірус
ЦМВІ	цитомегаловірусна інфекція
ЦНС	центральна нервова система
ЦПД	цитопатична дія
ШКТ	шлунково-кишковий тракт





ЗАГАЛЬНА МІКРОБІОЛОГІЯ

ЧАСТИНА I



1 РОЗДІЛ

СВІТ МІКРОБІВ ТА ЙОГО ЗНАЧЕННЯ

1.1.

РОЛЬ МІКРОБІВ У БІОСФЕРІ ТА В ЖИТТІ ЛЮДИНИ. ЗНАЧЕННЯ СУЧАСНОЇ МЕДИЧНОЇ МІКРОБІОЛОГІЇ

Мікробіологія, особливо медична, розвивається дуже бурхливо, акумулюючи найсучасніші методи і підходи. Вона має не тільки важливе теоретичне, але й величезне практичне значення: використовується для санітарної оцінки довкілля, екологічного благополуччя, діагностики, профілактики і лікування інфекційних захворювань, а також як один із принципових моментів доказової медицини.

Останніми роками ми стаємо свідками появи все нових збудників інфекційних захворювань, які не були відомі і зафіксовані раніше. Серед них пріонні (коров'ячий сказ), вірусні (ВІЛ-інфекція, пандемічний грип, геморагічні гарячки), бактерійні (хвороба легіонерів, хвороба Лайма), грибові (пневмоцистна пневмонія), протозойні (акантамебний менінгоенцефаліт) інфекції й інвазії. Все більшої актуальності набувають госпітальні інфекції. Особливою проблемою є поширен-

ня антибіотико- і хіміорезистентних штамів мікробів (наприклад, збудників туберкульозу).

Із чим пов'язаний процес прискорення еволюції мікробів на шляху паразитизму? Крім внутрішніх причин, пов'язаних з генетичними, адаптаційними процесами у світі самих мікробів, серед можливих причин не можна виключити глобальні планетарні зрушення: потепління атмосфери Землі, інтенсифікація контактів між дикими та свійськими тваринами, екологічні зміни, насичення навколишнього середовища мутагенними факторами техногенної природи тощо.

Окремого значення набувають досягнення сучасної синтетичної біології, біотехнології, генноінженерні дослідження, широке використання генетично змінених мікроорганізмів як продуцентів потрібних людині матеріалів, а також векторів для адресної доставки терапевтичних препаратів в організмі лю-

дини. Ці наукові напрямки не лише відкривають нові горизонти розвитку, але й потребують пильної уваги за штучно одержаними генетично зміненими мікроорганізмами в аспекті їх безпечності для людини.

Революційно розвивається імунологія – наука про стійкість організму до інфекційних та інших чужорідних агентів. Сфера вивчення мікробіологічних та імунологічних процесів перейшла на молекулярно-генетичний і молекулярно-біохімічний рівні.

Життя на Землі представлене різними живими істотами. Їх неоднакова організація, спосіб життя, біохімічна активність переконують, що виникли вони неодноразово: відслідковується певна еволюційна наступність між описаними наукою видами, родами, родами і класами живих істот. Найпоширенішими у біосфері є представники світу мікробів, які за загальною біологічною масою в багато разів перевищують усі інші відомі живі істоти.

Термін “мікроб” був запропонований в кінці XIX сторіччя французьким вченим Седділо і об’єднує всі живі істоти, які не можна побачити неозброєним оком. Око людини може виявити частинки, що не перевищують 0,1–0,2 мм. Усе дрібніше людина може побачити лише за допомогою збільшувачих оптичних систем, мікроскопів. Для вивчення мікробів використовують різні мікроскопи і методи мікроскопування: світлову мікроскопію з її варіантами, лазерну

конфокальну мікроскопію, електронну мікроскопію, рентгеноструктурне дослідження та інші. Сьогодні за допомогою найсучасніших оптичних приладів можна вивчати структури, які вимірюються кількома Å (1 нанометр = 10 ангстремів), існує можливість побачити контури великих молекул-біополімерів. Мікробіологія давно працює на рівні нанобіотехнологій.

Фізичний вік нашої планети нараховує приблизно 5,5 млрд років. Життя на Землі започаткувалося близько 3,5 млрд років тому, про що свідчать палеомікробіологічні знахідки.

Дискусійними є питання, які форми життя були на початку біологічної еволюції. Не викликає сумніву лише одне: це були мікроби (рис. 1.1).

Ряд авторів висуває гіпотезу про зародження життя у первинному океані Землі, насиченому неорганічними й органічними речовинами. Є погляди, що спочатку виникають нуклеїнові кислоти, віруси, а далі – простіші і складніші клітинні форми. Існують припущення про занесення спорових форм мікробів із Космосу. Нещодавно описано найдрібніші надзвичайно стійкі клітинні форми – наноби, які, не виключено, потрапили на Землю з метеоритами.

Можна стверджувати, що на моделі мікробів відбувався еволюційний відбір найдосконаліших генетичних та біохімічних схем. Саме мікроби відіграли визначальну роль у створенні сучасних умов біосфери



Рис. 1.1. Еволюція життя на Землі

Землі (газового складу атмосфери, кругообігу органічних та неорганічних речовин, накопиченні корисних копалин, формування плідного шару ґрунту та ін.).

Здавна людство намагається використовувати потужний функціональний потенціал мікробів для своїх цілей (виробництво хліба, вина, пива, спирту, одержання оцту, застосування мікробів у процесі одержання різноманітних молочнокислих продуктів, шкіряних виробів тощо).

Таблиця 1.1. Основні представники світу мікробів

Клітинні	Неклітинні
Найпростіші	Віруси
Гриби	Віроїди
Бактерії	Пріони
Спірохети	
Мікоплазми	
L-форми	
Хламідії	
Рикетсії	

Мікроби універсальні (всюдисущі). Вони є навколо нас (у зовнішньому середовищі, яке оточує люди-

ну), а також заселяють усі відкриті порожнини нашого тіла, що контактують із цим середовищем. Мікроби знаходимо в усіх кутках біосфери Землі.

Основною ознакою мікробів є їх мікроскопічні розміри. Але з урахуванням сучасних досягнень науки можна стверджувати, що існують представники світу мікробів, які не можна побачити в жодному мікроскопі. Йдеться про відкриття останнім часом віроїдів (циркулярні інфекційні молекули РНК) та пріонів (інфекційні агенти, що складаються лише з білка). Завдяки відкриттю віроїдів, пріонів поняття “інфекційний агент” переходить на молекулярний рівень. Отже, об’єктами вивчення мікробіології є структури клітинної і неклітинної (в тому числі молекулярної) природи (див. табл. 1.1).

Вчення про мікроби покладено в основу гіпотез походження життя на Землі, його еволюції, а також можливих шляхів формування спадкового коду і передачі генетичної інформації.

Незважаючи на велику розмаїтість структурних і функціональних властивостей, для більшості мікробів характерні такі спільні риси:

- Мікроскопічні розміри
- Порівняльна простота організації

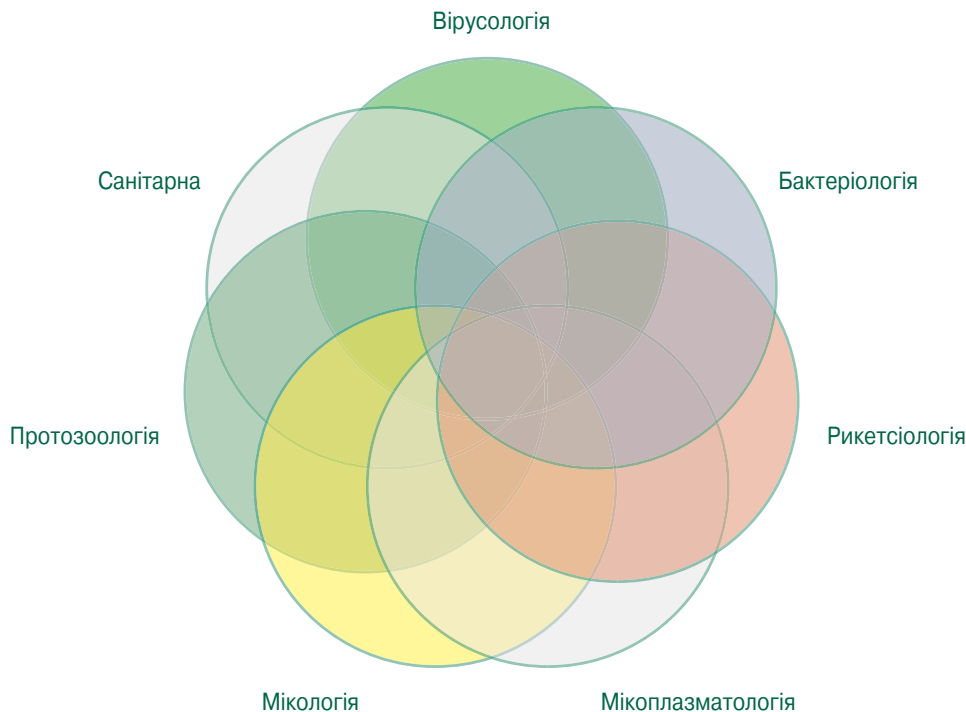


Рис. 1.2. Розділи медичної мікробіології

- Велика швидкість розмноження
- Пластичність, здатність до швидкого пристосування
- Убіквітарність (універсальне поширення в біосфері)
- Висока біохімічна активність
- Наявність у деяких мікробів патогенних властивостей

Таким чином, мікробіологія як наука вивчає властивості мікробів, їх взаємодію з біосферою, використання мікробів на благо людини.

Мікробіологія є комплексною і диференційованою наукою. В межах мікробіології сформувалися окремі мікробіологічні галузі: промислова мікробіологія, сільськогосподарська мікробіологія, гідробіологічна мікробіологія, космічна мікробіологія. Окремо стоять медична та ветеринарна мікробіологія, спрямовані на вивчення хвороботворних мікробів.

Медична мікробіологія вивчає властивості патогенних представників світу мікробів, їх взаємодію з організмом людини, механізми розвитку інфекційних захворювань, методи їх діагностики, специфічного лікування та профілактики.

У вищих медичних навчальних закладах мікробіологія викладається як інтегральна дисципліна, що об'єднує ряд самостійних розділів (предметів), тісно пов'язаних між собою, – бактеріологію, вірусологію, мікологію, протозоологію, санітарну мікробіологію та імунологію, тому їх вивчення проводять комплексно, в єдиному алгоритмі (див. рис. 1.2).

Відомо, що кожна наука розробляє свою методологію і має власні, оригінальні методи дослідження. Медична мікробіологія також має великий пакет оригінальних методів, які можна поєднати в такі групи:

- Мікроскопічні методи
- Культивування і виділення чистих культур мікробів
- Імунологічні методи
- Моделювання на тваринах
- Вірусологічні методи
- Біотехнологічні та генноінженерні методи

Названі мікробіологічні методи широко використовуються іншими медико-біологічними, гігієнічними та клінічними дисциплінами, між якими існує тісний зв'язок (рис. 1.3).

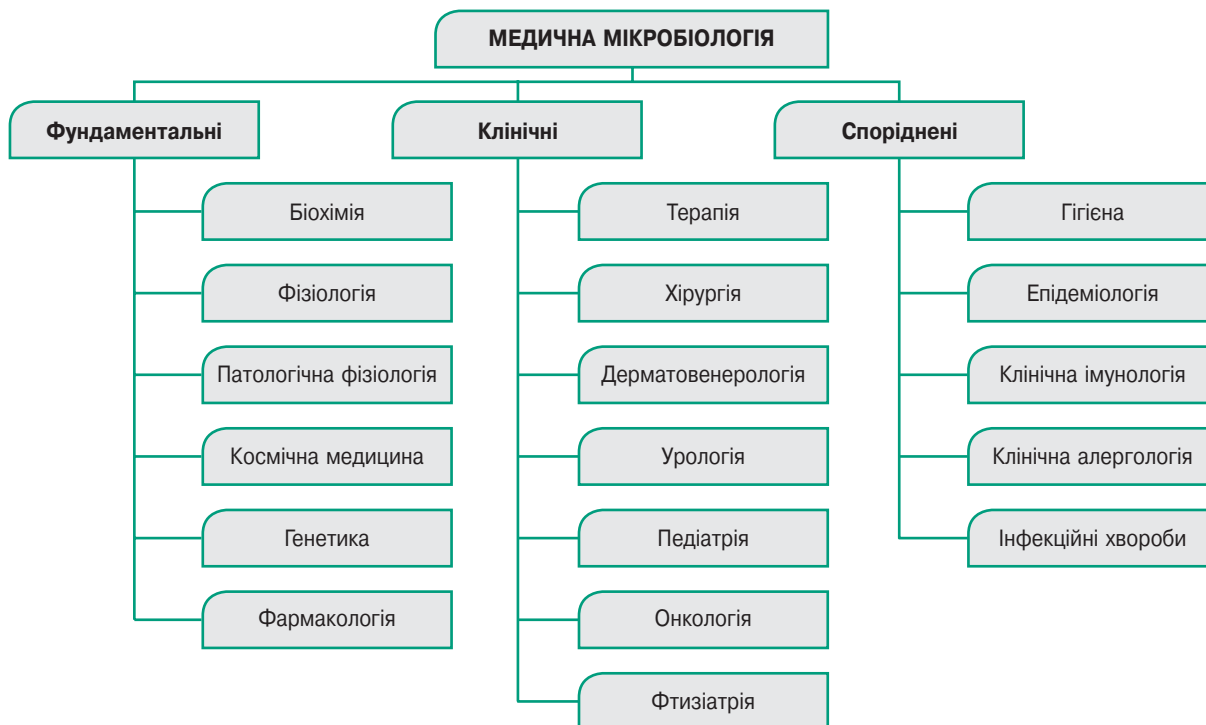


Рис. 1.3. Зв'язок медичної мікробіології з іншими науками

Як вже відзначалося, сучасна мікробіологія набула принципово нових рис порівняно з класичною мікробіологією. Це, з одного боку, зумовлено новими технологічними підходами і методичними можливостями, а з іншого – прискореною еволюцією самих патогенних мікробів. Зокрема, з'явилися переконливі

докази, що мікроби відіграють важливу роль не тільки як збудники інфекційних, але й цілого ряду соматичних захворювань людини. Все це обумовлює величезне значення мікробіології, вірусології та імунології для сучасної медицини в цілому, у практичній діяльності кожного лікаря, незалежно від спеціалізації.

Принципові риси сучасної медичної мікробіології:

- Виникнення нових інфекційних захворювань.
- Активація інфекцій, які раніше вважалися контрольованими.
- З'ясування ролі мікробів у розвитку соматичних захворювань.
- Глибоке вивчення значення нормальної мікрофлори та її терапевтичного використання.
- Ерадикація ряду інфекційних захворювань. Розробка принципово нових вакцин.
- Розробка нових методів мікробіологічної діагностики.
- Широке використання мікробів у молекулярно-генетичних дослідженнях та біотехнологічних процесах.

1.2.

ІСТОРІЯ РОЗВИТКУ МІКРОБІОЛОГІЇ, ВІРУСОЛОГІЇ ТА ІМУНОЛОГІЇ

Дослідники поділяють історію розвитку мікробіології на кілька періодів:

- Евристичний (або емпіричний).
- Морфологічний (або описовий).
- Фізіологічний.
- Хіміотерапевтичний.
- Імунологічний.
- Вірусологічний.
- Молекулярно-генетичний.

Така періодизація досить умовна. Насправді окремі періоди інколи співпадали в часі, наукові відкриття, що лежать в основі цієї періодизації, нерідко відбувалися одночасно, з подальшим паралельним накопиченням відповідних знань.

Евристичний (емпіричний) період

Історія поглядів на природу інфекційних хвороб сягає в далекі часи. Здавна існувало припущення, що повальні хвороби (мори) мають особливу причину і викликаються специфічними об'єктами малих розмірів. Гіппократ (IV–III ст. до н.е.) називав їх міазмами, які пов'язував з випаровуваннями гнилих боліт. Італійський лікар і поет Джералімо Фрокасторо (1476–1553) висунув думку про існування “живих контактів”, що здатні передаватися від хворої до здорової людини через повітря або інші зовнішні фактори. Він навіть пропонував для

боротьби з моровими хворобами ізоляцію хворих, знищення живих контактів різними методами, зокрема, окурюванням димом з ялівцю та іншими прийомами. Але це були лише припущення щодо існування специфічних інфекційних агентів.

Морфологічний період

Першим побачив мікроби під мікроскопом голландський дослідник Антоні ван Левенгук (1632–1723).

У 1683 році він побачив за допомогою сконструйованого ним мікроскопа, який давав збільшення у 150–300 разів, різноманітні форми дуже дрібних живих, переважно рухливих істот, яких назвав “живими звірятками” – *viva animalculae* – і навіть замалював їх форми.

Він зробив, власно кажучи, першу морфологічну класифікацію бактерій і відкрив описовий, або морфологічний період історії мікробіології, який триває і сьогодні, збагачуючись щораз новими методами мікроскопічного дослідження (світова мікроскопія, електронна мікроскопія, лазерна конфокальна мікроскопія, рентгеноструктурний аналіз).

Важливе значення у становленні морфологічного періоду мали дослідження Д. С. Самойловича (1724–1805) та М. М. Тереховського (1740–1796), що істотно збагатили українську і російську мікробіологічну науку.



Антоні ван Левенгук

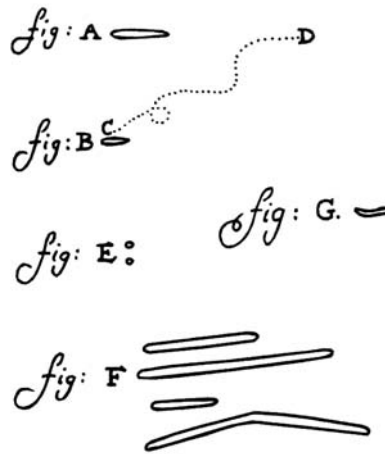


Рисунок Левенгука
із зображенням мікроорганізмів



Д. С. Самойлович

Данило Самойлович Самойлович – вихованець Київської духовної академії, а далі – Страсбурзького університету. Він увійшов в історію мікробіології як учений, що досліджував особливо небезпечну інфекцію – чуму. Д. Самойлович був переконаний, що чума викликається особливою дрібною живою істотою, яку намагався знайти у крові померлих від чуми під мікроскопом. Запропонував сортування хворих, роботу медперсоналу в чумних джерелах в ізоляційному халаті, просоченому оцтом, та взутті, намащеному дьогтем. Вважав за доцільне окурювання або знищення одягу хворих, через який, за думкою вченого, передається заразний фактор. Все це було елементами нового наукового напрямку, що далі сформувався в епідеміологію.

Вихованець Київської духовної академії і Страсбурзького університету Мартин Матвійович Тереховський був першим вітчизняним мікробіологом, який широко використовував експериментальні підходи при вивченні мікробів. Ще під час навчання в університеті він захистив дисертацію “Про наливковий хаос Ліннея” (1775), в якій довів неспроможність ідеї самозародження мікробів, критично проаналізував дані про морфологію мікроскопічних істот, висловив свої погляди на їх користь та шкоду. Дисертація М. М. Тереховського набула світової популярності, а її автор по праву розглядається як перший вітчизняний мікроскопіст-біолог.

Фізіологічний період

Його започаткував видатний французький вчений Луї Пастер (1822–1895), якого називають творцем наукової мікробіології.

Про геніальну творчість, велич Пастера написано дуже багато. Його відкриття зробили переворот у біології й медицині. Саме він довів мікробну природу бродіння, значення мікробів у виникненні інфекційних захворювань. Він відкрив збудників ряду заразних хвороб людини (сибірки, пологової гарячки, гнійних процесів, злоскісного набряку). Пастер відкрив явище анаеробіозу у світі мікробів. Науково довів неможливість самозародження мікроорганізмів. Уперше науково обґрунтував можливість експериментального одержання живих вакцин (проти сибірки, проти сказу, проти холери курей). Запропонував ряд методів мікробіологічних досліджень (одержання чистих культур бактерій, способи стерилізації та ін.). Він є засновником всесвітньо відомого наукового Інституту мікробіології в Парижі, що носить його ім'я. З часів Л. Пастера до сьогодні співробітники цього славного закладу одержали 8 Нобелівських премій, безліч видатних відкриттів, які визначили подальший розвиток мікробіологічної науки. На пам'ятній дошці при вході в лабораторію Л. Пастера в цьому Інституті так лаконічно резюмовані відкриття геніального вченого:

1857 – Бродіння

1860 – Самовільне зародження



Л. Пастер



І. І. Мечников



М. Ф. Гамалія

- 1865 – Хвороби вина і пива
- 1868 – Хвороби шовковичних хробаків
- 1881 – Зараза і вакцина
- 1885 – Запобігання сказу

До Пастера, а далі до його Інституту в Парижі приїздили на стажування або на постійну роботу мікробіологи з усього світу, серед них російські і українські вчені. Назвемо лише деяких з них.

28 років очолював лабораторію у Пастерівському інституті видатний мікробіолог, засновник вчення про фагоцитоз, лауреат Нобелівської премії (1908) Ілля Ілліч Мечников (1845–1916).

Видатний еволюціоніст, І. І. Мечников першим звернув увагу на роль мікробів у житті людини. Саме він започаткував учення про нормальну мікрофлору, її вплив на процеси старіння. Ним були запропоновані перші пробіотичні препарати на основі молочнокислих бактерій, що пригнічують розмноження бактерій гниття і нейтралізують їх негативний вплив на організм людини. Наш геніальний співвітчизник заклав основи геронтології та вчення про дисбактеріози.

Важливий період творчості І. І. Мечникова припадає на його роботу в Новоросійському (Одеському) університеті, де він очолював кафедру зоології. Під його впливом сформувався колектив відданих науці людей: М. Ф. Гамалія, Я. Ю. Бардах, В. А. Хавкін, Д. К. Заболотний, Л. В. Громашевський, М. М. Соловйов і багато інших. У 1886

році спільно зі своїми учнями і колегами М. Ф. Гамалією і Я. Ю. Бардахом він засновує першу в Росії (і другу у світі) бактеріологічну станцію і починає застосовувати щеплення проти сказу вакциною Л. Пастера, врятовуючи людей від цієї абсолютно смертельної хвороби.

Понад 15 років у Пастерівському інституті працював Микола Федорович Гамалія (1859–1949).

Він відомий своїми дослідженнями інфекції та імунітету, мінливості бактерій, специфічної профілактики віспи, висипного тифу, холери, туберкульозу та інших інфекційних захворювань. Ним відкрито вібріон, що викликає холероподібне захворювання у птахів. М. Ф. Гамалія вперше (у 1898 р.) описав явище спонтанного лізису бактерій під впливом невідомого на той час агенту – бактеріофага. Автор багатьох ґрунтовних монографій і підручників з мікробіології. Л. Пастер цінував його творчий талент, про що свідчить автограф на фотографії, подарованій М. Ф. Гамалії.

Тривалий час у Пастерівському інституті працював видатний російський і український мікробіолог, засновник мікробіології ґрунту Сергій Миколайович Виноградський (1856–1953).

Доведене ним явище хемосинтезу і кругообігу речовин за рахунок життєдіяльності мікробів зробило С. М. Виноградського всесвітньо відомим ученим. Він відкрив і всебічно вивчав явище нітри-



фікації і азотофікації, мінерального дихання, життєдіяльність сірчаних бактерій і залізобактерій. Він є автором важливого наукового напрямку – екологічної мікробіології.

Л. Пастер сформував блискучу наукову школу. Крім названих, учнями геніального вченого були й інші мікробіологи зі світовим ім'ям: Е. Ру, А. Йерсен, Е. Дюкло, Ш. Шамберлан, Г. Рамон, Ж. Борде, А. Кальмет та ін.

Одним із засновників мікробіології, поряд з Л. Пастером, був німецький учений Роберт Кох (1843–1910).

Ним були розроблені методи мікробіологічних досліджень, уперше в практиці лабораторних досліджень запропоновано щільні поживні середовища (м'ясо-пептонний желатин і м'ясо-пептонний агар), що дозволило ізолювати і вивчати чисті культури мікробів. Р. Кох розробив методи фарбування мікробів аніліновими барвниками, застосував для мікроскопії імерсійну систему і конденсор Аббе, а також мікрофотографування, науково обґрунтував теорію і практику дезінфекції. Всесвітньо відомі відкриття Р. Кохом збудників інфекційних захворювань: збудника сибірки (1876), туберкульозу (1882), холери (1883). Ним було відкрито туберкулін. Роберт Кох виховав всесвітньо відому школу мікробіологів, до складу якої увійшли Е. Берінг, Ф. Леффлер, Р. Пфейфер, Т. Гаффкі та ін.

Із фундаментальних досліджень Л. Пастера та Р. Коха і їх учнів розпочинається “золота ера” мікробіології, коли за короткий історичний період було відкрито і вивчено збудників багатьох інфекційних захворювань, розкрито механізми їх розвитку (патогенез):

1874 – збудник прокази (Г. Хансен);
1879 – гонокок (А. Нейссер);
1880 – збудник черевного тифу (К. Еберт);
1880 – малярійний плазмодій (А. Лаверан);
1880–1884 – стафілокок
(Л. Пастер, А. Огстон, А. Розенбах);
1882 – збудник туберкульозу (Р. Кох);
1883 – збудник холери (Р. Кох);
1884 – збудник дифтерії (Ф. Леффлер);
1886 – пневмокок (А. Френкель).

За період з 1884 по 1900 р. було відкрито збудників понад 35 інфекційних захворювань, і цей блискучий марафон триває і тепер.

Хіміотерапевтичний період

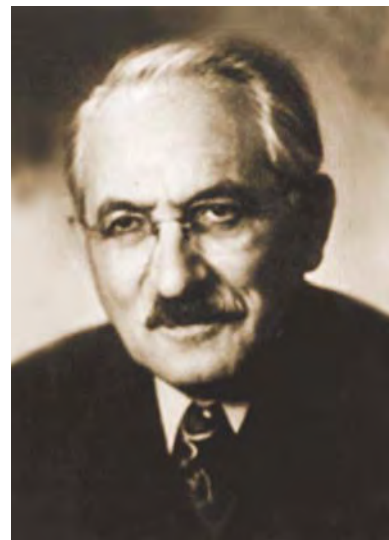
Здавна людство намагалось знайти ефективні ліки проти повальних морів (інфекційних захворювань). До кінця XIX сторіччя були відомі лише 4 протимікробні засоби: кора хінного дерева – проти малярії; іпекакуана (блювотне коріння) – проти амебної дизентерії; ртуть і миш'як – для лікування сифілісу (запропоновані Парацельсом).



П. Ерліх



Г. Домагк



З. Ваксман

У 1891 році російський вчений Дмитро Леонідович Романовський, досліджуючи вплив хіни на малярійних плазмодіїв, довів можливість їх руйнування в організмі людини. У своїй докторській дисертації він уперше сформулював головний принцип хіміотерапії: підбір препаратів, які б вибірково руйнували збудника, але не впливали на організм людини.

Засновником і по-справжньому творцем наукового хіміотерапевтичного напрямку в мікробіології є видатний німецький мікробіолог, лауреат Нобелівської премії Пауль Ерліх (1854–1915).

Він досліджував вплив на трипаносоми барвників: анілінових (фуксин) і бензидинових (трипановий синій і червоний) і довів їх активну згубну дію на клітини збудників в організмі інфікованих тварин.

Далі П. Ерліх довів ефективність дії органічних сполук миш'яку, приєднаних до аніліну, на збудника сифілісу. Запропонував антиспірохетозні препарати атоксил, сальварсан (1908), неосальварсан.

П. Ерліх ввів поняття вибіркової дії хіміопрепаратів ("селективної токсичності") – різної за ступенем токсичності для паразитів і клітин організму хазяїна. Увів принцип хімічної варіації (1906), який і нині є методологічною основою синтезу нових хіміотерапевтичних препаратів (у наш час – за комп'ютерною технологією).

Запропоновані П. Ерліхом принципи хіміотерапії є абсолютно актуальними і сьогодні:

- Рецепторна взаємодія препарату і мікроорганізму
- Зміни хімічної структури препарату змінюють його активність
- Зміна структури препарату може відбуватися в макроорганізмі, його дія при цьому посилюється або послаблюється
- Мікроби здатні виробляти стійкість до препарату
- Препарат може застосовуватися лише за умови, що його хіміотерапевтичний індекс більший або дорівнює трьом.

У 1899 році у віці 45 років він очолив Інститут експериментальної терапії у Франкфурті (Німеччина), який зараз носить його ім'я.

У 1932 році німецький вчений Герхард Домагк (1895–1964) відкрив пронтозил – червоний стрептоцид – і довів його активність проти бактерій.

Діючою субстанцією пронтозилу є сульфаніламід, який вивільнюється при розкладі пронтозилу в організмі. Сульфаніламід з антибактеріальною активністю створили цілу епоху в боротьбі з інфекційними захворюваннями, а Г. Домагк у 1939 році був нагороджений Нобелівською премією.



А. Флемінг



Е. Чейн



Г. Флорі

Справжнім тріумфом хіміотерапевтичного періоду було відкриття антибіотиків та їх застосування для лікування інфекційних захворювань. Перший антибіотик – пеніцилін – було відкрито і одержано в чистому вигляді англійськими вченими А. Флемінгом (1895–1964), Е. Чейном (1906–1979) і Х. Флорі (1898–1968), за що вони у 1945 році були нагороджені Нобелівською премією.

Друга Нобелівська премія за відкриття антибіотика стрептоміцину була присуджена в 1952 році Зельману Ваксману (1888–1973).

Він народився і одержав середню освіту в Одесі, а наступний життєвий шлях пов'язав із США. Його ім'я носить всесвітньо відомий науковий Інститут мікробіології в Руджері. Протягом свого життя З. Ваксман вивчав мікроорганізми ґрунту, бактерії, що окислюють сірку, вплив мікроорганізмів на родючість ґрунтів, роль мікроорганізмів в утилізації відходів рослинництва і тваринництва, природу і утворення гумусу, наявність бактерій у морі та їх роль у морських процесах, утворення мікроорганізмами антибіотиків та їх природу; а також таксономію, фізіологію й біохімію актиноміцетів.

Хіміотерапевтичний напрямок інтенсивно розвивається і в наші дні. Поряд із численними антибіотиками (антимікробними препаратами природного, переважно мікробного, походження) синтезовано багато хімічних речовин з протимікробною активністю (антимікробних, у тому числі противірусних хіміопрепаратів).

Імунологічний період

Імунологія сьогодні – це самостійна, фундаментальна наука загальнобіологічного значення. Але свій початок вона бере з мікробіології, вчення про вакцинацію – попередження інфекцій за допомогою щеплення. Наприкінці сторіччя англійський лікар Едуард Дженнер (1749–1823) запропонував для профілактики натуральної віспи щеплення матеріалом, одержаним із пустул корів, хворих на коров'ячу віспу.

Препарат, запропонований Е. Дженнером, виявився ефективним і одержав назву “вакцина” (від лат. *vassa* – корова). Це був початок вчення про вакцини та імунопрофілактику. Спостереження Е. Дженнера були дуже цінними, але ще не мали наукового пояснення, були емпіричними.

Творцем наукового вчення про попередження інфекційних захворювань за допомогою специфічних щеплень був геніальний Л. Пастер. Саме він, змінюючи умови вирощування збудників ряду інфекцій, домігся зміни їх біологічних властивостей, одержав ослаблені (атенуйовані) штами цих збудників і використав їх з метою попередження інфекційних захворювань. Шануючи авторитет Е. Дженнера, він дав цим профілактичним препаратам загальну назву “вакцини”.

Л. Пастером було одержано живу атенуйовану вакцину проти сибірки, проти холери курей, проти сказу. Відкриття Л. Пастера швидко набули визна-



Едуард Дженнер



Д. Й. Івановський

ння в усьому світі. Вже через рік після одержання вакцини проти сказу І. І. Мечников з учнями організовує в Одесі пастерівську станцію і починає рятувати від сказу людей (1886). Відкриття Л. Пастера лежать в основі широкого наукового напрямку – імунології.

Ще при житті Л. Пастера І. І. Мечников відкриває явище фагоцитозу і постулює важливу роль клітин фагоцитів у захисті від інфекційних захворювань. Німецький вчений Пауль Ерліх постулює важливу роль антитіл у протиінфекційному захисті. Цими дослідженнями було розпочато вчення про клітинний та гуморальний імунітет, а обидва автори в 1908 році були нагороджені Нобелівською премією.

Великий внесок у розвиток імунології належить учням І. І. Мечникова – О. М. Безредці, Л. О. Тарасевичу, І. Г. Савченко, В. І. Ісаєву, а також таким видатним вченим, як Е. Ру, А. Йерсену, Е. Берінгу, Ш. Кітасато, Ж. Борде, О. Жангу, Г. Рамону та іншим.

Вчення про імунітет, розпочавшись як інфекційна імунологія, швидко переростає ці рамки і стає загальнобіологічною наукою. Важливого значення набувають вчення про антигени, групи крові (К. Ландштейнер), комплемент (Ж. Борде), імунологічну толерантність (Ф. Бернет, П. Медавар), генетичну регуляцію імунної відповіді (Б. Бенасераф, Ж. Доссе, Д. Снелл). Ці та ряд інших імунологів були удостоєні Нобелівської премії. Нині іму-

нологія дуже активно розвивається, збагачується точними оригінальними методами дослідження, лежить в основі вчення про здоров'я і патологію людини.

Вірусологічний період

Початок вірусологічної науки датується відкриттям у 1892 році Дмитром Йосиповичем Івановським вірусу тютюнової мозаїки. Саме він уперше сформулював основні властивості цієї своєрідної групи мікробів, які зараз складають окреме царство *Vira* (найдрібніші розміри, корпускулярність, інфекційність, кристалоутворення, розмноження лише в живому організмі).

26 березня 1903 року в Київському університеті Св. Володимира Д. Й. Івановський захистив першу у світі докторську дисертацію з вірусології, присвячену властивостям відкритого ним збудника – вірусу тютюнової мозаїки. У 1898 році нідерландський дослідник М. Бейеринк повторив дослідження Д. Івановського, довівши, що збудник не може розмножуватись самостійно, але тільки в тканинах тютюну.

Після відкриття вірусу тютюнової мозаїки схожі за властивостями мікроби були ізольовані з організму хворих на ящури тварин (Ф. Леффлер і П. Фрош, 1898), із хворої на поліомієліт дитини (К. Ландштейнер і А. Поппер, 1908), з тканини саркоми, що уражує птахів (Ф. Роус, 1911). Далі було

показано, що віруси здатні уражувати бактерій (Ф. Творт і Ф. д'Ерель, 1915–1917), мікоплазми, рикетсії, хламідії, найпростіших, водорості та інших живих істот клітинної природи. Таким чином, уже на початку XX сторіччя було створено концепцію про універсальність вірусів.

В середині XX сторіччя для вивчення вірусів було застосовано електронну мікроскопію. Швидко накопичуються дані про структуру позаклітинних вірусних форм – віріонів. Розшифровано хімічний склад і особливості організації їх окремих складових компонентів. Була розроблена сучасна класифікація вірусів, яка в основному враховує властивості їх позаклітинних форм. Була сформована вірусо-генетична концепція виникнення злویзисних пухлин (Л. О. Зільбер), вчення про універсальну векторну роль вірусів як регуляторів генофонду біосфери (В. М. Жданов). Створено ефективні вірусні вакцини для профілактики поширених вірусних інфекцій. Імунопрофілактика вірусних захворювань дала можливість ліквідувати натуральну віспу, а на багатьох континентах земної кулі – паралітичний поліомієліт, різко зменшити захворюваність на кір, паротит, жовту лихоманку, кліщовий енцефаліт та ін., які завдяки вакцинації перейшли в розряд керованих інфекцій.

Молекулярно-генетичний період

У наш час мікробіологія, вірусологія та імунологія стрімко розвиваються в різних напрямках, широко використовуючи досягнення суміжних наук – цитології, кріобіології, біохімії, біофізики, молекулярної біології та генетики. Глибоко вивчена хімічна структура мікробів. Розроблені нові методи їх культивування (безперервне культивування в хемостатах, культивування вірусів у культурах клітин). Запропоновано прийоми тривалого збереження мікробів і культур клітин в рідкому азоті, в умовах ліофільного висушування.

Одержано важливі дані про те, що бактерії у складі колоній або біоплівки здатні спілкуватися між собою за допомогою хімічних сигналів. Народилася нова наука – етологія мікробів, яка вивчає їх соціальну поведінку. Глибоко вивчається молекулярна структура поверхневих біополімерів – рецепторного апарату бактерій і вірусів, який має вирішальне значення в механізмах розвитку інфекційних захворювань. Накопичено дані про особливі стадії розвитку мікробів – L-форми, форми, що не культивуються (“сплячі”), агрегативні та ін.

Інтенсивно вивчається генетичний апарат мікробів. Саме представники світу мікробів були основними моделями при розшифровці природи генетичного коду, шляхів і механізмів передачі генетичної інформації у клітині, форм і механізмів генетичної мінливості, механізмів малігнізації тощо.

Останніми роками в мікробіологічну науку і практику міцно увійшов генноінженерний підхід, який дає можливість клонувати потрібні людині гени в мікробах-реципієнтах, одержувати не відомі раніше генетично змінені форми життя. Це дало потужний поштовх для інтенсивного розвитку біотехнології. На основі мікробної біотехнології та її “серцевини” – генної інженерії – одержують потрібні людині амінокислоти, білки, вітаміни, гормони тощо. Все частіше генетично змінені форми мікробів використовують для деструкції у біосфері шкідливих техногенних речовин.

Застосування в мікробіології та вірусології генетичних підходів (полімеразна ланцюгова реакція, сіквенс нуклеотидів та ін.) дає можливість створити важливі генетичні схеми для класифікації мікробів, визначення їх еволюції, а також лежить в основі найпрогресивніших методів діагностики інфекційних захворювань. По-новому розглядається епідемічний процес у цілому. Оформився новий напрямок в епідеміології – молекулярна епідеміологія.

За останні десятиріччя відкрито сотні нових видів бактерій, вірусів, спірохет, грибів, найпростіших, що здатні викликати різноманітну патологію у людини. Людство зіткнулося з появою принципово нових інфекційних захворювань, поява яких великою мірою залежить від змін екологічних умов існування біосфери. Серед таких емерджентних інфекцій слід назвати ВІЛ /СНІД, пандемічні штами збудника грипу, SARS, геморагічні гарячки, легіонельоз, хворобу Лайма, акантамебний менінгоенцефаліт і багато інших. Мікробний світ виявився еволюційно дуже рухливим, пластичним, пристосованим до зміни умов існування, зокрема до тиску антибіотиків та інших хіміотерапевтичних захворювань. Колосальною проблемою стали опортуністичні і госпітальні інфекції.

Величезні успіхи спостерігаються у створенні вакцинних препаратів. Вакцинологія акумулює найновіші досягнення біології і медицини при створенні вакцин різних поколінь: атенуйованих, хімічних, генноінженерних, антиідіотипових, ліпосомальних, ДНК-вакцин та інших.

Прогрес у пізнанні структури і функції мікробів та їх окремих компонентів дозволяє не тільки побачити ці структури за допомогою різноманітних

методів мікроскопії (електронна, лазерна конфокальна, атомно-силова мікроскопія, рентгено-структурний аналіз), але й здійснити їх штучний синтез. Так, вдалося хімічним шляхом синтезувати вірус поліомієліту, деякі поверхневі рецептори бактерій і вірусів, епітопи антигенів, створити синтетичні вакцини і т.д. На наших очах народжується синтетична мікробіологія.

Принципові відкриття молекулярно-генетичний період приніс в імунологічні знання. Глибоко розшифровані клітинні основи імунітету, гуморальні механізми імунної відповіді, складні процеси взаємодії неспецифічного і специфічного імунітету. Докладно вивчаються генетичні закономірності синтезу антитіл, механізми імпринту зовнішніх впливів в імунну відповідь (генетичні асиміляції, епігенетичне успадкування). Революційну ситуацію в імунології відкрив метод гібридомного аналізу і моноклональних антитіл. Прогрес сучасної імунології визначає розвиток трансплантології, репродуктивної медицини, лікування злоякісних новоутворень, хронічних дегенеративних захворювань центральної нервової системи та інших систем і органів.

Успіхи мікробіологічної науки і практики дуже великі. Не менший і потенціал подальшого розвитку. Разом з тим, стрімкий прогрес у галузі синтетичної мікробіології, створенні принципово нових генетично змінених форм мікробів, можливості маніпуляції з різноманітними генами, в тому числі генами вірулентності, поставили проблеми високого етичного рівня – щодо дозвільних меж втручання науки у природу життя, створеного довготривалим еволюційним процесом, в існуючий екологічний баланс біосфери та ін.

Внесок вітчизняних вчених у розвиток мікробіології, вірусології та імунології

Зразу відзначимо, що при аналізі історії науки важко знайти чітку національну межу, абсолютно визначити країну, до якої можна віднести того чи іншого вченого, особливо в умовах глобалістичних тенденцій нашого часу. Безумовно, існує національна зацікавленість, проблема збереження державних інтересів при висвітленні проблем історії науки. З іншого боку, наука не має національних меж, тим більше коли йдеться про науку Російської імперії, а далі СРСР, представники якої тривалий історичний період працювали разом на єдиному державному просторі. Не є винятком у

цьому відношенні і мікробіологічна наука. Тому при аналізі внеску вітчизняних учених-мікробіологів розглянемо найвагоміші досягнення російських і українських вчених і визначимо пріоритетні мікробіологічні дослідження, здійснені саме на теренах України.

Уже відзначалося, що вітчизняні мікробіологи стояли біля витоків створення мікробіологічної науки, працювали разом з геніальним Л. Пастером, закладали фундамент нової науки (І. І. Мечников, О. М. Безредка, М. Ф. Гамалія, Л. О. Тарасевич, В. А. Хавкін та ін.). Видатний мікробіолог і імунолог Олександр Михайлович Безредка (1870–1940) після закінчення Новоросійського (Одеського) університету, як і Л. Пастер, спочатку захопився хімією, а далі, працюючи у Пастерівському інституті в Парижі, – мікробіологією й імунологією. Вивчаючи анафілаксію, він розробив і запропонував для практики метод специфічної десенсибілізації шляхом попереднього введення невеликих кількостей антигену в наростаючих дозах. О. М. Безредка є автором вчення про місцевий імунітет, яке має принципове значення не лише для мікробіології та імунології, але й для інших медичних дисциплін. Глибоко вивчав властивості туберкульозного збудника, експериментально обґрунтував можливість вакцинації для боротьби зі злоякісними новоутвореннями.

Всесвітньо відомий мікробіолог Володимир Аронович Хавкін (1860–1930) також закінчив Новоросійський (Одеський) університет і під впливом І. І. Мечникова захопився зоологією, докладно вивчав біологічні властивості найпростіших. Працював у Пастерівському інституті в лабораторіях І. І. Мечникова і Е. Ру. Він глибоко вивчав можливості створення вакцин проти особливо небезпечних інфекцій – холери і чуми. У досліді самозараження довів ефективність розробленої протихолерної вакцини. Ці дослідження підтримав Л. Пастер і пропагував вакцинацію як спосіб боротьби з холерою під час її епідемій. Протихолерна вакцина В. А. Хавкіна з великою ефективністю була використана ним в Індії. В Індії також він застосував розроблену вакцину проти чуми і довів її нешкідливість і ефективність спочатку на собі, а далі в широких епідеміологічних спостереженнях. За визначний внесок у науку і заслуги перед індійським народом уряд Індії назвав Інститут бактеріології й епідеміології в Бомбеї його ім'ям.

Одним із фундаторів вітчизняної мікробіології є професор Левко Семенович Ценковський, видат-



Д. К. Заболотний



М. П. Чумаков

ний ботанік, протозоолог і бактеріолог, який очолював кафедри у Новоросійському та Харківському університетах. Вивчаючи різні форми найпростіших і мікроскопічних водоростей, дійшов висновку про єдність організації окремих представників рослинного і тваринного світу, запропонував принципи еволюційної класифікації. Незалежно від Л. Пастера одержав живу вакцину проти сибірки, яку певний час використовували в Росії.

Засновником світової медичної протозоології є наш співвітчизник, мікробіолог і терапевт Федір Олександрович Леш (1840–1903). Працюючи приват-доцентом у Петербурзькій медичній академії, він у 1875 році довів, що збудником однієї з форм дизентерії у людини є патогенна амеба. Це відкриття було підтверджене ним в експерименті на собаках. Далі він продовжив дослідження над іншими патогенними найпростішими у Києві, перебуваючи завідувачем кафедри лікарської діагностики на медичному факультеті Університету Св. Володимира.

Величезне значення для світової мікробіології та епідеміології мають роботи Данила Кириловича Заболотного (1866–1929), одного з перших Президентів Всеукраїнської Академії наук.

Він всебічно вивчав збудників холери, чуми, сифілісу, дифтерії, черевного тифу та інших хвороб. Д. К. Заболотний є засновником вчення про епідеміологію чуми. Він уперше вказав на тотожність збудників чуми тарбаганів і людей, сформулював

гіпотезу про природну осередковість чуми та вказував на роль диких гризунів як носіїв і резервуарів чуми в природі.

Відкриття природної осередковості чуми стало основою вчення про природну осередковість трансмісивних хвороб, яке пізніше розвив Є. Н. Павловський. У 1928 році Д. К. Заболотний організував у Києві Інститут мікробіології, який тепер називається Інститут мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного. У цьому Інституті працювали видатні мікробіологи: В. Г. Дроботько (1885–1966), М. М. Підплічко (1904–1975), В. В. Смірнов (1937–2002) та інші.

Всесвітньо відомі роботи радянських вчених у галузі вірусології. Легендарною постаттю в історії вірусології є академік Михайло Петрович Чумаков, який вивчав збудників трансмісивних вірусних інфекцій (кліщового енцефаліту, Омської геморагічної гарячки, Кримської геморагічної гарячки та ін.), запропонував ефективні вакцини проти цих та інших вірусних захворювань

Розроблена ним разом з академіком Анатолієм Олександровичем Смородиновим (1901–1986) жива вакцина проти поліомієліту з великим успіхом була застосована в СРСР та інших країнах світу. М. П. Чумаковим був заснований у Москві Інститут поліомієліту та вірусних енцефалітів, який тепер носить його ім'я.

Видатний вірусолог Віктор Михайлович Жданов був директором Інституту мікробіології й епідемі-

ології ім. І. І. Мечникова у Харкові, а далі Інституту вірусології ім. Д. Й. Івановського у Москві. Присвятив свої дослідження еволюції інфекційних хвороб, класифікації вірусів, їх молекулярній біології та генетиці. У 1958 році від імені Радянського Союзу запропонував на Генеральній Асамблеї ВООЗ програму ерадикації віспи шляхом глобальної вакцинації, яка була успішно реалізована в 1977 році.

За роки радянської влади на теренах колишнього СРСР була організована потужна мережа науково-дослідних установ мікробіологічного профілю, де працювали і продовжують працювати видатні мікробіологи, вірусологи та імунологи. Крім науко-

во-дослідних інститутів, інтенсивні наукові дослідження здійснюються на кафедрах мікробіології, вірусології та імунології. В Україні кафедри мікробіології очолювали такі видатні вчені, як М. П. Нещадименко, С. С. Дяченко (Київ); Д. П. Гриньов, М. М. Цехновіцер, В. С. Деркач (Харків); С. М. Щастний (Одеса); К. Д. Пяткін, Ю. С. Кривошеїн (Сімферополь); М. М. Благовещенський, Г. П. Кондратенко (Донецьк) та інші.

Таким чином, досягнення мікробіологічної, вірусологічної та імунологічної науки дуже значні. Про це, зокрема, свідчить присудження Нобелівських премій 54 мікробіологам, вірусологам та імунологам (табл. 1.2).

Таблиця 1.2. Нобелівські премії в галузі мікробіології, вірусології та імунології

№	Прізвище лауреата	Рік	Країна	Формула номінації
1	Еміль фон Берінг (1854–1917)	1901	Франція	За роботу з питань сироваткової терапії, переважно з її застосування при лікуванні дифтерії
2	Рональд Росс (1857–1932)	1902	Англія	За вивчення малярії, встановлення механізму потрапляння збудника в організм, обґрунтування методів боротьби з малярією
3	Роберт Кох (1843–1910)	1905	Німеччина	За видатні досягнення, дослідження та відкриття, що стосуються лікування туберкульозу
4	Альфонс Лаверан (1845–1922)	1907	Франція	За відкриття збудника малярії і дослідження ролі найпростіших у захворюваннях
5	Ілля Ілліч Мечников (1845–1916)	1908	Україна, Росія	За праці з імунітету
6	Пауль Ерліх (1854–1916)	1908	Німеччина	За роботу з теорії імунітету
7	Робер Піше (1850–1935)	1913	Франція	За роботи з анафілаксії
8	Жюль Борде (1870–1961)	1919	Бельгія	За відкриття, пов'язані з імунітетом
9	Йоханнес Фібігер (1867–1928)	1926	Данія	За відкриття карциноми внаслідок дії Spiroptera
10	Шарль Ніколь (1866–1936)	1928	Франція	За встановлення переносника висипного тифу – платяної воші
11	Карл Ландштейнер (1868–1943)	1930	Австрія, США	За відкриття груп крові людини
12	Герхард Домагк (1895–1964)	1939	Німеччина	За відкриття антибактеріального ефекту пронтозилу

Продовження таблиці 1.2.

№	Прізвище лауреата	Рік	Країна	Формула номінації
13	Александр Флемінг (1881–1955)	1945	Шотландія	За відкриття пеніциліну та його лікувального впливу при багатьох інфекційних захворюваннях
14	Хоуард Флорі (1898–1968)	1945	Англія	За відкриття пеніциліну та його лікувального впливу при багатьох інфекційних захворюваннях
15	Ернст Чейн (1906–1979)	1945	Німеччина, Англія	За відкриття пеніциліну та його лікувального впливу при багатьох інфекційних захворюваннях
16	Уенделл Стенлі (1904–1971)	1946	США	За одержання в чистому вигляді ферментів з вірусних білків і за відкриття явища кристалізації вірусів
17	Джон Нортроп (1891–1987)	1946	США	За одержання в чистому вигляді ферментів з вірусних білків і за відкриття явища кристалізації вірусів
18	Джеймс Самнер (1887–1955)	1946	США	За одержання в чистому вигляді ферментів з вірусних білків і за відкриття явища кристалізації вірусів
19	Макс Тейлер (1899–1972)	1951	Південна Африка, США	За відкриття, пов'язані з жовтою лихоманкою, і боротьбу з нею
20	Зельман Ваксман (1888–1973)	1952	Україна, США	За відкриття стрептоміцину, першого антибіотика, ефективного для лікування туберкульозу
21	Фредерік Роббінс (1916–2003)	1954	США	За відкриття здатності вірусу поліомієліту рости в культурах різних типів тканин, що відкрило нову епоху в історії вірусології
22	Томас Уеллер (1915–2008)	1954	США	За відкриття здатності вірусу поліомієліту рости в культурах різних типів тканин, що відкрило нову епоху в історії вірусології
23	Джон Ендерс (1897–1985)	1954	США	За відкриття здатності вірусу поліомієліту рости в культурах різних типів тканин, що відкрило нову епоху в історії вірусології
24	Френк Бернет (1899–1985)	1960	Австралія	За відкриття набутої імунної толерантності
25	Пітер Медавар (1915–1987)	1960	Англія	За відкриття набутої імунної толерантності
26	Франсуа Жакоб (нар. 1920)	1965	Франція	За відкриття щодо генетичного контролю синтезу ферментів і вірусів
27	Андре Львов (1902–1994)	1965	Франція	За відкриття щодо генетичного контролю синтезу ферментів і вірусів
28	Жак Моно (1910–1976)	1965	Франція	За відкриття щодо генетичного контролю синтезу ферментів і вірусів
29	Френсіс Роус (1879–1970)	1966	США	За відкриття онкогенних вірусів

Продовження таблиці 1.2.

№	Прізвище лауреата	Рік	Країна	Формула номінації
30	Макс Дельбрюк (1906–1981)	1969	Німеччина, США	За відкриття механізму реплікації й генетичної структури вірусів
31	Сальвадор Лурія (1912–1991)	1969	Італія, США	За відкриття механізму реплікації й генетичної структури вірусів
32	Альфред Херші (1908–1997)	1969	США	За відкриття механізму реплікації й генетичної структури вірусів
33	Родні Портер (1917–1985)	1972	Англія	За відкриття хімічної структури антитіл
34	Джеральд Еделман (нар. 1929)	1972	США	За відкриття хімічної структури антитіл
35	Дейвід Балтімор (нар. 1938)	1975	США	За відкриття, що стосуються взаємодії між онкогенними вірусами та генетичним матеріалом клітини
36	Ренато Дульбекко (нар. 1914)	1975	Італія, США	За відкриття, що стосуються взаємодії між онкогенними вірусами та генетичним матеріалом клітини
37	Хоуард Темін (1934–1994)	1975	США	За відкриття, що стосуються взаємодії між онкогенними вірусами та генетичним матеріалом клітини
38	Барух Бламберг (нар. 1925)	1976	США	За відкриття нових механізмів походження та поширення інфекційних захворювань
39	Данієл Гайдюзек (1923–2008)	1976	США	За відкриття нових механізмів походження та поширення інфекційних захворювань
40	Барух Бенасерраф (нар. 1920)	1980	Венесуела, США	За відкриття, які стосуються генетично визначених структур на клітинній поверхні, що регулюють імунні реакції
41	Жан Доссе (1916–2009)	1980	Франція	За відкриття, які стосуються генетично визначених структур на клітинній поверхні, що регулюють імунні реакції
42	Джордж Снелл (1903–1996)	1980	США	За відкриття, які стосуються генетично визначених структур на клітинній поверхні, що регулюють імунні реакції
43	Нільс Ерне (1911–1994)	1984	Англія	За створення теорії “мереж” в імунології
44	Жорж Келер (1946–1995)	1984	Німеччина	За відкриття і розробку принципів продукування моноклональних антитіл за допомогою гібридом
45	Сезар Мілштейн (1927–2002)	1984	Аргентина	За відкриття і розробку принципів продукування моноклональних антитіл за допомогою гібридом
46	Сусуму Тонегава (нар. 1939)	1987	Японія	За відкриття генетичних засад утворення різноманітності антитіл
47	Джон Бішоп (нар. 1936)	1989	США	За відкриття клітинного походження ретровірусних онкогенів

Закінчення таблиці 1.2.

№	Прізвище лауреата	Рік	Країна	Формула номінації
48	Гарольд Вармес (нар. 1939)	1989	США	За відкриття клітинного походження ретровірусних онкогенів
49	Пітер Доєрті (нар. 1940)	1996	Австралія	За відкриття процесу розпізнавання імунною системою клітин, інфікованих вірусом, та відрізняння їх від нормальних
50	Рольф Цинкернагель (нар. 1944)	1996	Швейцарія	За відкриття процесу розпізнавання імунною системою клітин, інфікованих вірусом, та відрізняння їх від нормальних
51	Стенлі Прузінер (нар. 1942)	1997	США	За відкриття пріонів – нового біологічного принципу інфекції
52	Баррі Маршал (нар. 1951)	2005	Австралія	За роботи з відкриття і вивчення впливу бактерії <i>Helicobacter pylori</i> на виникнення гастриту і виразки шлунка і дванадцятипалої кишки
53	Робін Уорен (нар. 1937)	2005	Австралія	За роботи з відкриття і вивчення впливу бактерії <i>Helicobacter pylori</i> на виникнення гастриту і виразки шлунка і дванадцятипалої кишки
52	Франсуаза Баре-Сінусі (нар. 1947)	2008	Франція	За відкриття вірусу імунodefіциту людини, що викликає СНІД
53	Люк Монтаньє (нар. 1932)	2008	Франція	За відкриття вірусу імунodefіциту людини, що викликає СНІД
54	Харальд цур Хаузен (нар. 1936)	2008	Німеччина	За встановлення зв'язку між інфекцією вірусом папіломи людини і раком шийки матки

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ:

1. Висвітлити роль мікробів у біосфері Землі.
2. Перечислити основні спільні риси мікробів.
3. Перечислити основних представників світу мікробів.
4. Перечислити основні розділи медичної мікробіології.
5. Перечислити оригінальні мікробіологічні методи досліджень.
6. Перечислити принципові риси сучасної медичної мікробіології.
7. Дати характеристику основних етапів розвитку мікробіології як науки.
8. Вклад у розвиток мікробіології Л. Пастера та Г. Коха.
9. Вклад у розвиток мікробіології вітчизняних мікробіологів.
10. Успіхи розвитку мікробіології як науки.

2 РОЗДІЛ

МІКРОСКОПІЧНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ МІКРООРГАНІЗМІВ

Різнманітні методи мікроскопії широко використовують для вивчення морфології і структури мікробів. Це важливо для наукових досліджень, а також при постановці мікробіологічного діагнозу. Мікроскопічна діагностика базується на визначенні безпосередньо у матеріалі від хворого морфологічних і структурних особливостей збудника з метою його ідентифікації. У переважній більшості випадків це орієнтовні методи діагностики інфекційних захворювань. Лише при деяких інфекціях (гостра гонорея, епідемічний

цереброспінальний менінгіт, первинний сифіліс, малярія, поворотний тиф) достатньо мікроскопічного дослідження для постановки остаточного діагнозу. Для діагностики ж більшості інфекцій мікроскопія як перший етап мікробіологічного дослідження має лише допоміжне значення. Основу мікроскопічних методів дослідження складають світлооптична мікроскопія з усіма її різновидами (світлопільна, темнопільна, фазово-контрастна, поляризаційна, інтерференційна, люмінесцентна) та електронна мікроскопія.

2.1.

МЕТОДИ СВІТЛОВОЇ МІКРОСКОПІЇ

Світлопільна мікроскопія

Як правило, світловий потік від джерела світла при відсутності препарату утворює в полі зору мікроскопа рівномірний фон. Якщо покласти на

предметний столик препарат, то неоднорідні складові мікроскопічного об'єкта, які відрізняються один від одного та від оточуючого середовища за поглинанням світла та показником заломлення, утворюють розсіяне світло, яке і формує зо-

браження. В результаті накладання розсіяного та рівномірного світла виникає інтерференція, що в залежності від співвідношення фаз і амплітуд світлових коливань визначає контраст освітленості на зображенні.

Об'єкти, з якими працює мікробіолог, при вивченні під світловим мікроскопом можуть мати різний характер: прозорі і непрозорі, амплітудні, фазові, ізотропні та анізотропні. Для різних об'єктів, які відрізняються за здатністю розсіювати світло, застосовують різні методи мікроскопічного дослідження, але при застосуванні будь-якого з методів, як правило, враховують дві позиції: можливості даного способу та його доступність.

Світлопільна мікроскопія відноситься до найбільш поширених і доступних методів спостереження. Нею найчастіше користуються при дослідженні зафарбованих препаратів. У світлопільному мікроскопі об'єкт видно в полі зору на світлому фоні. Для дослідження непрозорих біологічних об'єктів і при наявності відповідного мікроскопа можна застосувати метод світлого поля у відбитому світлі, коли потік світла надходить зверху через об'єктив, який одночасно слугує і конденсором.

До світлопільної мікроскопії відносять також і метод косого освітлення. Косе освітлення досягається шляхом зміщення апертурної діафрагми у напрямку, перпендикулярному до оптичної осі. Ефект косого освітлення можна спостерігати у багатьох сучасних мікроскопах.

Збільшення мікроскопа орієнтовно можна визначити, помноживши збільшення об'єктива на збільшення окуляра. Разом з тим, збільшення не визначає якості зображення. Якість зображення, його чіткість визначається роздільною здатністю мікроскопа, тобто можливістю розрізняти окремо дві близько розташовані точки. Цю величину можна обчислити за формулою:

$$A = 0,61\lambda/n \times \sin\alpha$$

де A – роздільна здатність; 0,61 – коефіцієнт геометричних величин при обчисленні освітленості дифракційного максимуму; λ – довжина світлової хвилі; $n \times \sin\alpha$ – постійна величина для кожного об'єктива, яка називається числовою або нумеричною апертурою. В сучасних об'єктивах вона не перевищує 0,95, а в імерсійних складає 1,25–1,60. У більшості мікроскопів при мікроскопії у видимому світлі з довжиною хвилі 0,55 мкм та імерсійним об'єктивом з максимальною числовою апертурою 1,60 роздільна здатність дорівнює 0,2 мкм. Таким чином, навіть користуючись найпотужнішими

імерсійними об'єктивами, побачити мікроскопічні об'єкти менші 0,2 мкм неможливо.

Корисне збільшення об'єктива не може перевищувати числову апертуру більше ніж у 1000 разів. Отже, на сьогодні максимальне корисне збільшення найсучасніших мікроскопів при використанні об'єктивів з апертурою 1,40–1,60 складає 1600. Використання у таких мікроскопах потужніших окулярів не дає змоги виявити жодних додаткових деталей у структурі досліджуваного препарату.

Роздільна здатність обмежена такими явищами, як хроматична і сферична аберації, дифракція та ін. Якщо обидва види аберації можна усунути, то явище дифракції існує в будь-якій оптичній системі, і усунути його надзвичайно важко.

Темнопільна мікроскопія

Суть даного методу полягає в тому, що прямі промені від освітлювача не потрапляють безпосередньо в об'єктив, а зображення формується лише розсіяними від об'єктів променями в результаті їх відбиття, заломлення або дифракції. У цьому випадку можна побачити на темному фоні мікроскопічні об'єкти, що яскраво світяться (деякі дослідники порівнюють таку картину з зоряним небом). Для темнопільної мікроскопії використовують спеціальний конденсор темного поля (параболоїд-конденсор або кардіон-конденсор) та звичайні об'єктиви.

Темнопільна мікроскопія часто використовується для дослідження живих об'єктів: бактерій, спірохет, які зазвичай не можна помітити при світлопільній мікроскопії у незафарбованому стані.

Фазово-контрастна та аноптральна мікроскопія

Майже всі живі мікроорганізми прозорі для видимого світла, тобто світлові хвилі, які проходять через них, майже не втрачають своєї інтенсивності, хоча їх фаза змінюється (відстає за фазою від сусідніх хвиль). Людське око, фотопластинка та фотоелементи не фіксують фазових змін, а здатні лише виявляти відмінності у довжині хвилі (колір) і в амплітуді (контрастність). Цього, звичайно, можна досягти зафарбовуванням мікроорганізмів, але для живих об'єктів це неможливо.

Метод фазового контрасту дозволяє перетворювати відмінності за фазою у зміни в амплітуді, в результаті чого прозорі об'єкти стають контрастними та видимі досліднику. Об'єктиви для фазо-

вого контрасту мають фазову пластинку у вигляді кільця, яку отримують в результаті розпилювання спеціальної речовини, що утворює шар у кілька десятих мікрометра. Апертурна діафрагма на конденсорі є кільцевою і має такі розміри, щоб зображення, яке передається через конденсор, повністю вкладалося на фазове кільце об'єктива.

Даний метод не змінює роздільної здатності мікроскопа, але сприяє збільшенню його чутливості.

Аноптральна мікроскопія – різновид фазово-контрастної мікроскопії, при якій використовують об'єктиви зі спеціальними пластинками, що нанесені на одну з лінз у вигляді затемненого кільця. Принцип аноптральної мікроскопії такий самий, як і фазово-контрастної, але вона має більшу роздільну здатність при мікроскопуванні об'єктів.

Широкий центральний отвір у шарі кіптяви або міді, нанесених на лінзу об'єктива, є немовби люком, що випускає з об'єктива основну масу дифрагованого світла, тоді як широкий темний шар кільця, що покриває решту поверхні лінзи, відіграє роль “пастки” для небажаного периферичного дифрагованого світла. За рахунок цього значною мірою усувається ореол навколо досліджуваного об'єкту, фон поля зору набуває коричнево-сірого кольору, а самі об'єкти мають різні відтінки – від світло-коричневого до білого.

Інтерференційна мікроскопія

Принцип роботи інтерференційного мікроскопа полягає у тому, що промінь світла розщеплюється системою лінз на дві частини. Одна частина проходить через препарат, інша – ні. Після проходження через дві роздільні системи складові пучка об'єднуються і інтерферують один з одним. Вимірювання фази інтерференції (зсуву пучків) дозво-

ляє з високою точністю визначати товщину та масу клітин або інших тканинних структур, що вивчаються. Послідовне вимірювання різниці фаз світла з відомими показниками заломлення дає можливість визначати товщину живих об'єктів, концентрацію в них води та сухої речовини тощо. На підставі даних інтерференційної мікроскопії можна опосередковано судити про проникність мембран, активність ферментів та клітинний метаболізм об'єктів дослідження.

В інтерференційному мікроскопі жива клітина може мати вигляд забарвленого препарату завдяки тому, що на вторинне зображення об'єкта накладається додаткова світлова хвиля, в результаті взаємодії з якою формується контрастне або кольорове зображення.

Поляризаційна мікроскопія

Поляризаційна мікроскопія – це метод спостереження у поляризованому світлі для мікроскопічного дослідження препаратів, що включають оптично анізотропні елементи або цілком складаються з таких елементів. Такими є деякі тваринні і рослинні тканини та ін., що часто застосовується для вивчення мітозу. Спостереження можна проводити як у прохідному, так і у відображеному світлі. Світло, випромінюване освітлювачем, пропускають через поляризатор. Надана світловому потоку при цьому поляризація міняється при подальшому проходженні світла через препарат (або віддзеркаленні від нього). Ці зміни вивчаються за допомогою аналізатора і різних оптичних компенсаторів. Аналізуючи такі зміни, можна отримати основні оптичні характеристики анізотропних мікрооб'єктів (силу подвійного променезаломлення, кількість оптичних осей і їх орієнтації та обертання площини поляризації).

2.2.

ЛЮМІНЕСЦЕНТНА МІКРОСКОПІЯ

У мікробіологічних дослідженнях широко використовують метод люмінесцентної мікроскопії, при якому досліджуваний препарат розглядають у світлі, яке він сам випромінює. В основі цього методу лежить здатність деяких речовин при освітленні короткохвильовими променями (фіолетовими, ультрафіолетовими та іншими) світитися

жовто-зеленим або оранжевим світлом на темному фоні. Це є так звана власна, або природна флуоресценція. Відбувається вона через те, що молекули об'єкта переходять після поглинання світла спочатку у збуджений стан, а потім у нормальний стан, що супроводжується випромінюванням світла. Процес випромінювання світла називають лю-

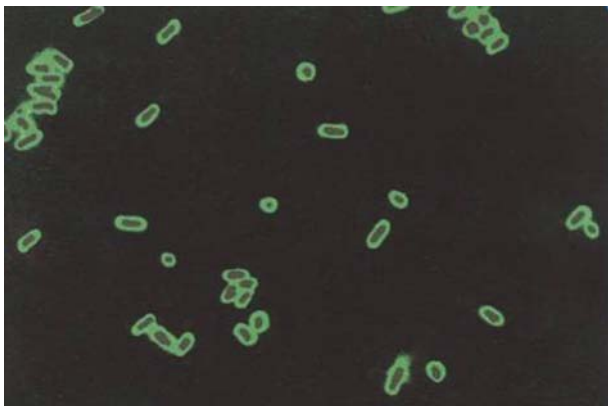


Рис. 2.1. Люмінесценція шигел після обробки ФІТЦ

мінесценцією. Оскільки більшість хвороботворних мікробів не мають власної флуоресценції, їх спочатку обробляють спеціальними розчинами флуорохромів у дуже малих концентраціях (не вище 10^{-4}) (рис. 2.1).

До таких флуорохромів належать: ФІТЦ (флуоресцеїнізотіоціанат), акридин жовтий, акридин оранжевий, аурамін, конго червоний, корифосфін, родамін та багато інших. Хорошими флуорохромами являються речовини природного походження: хлорофіл, берберин, хінін тощо. Препарати, обро-

блені флуорохромами, вивчають у середовищі, що не флуоресціює під дією короткохвильових променів: у воді, гліцерині, вазеліновому маслі, фізіологічному розчині або спеціальному нефлуоресцюючому маслі.

У люмінесцентних мікроскопах джерелом світла служить кварцова або ртутно-кварцова лампа, що генерує не видимий оком ультрафіолет. Для отримання синьо-фіолетового світла промені від сильного джерела пропускають через синьо-фіолетовий світлофільтр. Під дією такого опромінення забарвлені флуорохромом бактерії починають світитися червоним, зеленим, жовтим або іншим світлом. Так, забарвлені корифосфіном дифтерійні палички набувають жовто-зеленого світіння, а при обробці аурамін-родаміном збудник туберкульозу починає світитися золотаво-оранжевим кольором.

У медичній мікробіології люмінесцентна мікроскопія через її високу чутливість суттєво збільшує діагностичну ефективність мікроскопічних методів дослідження. Вона використовується для прискореної діагностики ряду інфекційних захворювань, дозволяє виявляти найдрібніші мікроорганізми при їх невеликій концентрації у матеріалі (мазки з носової частини глотки, з біоптатів, мазки-відбитки з трупного матеріалу, інфіковані культури клітин).

2.3.

ЕЛЕКТРОННА МІКРОСКОПІЯ

Будову мікроорганізмів на субклітинному та молекулярному рівні, структуру й архітектуру вірусів досліджують за допомогою електронного мікроскопа. Електронномікроскопічні дослідження були запроваджені на початку 40-х років минулого сторіччя.

Метод електронної мікроскопії дозволив перейти на якісно новий рівень вивчення матерії. У цьому пристрої для побудови зображення замість світла використовують потік електронів у глибокому вакуумі.

Електронний мікроскоп може давати збільшення у 100 000–200 000 і більше разів. Мінімальна довжина хвилі електронів дозволяє підвищувати роздільну здатність електронного мікроскопа, яка в сучасних приладах складає 1–2 Å (ангстре-

мів). Електронна мікроскопія, при якій зображення отримують завдяки проходженню (просвічуванню) електронів через досліджуваний зразок, називається просвічуючою, або трансмісійною електронною мікроскопією.

Принципова оптична схема електронного мікроскопа аналогічна схемі світлового, в якому всі оптичні елементи замінені відповідними електричними: джерело світла – джерелом електронів, скляні лінзи – електромагнітними лінзами.

Джерелом електронів слугує так звана “електронна гармата”, яка являє собою V-подібний вольфрамовий термокатод, який при нагріванні до 2700–3000 °C при подачі постійної напруги до 100 кВ в результаті термоемісії випускає вільні електрони, які потім прискорюються електроста-

тичним полем, що формується між фокусуєчим електродом та анодом. В якості “лінз”, що фокусують електрони, використовують електромагнітні котушки, що формують електромагнітне поле. Промені електронів, які проходять через досліджуванний об’єкт, відхиляються під різними кутами в результаті різної товщини та електронної щільності різних ділянок досліджуваного мікроскопічного об’єкта і потрапляють в об’єктивну лінзу. В об’єктивній лінзі формується перше корисне збільшення об’єкта. Після об’єктивної лінзи електрони потрапляють у проміжну лінзу, яка служить для плавного збільшення зображення об’єкта, яке направляється на флуоресціюючий екран.

Дослідник спостерігає зображення на флуоресціюючому екрані. Фотографування зображення при всіх видах досліджень проводиться на фотопластинки або фотоплівку. Сучасні електронні мікроскопи (рис. 2.2) обладнані потужними цифровими фотокамерами, які дозволяють отримати якісне зображення електронного мікроскопа на моніторі комп’ютера. Збільшення зображення, отримане на флуоресціюючому екрані, є сумою збільшень, отриманих проміжною, об’єктивною та проекційною лінзами, і це є справжнє (істинне) збільшення електронного мікроскопа. Подальше збільшення зображення з використанням фотозбільшувача або цифрової комп’ютерної обробки називається проекційним збільшенням.

Просвічуюча електронна мікроскопія потребує спеціальної підготовки об’єктів дослідження. Такі об’єкти спочатку обробляють спеціальними речовинами, так званими контрастерами, які зв’язуються з мікроорганізмами і тим самим підвищують їх електронну щільність. В якості контрастерів найчастіше

використовують солі важких металів – вольфраму, осмію, свинцю, урану, золота, заліза та ін.

Для вивчення структури мікроорганізмів клітинної будови на молекулярному та субмолекулярному рівні або з’ясування циклу репродукції, наприклад, вірусів у чутливих клітинах проводять електронно-мікроскопічне дослідження ультратонких зрізів. При цьому об’єкти підлягають складній спеціальній обробці, яка включає префіксацію у 5 % забуферного розчину глютаральдегіду або формаліну, фіксацію у 2 % забуферного розчину осмієвої кислоти, зневоднення у 50 %, 70 % та 100 % (абсолютному) спирті чи ацетоні і, нарешті, поміщення препарату у спеціальні смоли (наприклад, Епон-812), які, полімеризуючись, формують так звані блоки, що далі піддаються ультратонкому нарізанню на спеціальному приладі – ультрамікротомі. Отримані ультратонкі зрізи товщиною 20–200 нм поміщають на опорні електронномікроскопічні сітки та досліджують в електронному мікроскопі.

Деякі сучасні моделі електронних мікроскопів поєднують у собі можливості як просвічуючого, так і скануючого електронного мікроскопа, роботу такого приладу можна легко перелаштувати з одного типу на інший. При просвічуючій електронній мікроскопії отримують зображення в одній площині (так зване плоске зображення). Разом з тим існують спеціальні прилади – вакуумні універсальні пости, які дають змогу під певним кутом покрити (відтінити, напилюти) мікроскопічні об’єкти електронно-щільними елементами (атомами золота, платини, хрому тощо) та отримати об’ємне зображення досліджуваного мікроорганізму з урахуванням найдрібніших його складових – війок, джгутиків (рис. 2.3). При скануючій



Рис. 2.2. Зовнішній вигляд електронного мікроскопа



Рис. 2.3. Електроннограма кишкової палички, напилення платиною та хромом. Збільшення 10 000

електронній мікроскопії за допомогою комп'ютера вдається отримати тривимірне зображення без попереднього відтинення досліджуваних об'єктів.

Сьогодні електронна мікроскопія, крім фундаментального і наукового, набуває також діагностичного значення. Запропоновано використовувати цей ме-

тод для лабораторної діагностики таких вірусних захворювань, як ротавірусний гастроентерит, гепатит А, герпетична інфекція та деяких інших. При цих захворюваннях концентрація збудника в 1 мл матеріалу складає 10^{-6} – 10^{-12} , що є достатнім для їх електронномікроскопічної ідентифікації.

2.4.

КОНФОКАЛЬНА ЛАЗЕРНА СКАНУЮЧА МІКРОСКОПІЯ

Конфокальна лазерна скануюча мікроскопія дозволяє одержати серію послідовних оптичних зрізів різної глибини. Отримане зображення піддається комп'ютерному аналізу, в результаті якого за спеціальною програмою конструюється тривимірне об'ємне зображення досліджуваного мікроскопічного об'єкта (рис. 2.4).

В основу більшості сучасних конфокальних мікроскопів покладено принцип флуоресцентної мікроскопії. Тому досліджувані об'єкти повинні бути заздалегідь забарвлені відповідним флуоресцентним барвником або володіти власною флуоресценцією. За допомогою конфокальної мікроскопії можна вивчати мікроорганізми з високою роздільною здатністю, а також структури, що знаходяться на глибині досліджуваного зразка.

Конфокальний мікроскоп – багатокомпонентна система, що складається з мікроскопа, скануючого модуля (скануючої головки), системного блока персонального комп'ютера з вбудованим лазерним модулем і блоком живлення для всієї системи, керованого гальванометром, столика для фокусування, електронного блока, що контролює автоматизовані компоненти мікроскопа, джерела світла

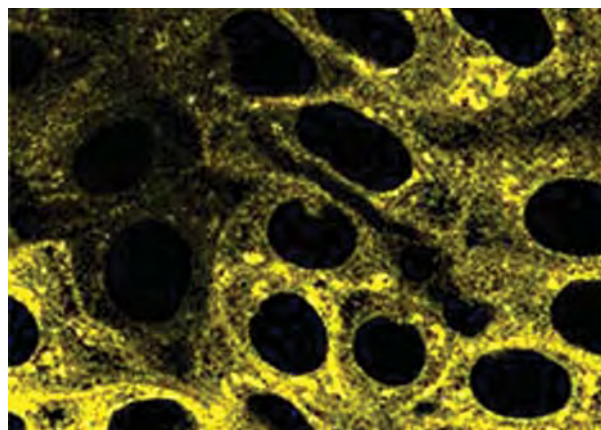


Рис. 2.4. Конфокальна мікроскопія культури клітин

для збудження флуоресценції. Іноді мікроскоп має так званий “детектор прохідного світла”, який дозволяє спостерігати і незабарвлені об'єкти в інтерференційному контрасті. Конфокальні мікроскопи можуть працювати як в режимі прохідного, так і в режимі відображеного світла, існують також їх інвертовані модифікації.

2.5.

РЕНТГЕНОСТРУКТУРНИЙ АНАЛІЗ

Рентгеноструктурний аналіз (рентгенодифракційний аналіз) – один із сучасних методів дослідження мікроскопічних об'єктів, в основі якого лежить явище дифракції рентгенівських променів на тривимірній кристалічній решітці.

Мікроскопічний об'єкт при цьому опромінюється пучком з безперервним спектром, взаємна орі-

єнтація пучка і кристала не змінюється, а кутовий розподіл дифрагованого випромінювання має вигляд окремих дифракційних плям. На сьогодні за допомогою рентгеноструктурного аналізу встановлено деталі будови багатьох сферичних вірусів на атомному рівні.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ:

1. Дати оцінку мікроскопічних методів дослідження.
2. Перечислити основні методи світлової мікроскопії.
3. Як визначити збільшення оптичного мікроскопа?
4. Як визначити роздільну здатність мікроскопа?
5. Пояснити суть темнопільної мікроскопії.
6. Пояснити суть фазово-контрастної мікроскопії.
7. Пояснити суть люмінесцентної мікроскопії.
8. Пояснити суть та переваги електронної мікроскопії.
9. У чому перевага конфокальної лазерної скануючої мікроскопії?
10. В яких випадках у мікробіології застосовується рентгеноструктурний аналіз?

ВЗ РОЗДІЛ

МОРФОЛОГІЯ, СТРУКТУРА І КЛАСИФІКАЦІЯ БАКТЕРІЙ

3.1.

ПРИНЦИПИ СИСТЕМАТИКИ, ТАКСОНОМІЇ І НОМЕНКЛАТУРИ МІКРОБІВ

Засновником наукової біологічної систематики є шведський вчений Карл Лінней (1707–1778). Він спробував систематизувати відомі тоді мікроорганізми за певними спільними ознаками. Але це К. Ліннею не вдалося, і в роботі “Система природи” (1758) він об’єднав усі мікроби в один рід з образною назвою “Хаос інфузоріум”.

Нині кількість відкритих мікроорганізмів величезна – тільки бактерій відомо більше 5 тисяч видів, і це число постійно збільшується.

Упорядкуванням відомих науці мікроорганізмів за ступенем їх спорідненості між собою займається окрема наука – систематика мікроорганізмів. Систематика з часів К. Ліннея стала глибокою сучасною наукою, яка використовує для групування (класифікації) живих істот різноманітні підходи і методи. У межах систематики оформилась ще одна наука – таксономія (від грецького *taxis* – роз-

ташування, порядок) – наука, що вивчає принципи класифікації. Використовуючи принципи таксономії, всі живі істоти поділяються на групи – таксони. Включення до певного таксону зумовлено схожістю ознак або еволюційною спорідненістю організмів.

Таксони розташовуються за ієрархічним принципом – вищі таксони включають у себе нижчі.

Основними таксономічними категоріями мікробів є у низхідному порядку:

- Домен (Domain),
- Царство (Kingdom),
- Тип (Phylum),
- Клас (Class),
- Порядок (Order),
- Родина (Family),
- Рід (Genus),
- Вид (Species).

Основним таксоном, з якого починається будь-яка систематика, є вид.

У вищих організмів ключовою ознакою виду є здатність до схрещування, обміну генетичною інформацією в процесі статевого розмноження.

Для мікробів, що розмножуються простим прямим поділом, визначення виду є складним процесом, який ще утруднюється варіабельністю їхнього геному, високою частотою мутацій, великою кількістю позакромосомних генетичних елементів та широким обміном генетичним матеріалом між окремими особинами. Виходячи з принципів диференціації, об'єднання мікроорганізмів у певні таксони неодноразово змінювалося.

Першим критерієм об'єднання мікробів у групи-таксони був морфологічний. Далі застосовували біохімічні властивості мікроорганізмів (так звана хемотаксономія), антигенні ознаки (серологічна таксономія), та, в останні роки, генетичний код (генотаксономія).

Відповідні зміни відбувалися і у визначенні поняття "вид" для мікроорганізмів.

У 1957 році М. О. Красильников запропонував таке визначення виду мікроорганізмів:

Вид мікробів – група близьких між собою мікроорганізмів, які мають спільний корінь походження і на даному етапі еволюції характеризуються певними морфологічними, біохімічними та фізіологічними ознаками, які сформувалися в результаті відбору, еволюції мікроорганізмів.

Зараз, після інтенсивного розвитку молекулярної біології та впровадження генетичних методів досліджень, визначення виду бактерій ґрунтується на докладному аналізі їхнього геному і виглядає так:

Вид – це сукупність мікроорганізмів, що мають близькі генотипи (ступінь гомології ДНК > 60 %, близький сумарний вміст пар Г+Ц).

У деяких випадках всередині виду виділяють дрібніші одиниці – так звані інфрапідвидові таксони, такі як підвид та різновид.

Різновиди, у свою чергу, поділяються на морфовари – групи, що відрізняються зовнішнім виглядом, хемовари – за біохімічною активністю, біовари – за біологічними властивостями, фаговари – за лізабельністю певними фагами, серовари – за антигенною будовою, культивари – за культуральними властивостями, резистовари – за стійкістю до зовнішніх впливів, зокрема – до дії антибіотиків.

Із розширенням наукових знань про властивості мікроорганізмів стало очевидним, що неможливо

будувати їх таксономічну класифікацію, маючи за основу тільки одну ознаку.

В середині минулого століття було запропоновано об'єднувати мікроби у таксони на базі максимально можливої сукупності рівноцінних ознак. Таким чином, живі істоти групуються у таксони за широким спектром спільних ознак. Така система класифікації отримала назву нумеричної.

Нумерична таксономія забезпечує об'єктивні й інформативні підходи для класифікації мікроорганізмів. Саме нумерична класифікація лежить в основі визначника бактерій, створеного ще у 1923 році американським мікробіологом Д. Берджі. Відтоді, постійно поповнюючись, визначник Берджі витримав декілька перевидань, став настільною книгою мікробіологів усього світу.

Нині світ мікробів поділяють на дві основні групи: форми, що не мають клітинної будови (до них відносять віруси, віроїди та пріони), і ті, що мають клітинну будову.

Останні поділяються на два великі царства – прокаріоти (доядерні клітини) та еукаріоти – клітини, що мають ядро.

Еукаріоти, що патогенні для людини, у свою чергу поділяються на найпростіших (царство Animalia, підцарство Protozoa) та гриби (царство Fungi).

Прокаріоти поділяють на архебактерії та еубактерії. Це відносно нове розділення було введено у 1977 році групою вчених під керівництвом Карла Везе, при вивченні будови 16S рРНК. Архебактерії не викликають патологічних процесів у макроорганізмах і вірізняються здатністю існувати у надзвичайно широких межах зовнішніх умов: оптимальна температура культивування для деяких видів становить -10°C , тоді як інші види, що живуть у гарячих гейзерах, розмножуються при температурі, близькій до температури кипіння води. Ph середовищ для архебактерій також може коливатися від 1 до 11. Деякі з них витримують тиск до 700 атмосфер та концентрацію хлориду натрію 25–30 %.

Еубактерії (власне бактерії) за тридоменною системою Карла Везе діляться на бактерії з тонкою клітинною стінкою (грамнегативні), бактерії з товстою клітинною стінкою (грампозитивні) та бактерії без клітинної стінки (мікоплазми).

Взагалі метод сіквенс-аналізу 16S рРНК у наш час є одним з основних інструментів при вирішенні питань філогенетичної класифікації мікроорганізмів.

Слід зауважити, що нумерична таксономія потребує врахування дуже великої кількості ознак, тому

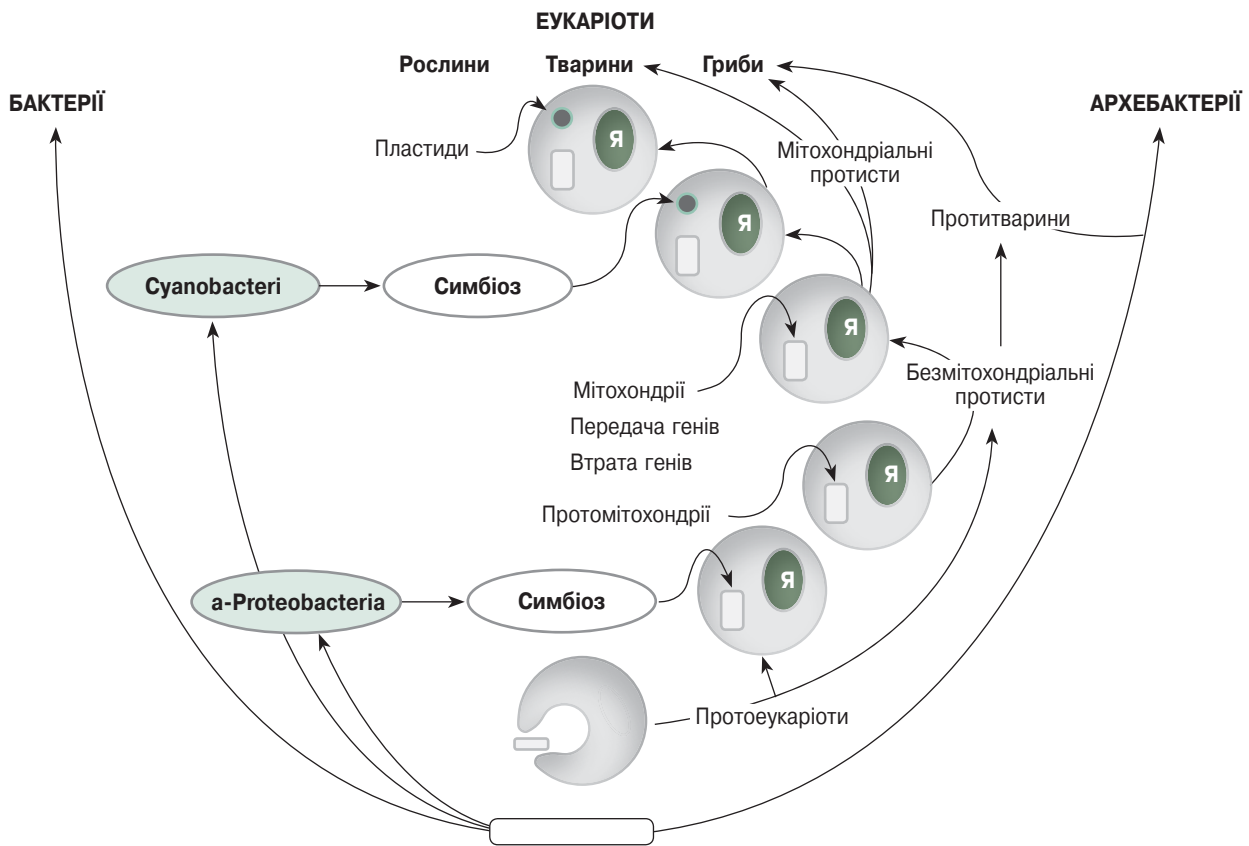


Рис. 3.1. Три царини життя і походження еукаріотів шляхом ендосимбіозу (за Doolittle, 1998)

повного розвитку вона набула тільки останніми роками, з широким використанням комп'ютерних технологій.

Із використанням спеціальних програм вдалося побудувати еволюційні дерева, що відображають ступінь близькості порівнюваних видів.

Припускається, що всі клітинні форми мікроорганізмів пов'язані між собою, походять із спільного кореня та еволюціонували паралельно, інколи вдаючись до ендосимбіозу (рис. 3.1). Зокрема, мітохондрії еукаріотичних клітин могли з'явитися шляхом паразитичного спрощення прокаріотів-ендосимбіонтів.

Видові назви мікроорганізмів формуються за принципами запроваджені в біології бінарної номенклатури. Бінарна номенклатура (від лат. *binarius* – подвійний) – це позначення видів живих істот подвійною назвою – за родом і видом. Вона була запропонована К. Баугіном у 1620 році та вперше послідовно застосована К. Ліннеєм.

У мікробіології роди, як правило, називають за прізвищем автора (*Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella*) або за морфологією мікроорганізму (*Vibrio*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*). Видова назва нерідко відображає характер захворювання (*Vibrio cholerae*, *Salmonella enteritidis*), пігментоутворення (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*), місце мешкання мікроба (*Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*) або прізвище відкривача даного мікроба (*Shigella sonnei*, *Borrelia burgdorferi*).

Таксономічні критерії визначення виду надзвичайно важливі для медичної мікробіології. Практично, процес визначення виду і процес діагностики інфекційної хвороби є синонімами.

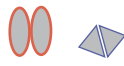
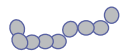
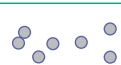
Відповідно і методи діагностики інфекцій розвивалися паралельно зі способами диференціації бактерій – починаючи з морфологічного визначення і закінчуючи молекулярно-генетичним аналізом, визначенням послідовності ДНК у ПЛР та нуклеотидному сіквенсі.

Морфологія бактерій

Бактерії (грец. *bacteria* – паличка) являють собою одноклітинні прокаріотичні гаплоїдні мікроорганізми, які не мають хлорофілу. Як прокаріоти бактерії не містять диференційованого ядра, комплексу Гольджі, лізосом та мітохондрій. Більшість патогенних бактерій мають діаметр близько 0,2–1,5 мікронів (мкм) та довжину 3–5 мкм.

Форма бактерій залежить від структури клітинної стінки, а їх розташування – від орієнтації і ступеня взаємного зв'язку клітин під час розмноження мікроорганізмів поперечним поділом (відбувається в одній або різних площинах). За формою бактерії поділяють на коки, або кулясті, паличкоподібні (в тому числі спороутворюючі бацили і клостридії), звивисті (спірохети, спірили) і ниткоподібні (актиноміцети) мікроорганізми (табл. 3.1).

Таблиця 3.1. Форма та розташування бактерій

Форма	Розташування і/або особливості окремих клітин	
Коки (грец. <i>coccus</i> – зерно) – бактерії сферичної, еліпсоподібної, бобоподібної чи ланцетоподібної форми. За розташуванням розрізняють:		
Диплококи (грец. <i>diploos</i> – подвійний)	Парні коки, що з'єднані по дві клітини: - бобоподібної форми (<i>Neisseria</i>); - ланцетоподібної (<i>Streptococcus pneumoniae</i>).	
Стрептококи (грец. <i>streptos</i> – ланцюг)	Утворюють ланцюжки різної довжини завдяки тому, що клітини поділяються в одній площині.	
Стафілококи (грец. <i>staphyle</i> – гроно)	Формують неправильні скупчення, через те що клітини поділяються в різних площинах.	
Мікрококи (грец. <i>micros</i> – маленький)	Одиночне, парне чи безладне розташування клітин.	
Паличкоподібні бактерії, у тому числі спороутворюючі бацили (лат. <i>bacillus</i> – паличка) і клостридії (лат. <i>closter</i> – веретено).		
Стрептобактерії	Утворюють ланцюжки.	
Коринебактерії (лат. <i>corupe</i> – булава)	Можуть мати булавоподібні потовщення на кінцях, розташовуються під кутом.	
Вібріони (грец. <i>vibrio</i> – звиваюся, згинаюся)	Назва пов'язана з вібрувальним характером пересування. Зігнуті палички, мають вигляд коми.	
Спірохети (грец. <i>speira</i> – завиток, <i>chaite</i> – волосся) – бактерії з формою штопора, завдовжки 7–500 мкм, завширшки 0,3–1,5 мкм.		
Борелії	Мають 3–10 крупних пологих нерівномірних завитків.	
Трепоніми	Спіралеподібні бактерії з 12–14 дрібними завитками.	
Лептоспіри	Нагадують пружину із загнутими кінцями, мають 12–18 дрібних первинних завитків.	

АВТ. Чи можливо зобразити у таких відтинках?

Продовження таблиці 3.1.

Форма	Розташування і/або особливості окремих клітин	
Ниткоподібні бактерії формують гіфи, тобто довгі тонкі структури, що переплітаються і утворюють скупчення, які називаються міцелієм.		
Актиноміцети (грец. <i>actis</i> – промінь, <i>myces</i> – гриб)	Клітини утворюють розгалужені гіфи завдовжки 10–50 мкм і завширшки 0,2–1,0 мкм, або мають вигляд зігнутих паличок завдовжки 1,5–2,5 мкм.	

Багато бактерій характеризуються поліморфізмом, тобто різноманітністю форм і розмірів (коринебактерії, мікобактерії, актиноміцети, мікоплазми та інші). Він є проявом індивідуальної мінливості мікроорганізмів і залежить від складу поживного середовища, температури, рН, наявності та концентрації солей, дезінфікуючих і лікарських засобів та інших факторів.

Структура бактерій

Бактеріальна клітина складається з нуклеоїду; цитоплазми, що містить рибосоми, включення, плазмиди; джгутиків і фімбрій; оболонки, таких як цитоплазматична мембрана, клітинна стінка, капсула; та інших структур (рис. 3.2).

Оболонка бактерій складається із цитоплазматичної мембрани, клітинної стінки і капсули.

Компоненти, які зустрічаються у складі всіх бактерій, називають постійними. До них відносяться нуклеоїд, цитоплазма, рибосоми, мезосоми, цитоплазматична мембрана, клітинна стінка. Компоненти, наявність чи відсутність яких залежить від виду бактерій, називають непостійними. Це війки, джгутики, капсули, спори, включення.

Клітинна стінка – це щільна оболонка бактерій, яка знаходиться над цитоплазматичною мембраною і має шарувату будову. Завдяки її наявності бактерії зберігають певну форму і є стійкими до осмотичного тиску. Клітинну стінку мають усі бактерії, за винятком мікоплазм. Деякі бактерії мають поверхневі структури, які знаходяться ззовні від клітинної стінки. До них належать капсула, джгутики і фімбрії (пілі). Товщина клітинної стінки 10–50 нм. Клітинна стінка бере участь у транспортуванні метаболітів, рості й поділі бактерій, захищає

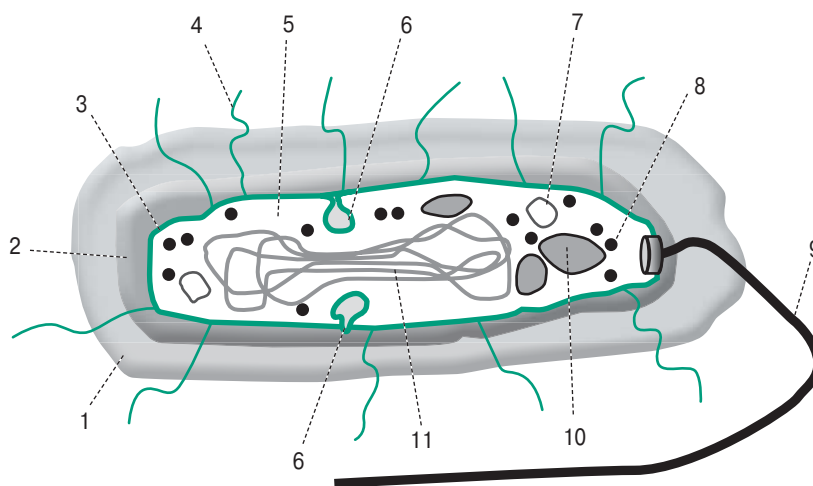


Рис. 3.2. Будова бактеріальної клітини.

1 – капсула; 2 – клітинна стінка; 3 – цитоплазматична мембрана; 4 – фімбрії, або пілі; 5 – цитоплазма; 6 – мезосома; 7 – плазмиди; 8 – рибосоми; 9 – джгутик; 10 – включення; 11 – нуклеоїд.

їх від шкідливого впливу факторів навколишнього середовища (вищого осмотичного тиску всередині клітини, ніж іззовні, механічних і хімічних ушкоджень). Вона має рецептори для бактеріофагів, бактеріоцинів та інших речовин.

Основним матеріалом клітинної стінки є пептидоглікан (муреїн), притаманний тільки бактеріям. Муреїн утворює глікопептидний шар, зв'язаний з ліпопротеїдами, фосфоліпідами та ліпополісахаридами. Саме пептидоглікан підтримує жорсткість клітинної структури і дозволяє бактерії виживати у середовищі з низьким осмотичним тиском, наприклад, у воді. Муреїн – це ригідна складна ґратчаста структура, яка є однією ковалентно зшитою макромолекулою, що оточує всю бактеріальну клітину. Пептидоглікан містить (1) полісахаридний каркас, який складається з залишків N-ацетилмурамової кислоти і N-ацетилглюкозаміну, що чергуються і пов'язані глікозидними зв'язками, і (2) тетрапептиди, які складаються з D- і L-амінокислот, у тому числі діамінопімелінової кислоти. Ці тетрапептиди приєднуються до молекул N-ацетилмурамової кислоти, які належать до різних ланцюжків полісахаридного каркасу. Таким чином тетрапептиди зшивають ці ланцюжки через пептидні містки у поперечному напрямку (рис. 3.3). Особливостями

будови клітинних стінок бактерій є те, що (1) у різних бактерій структури тетрапептидів мають відмінності; (2) вони містять порівняно рідкісні D-ізомери амінокислот, хоча більшість білків містить L-ізомери; (3) діамінопімелінова кислота зустрічається тільки у клітинній стінці бактерій; (4) у різних видів бактерій характер поперечних зшивок між двома тетрапептидами є різним. Наприклад, у *Escherichia coli* діамінопімелінова кислота одного тетрапептиду безпосередньо зв'язується з D-аланіном іншого, а у *Staphylococcus aureus* L-лізін одного тетрапептиду приєднується до D-аланіну іншого через ланцюжок, що містить п'ять залишків гліцину. Пептидоглікану немає в еукаріотичних клітинах, у тому числі людини, тому він є гарною мішенню дії таких антибіотиків, як пеніцилін, цефалоспорини і ванкоміцин. Ці антибіотики інгібують синтез пептидоглікану через пригнічення функції транспептидази. Цей бактеріальний фермент створює поперечні зшивки між сусідніми тетрапептидами. В результаті антибіотикотерапії клітинна стінка не утворюється, що призводить до руйнування бактерій внаслідок осмотичного лізису. Деякі бактерії можуть виживати навіть після втрати стінки. Такі бактерії, що не мають клітинної стінки, іменують L-формами. Їх було названо на честь

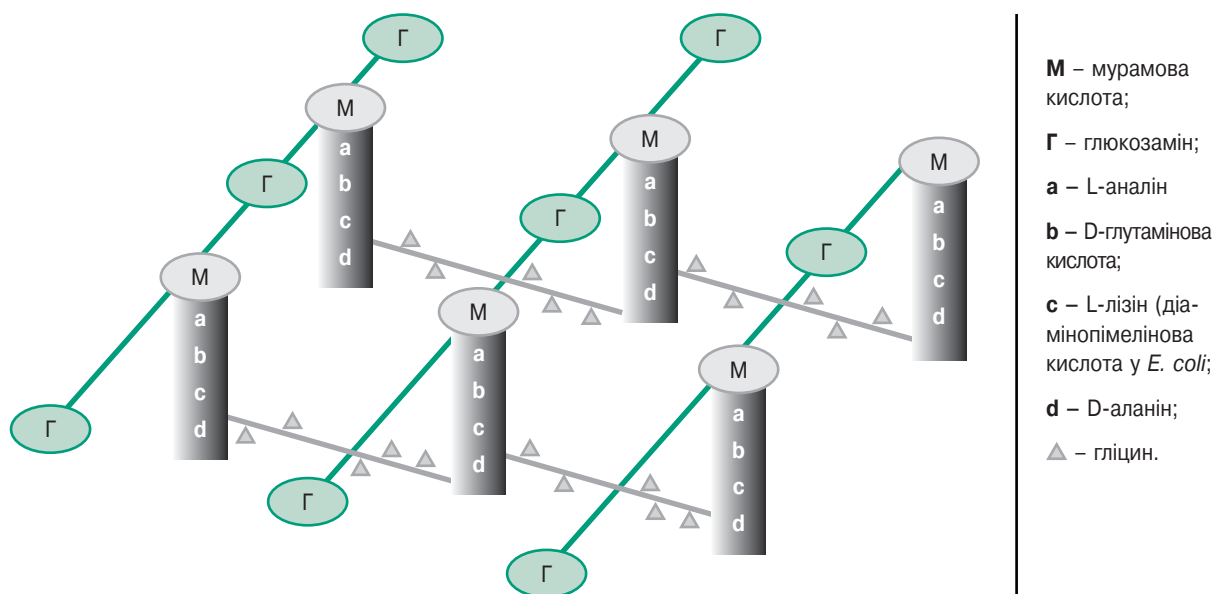


Рис. 3.3. Структура пептидоглікану *Staphylococcus aureus*

інституту Лістера, в якому вони були відкриті. Після вилучення антибіотиків L-форми можуть знову перетворюватися на бактерії, що мають клітинну стінку. L-форми стафілококів і мікобактерій відіграють певну роль у їх персистенції, тобто здатності до тривалого існування в макроорганізмі.

Фермент лізоцим, що секретується нейтрофілами, моноцитами та макрофагами людини, присутній у всіх біологічних рідинах тіла (слині, носовому секреті, сльозах тощо), розщеплює пептидоглікан завдяки руйнуванню глікозидних зв'язків полісахаридного каркаса. Якщо оброблені лізоцимом бактерії знаходяться у розчині, осмотичний тиск якого однаковий з осмотичним тиском усередині мікроорганізмів, бактерії можуть залишатися живими і існувати у формі сферичних тіл, незалежно від того, якою була початкова форма цих мікробів. Якщо такі незвичайні мікроорганізми утворюються з грампозитивних бактерій, їх називають протопластами. Вони цілком позбавлені клітинної стінки і покриті тільки цитоплазматичною мембраною. Результатом подібної трансформації грамнегативних бактерій є утворення сферопластів. Сферопласти мають лише частково зруйновану клітинну стінку. Як протопласти, так і сферопласти можуть бути створені тільки

в експериментальних умовах *in vitro*. Їх неможливо виділити з організму хворої людини.

Відповідно до особливостей структури клітинної стінки бактерії неоднаково забарвлюються за методом Грама, універсальним диференціально-діагностичним методом фарбування мікроорганізмів, і поділяються на грампозитивні і грамнегативні. Така диференціація широко використовується у таксономії мікробів і діагностиці інфекційних захворювань. Метод Грама ґрунтується на тому, що компоненти клітинної стінки грампозитивних бактерій, яка містить багато шарів муреїну і тейхоеву кислоту, створюють стійкий комплекс з йодом та фіолетовим барвником – генціанвіолетом. Цей комплекс не вимивається з грампозитивних бактерій спиртом, і тому вони забарвлюються у темно-фіолетовий колір. До таких бактерій належать стафілококи, стрептококи, бацили, клостридії, коринебактерії та актиноміцети. Клітинні стінки грамнегативних бактерій не містять тейхоевих кислот і мають тонкий шар пептидоглікану. Вони не здатні утворювати стійку сполуку з генціанвіолетом і йодом. Після знебарвлення спиртом грамнегативні бактерії забарвлюються фуксином у червоний колір. До них належать нейсерії, вібріони, спірохети, мікоплазми,

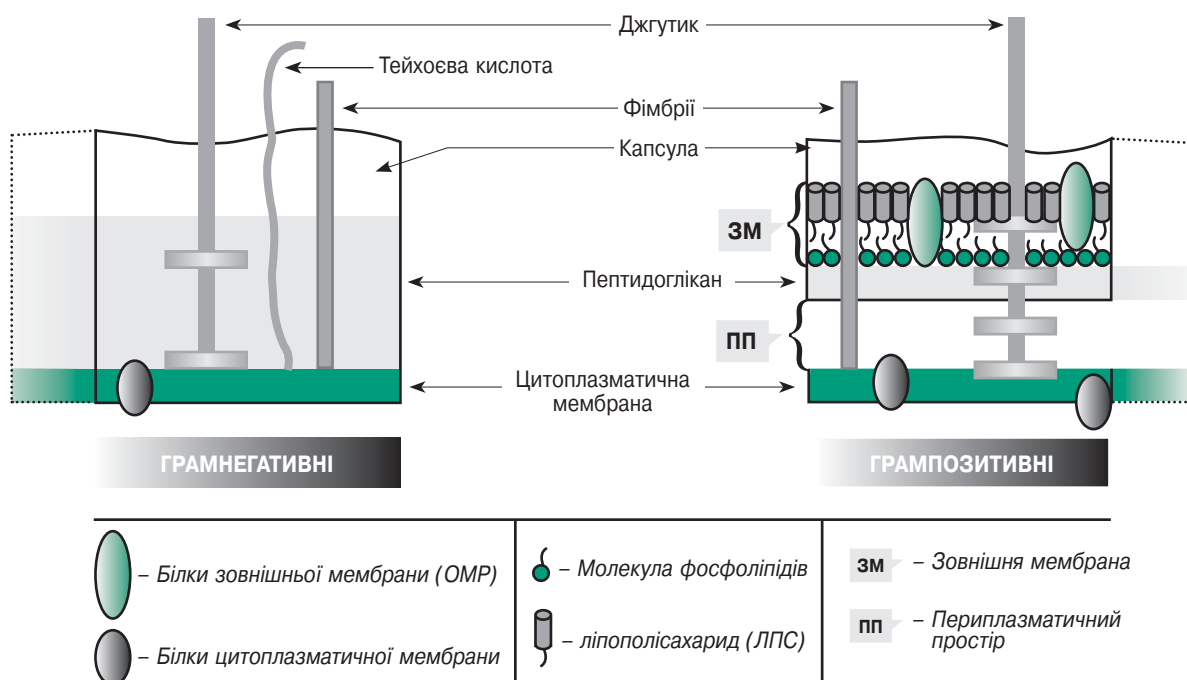


Рис. 3.4. Структура клітинних стінок грампозитивних і грамнегативних бактерій

ентеробактерії і рикетсії. Таким чином, забарвлення за Грамом виявляє значні відмінності будови та хімічної структури клітинних стінок грампозитивних і грамнегативних бактерій (див. рис. 3.4).

Клітинна стінка грампозитивних бактерій товстіша і має простішу будову, ніж клітинна стінка грамнегативних бактерій. Вона складається з 5–6 шарів пептидоглікану (90 % матеріалу клітинної стінки) і містить ниткоподібні волокна тейхоевих і ліпотейхоевих кислот, яких немає у грамнегативних бактерій. Тейхоеві кислоти є полімерами гліцеролфосфату або рибітолфосфату. Волокна тейхоевих кислот містять ланцюжки, що складаються з 8–50 залишків гліцеролу чи рибітолу. Ці залишки з'єднуються через фосфатні містки. Волокна тейхоевих кислот зв'язуються з мурамовою кислотою і виходять іззовні за межі пептидоглікану. Ліпотейхоева кислота складається з гліцеролфосфату і утворює волокна, що проходять скрізь шари пептидоглікану і ковалентно зв'язуються з ліпідами цитоплазматичної мембрани. Тейхоеві кислоти деяких бактерій (стафілококів) беруть участь у прикріпленні бактерій до клітин слизових оболонок людини. Тейхоеві кислоти є видоспецифічними антигенами бактерій.

Клітинна стінка грамнегативних бактерій має складнішу будову. Вона містить дві структури, розташовані на різних рівнях, – (1) внутрішню тонку муреїнову оболонку, що містить лише 1–2 шари пептидоглікану і складає 5–10 % матеріалу клітинної стінки, і (2) складну зовнішню мембрану, притаманну тільки грамнегативним бактеріям. Зовнішня

мембрана містить ліпополісахарид, ліпопротеїди і фосфоліпіди. Зовнішня мембрана має різноманітні білки, які називають зовнішніми мембранними протеїнами (OMP, *outer membrane proteins*). До них належать порини, які утворюють трансмембранні пори, що служать каналами для дифузії дрібних гідрофільних молекул з молекулярною масою (ММ) меншою, ніж 700 Да. Ці канали необхідні для проходження всередину клітини важливих для підтримання метаболізму речовин (вуглеводів, амінокислот, вітамінів, металів), а також таких гідрофільних антибіотиків, як пеніцилін. Зовнішня мембрана перешкоджає прониканню великих гідрофільних або гідрофобних молекул деяких антибіотиків і таких білків, як лізоцим. Між цитоплазматичною мембраною і пептидогліканом клітинної стінки грамнегативних бактерій утворюється периплазматичний простір, який містить багато різних гідролітичних ферментів (протеази, фосфатази, нуклеази), що використовуються бактеріями для підтримки метаболізму шляхом руйнування великих макромолекул. У деяких бактерій саме тут знаходяться ферменти β -лактамази (пеніцилінази), які інактивують пеніцилін та інші β -лактамі антибіотики.

Ліпополісахарид (ЛПС) є ендотоксином і обумовлює "О"-антигенну специфічність грамнегативних бактерій. Як ендотоксин, ЛПС відповідає за розвиток багатьох симптомів захворювань, що спричиняють грамнегативні бактерії (гарячку, некроз тканин і шок). Ця речовина зветься ендотоксином тому, що ЛПС є інтегральним елементом

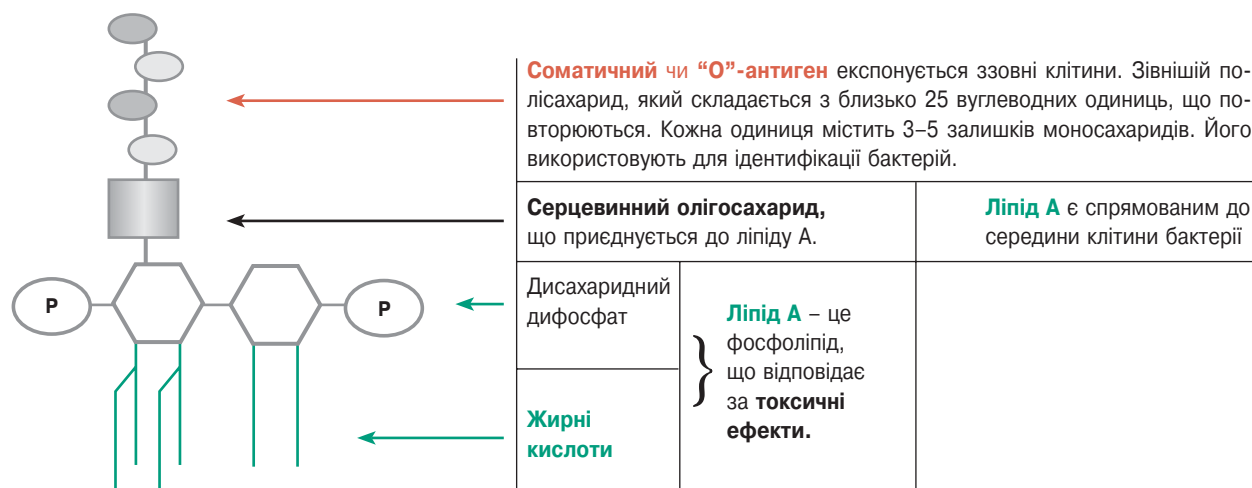


Рис. 3.5. Структура ліпополісахариду (ЛПС).

клітинної стінки, який не може бути легко відділений від бактеріальної клітини. Молекула ЛПС складається з трьох елементів, що відрізняються за хімічною будовою і біологічною дією (див. рис. 3.5).

Цитоплазматична мембрана є перегородкою, яка відділяє цитоплазму від клітинної стінки бактерій і має товщину 5–7,5 нм. Вона є рідинно-кристалічною системою. Її основу складає в'язкий фосфоліпідний бішар, в який занурені молекули інтегральних білків. Звичайно цитоплазматичні мембрани бактерій не містять стеролів. Винятком є тільки мікоплазми. Основними функціями цитоплазматичної мембрани є: (1) активний транспорт молекул органічних речовин (амінокислот, моносахаридів) та іонів проти градієнта їх концентрації із зовнішнього середовища всередину клітини, що забезпечується ферментами пермеазами; (2) генерування енергії шляхом окислювального фосфорилування завдяки дії складних поліферментних комплексів, пов'язаних з фосфоліпідами мембрани; (3) синтез попередників молекул, з яких складається клітинна стінка; (4) секреція ферментів і токсинів.

Інвагінації (вдавлення) цитоплазматичної мембрани називають мезосомами. Вони відіграють важливу роль під час розмноження бактерій. Мезосоми (1) утворюють поперечні перегородки при поділу бактерій; (2) мають ділянки, що зв'язуються з ДНК і після реплікації геному розподіляють (розтаскують в результаті росту мезосомальних мембран) копії бактеріальних хромосом між дочірніми клітинами; (3) є місцем, де локалізуються дихальні ферменти. Тому іноді мезосоми називають аналогами еукаріотичних мітохондрій. Цитоплазматична мембрана оточує цитоплазму бактерії.

Цитоплазма є колоїдною системою, яка складається з в'язкого водного розчину, що містить багато органічних і неорганічних речовин. Цитоплазма бактерій не містить ендоплазматичного ретикулуму і мітохондрій. Вона має дві зони, які можна розрізнити за допомогою електронної мікроскопії: (1) аморфний матрикс, що містить метаболіти, рибосоми, мезосоми, плазміді і включення, та (2) внутрішню нуклеоїдну зону, яка містить ДНК хромосом. В цитоплазмі розташовуються всі внутрішні структури бактерії та проходять усі біохімічні реакції мікробної клітини.

Бактеріальні рибосоми є органοїдами, що відповідають за синтез білків на стадії трансляції. Розрізняють зв'язані з цитоплазматичною мембраною або мезосомами і вільно розташовані рибосоми. За розміром вони менші за рибосоми людини і мають інший склад рибосомних РНК (рРНК) і білків. Ці відмінності дозволяють використовувати для

лікування інфекційних захворювань певні антибіотики, які ефективно пригнічують синтез білка на бактеріальних рибосомах і мають значно менший вплив на рибосоми еукаріотів (тетрацикліни, хлорамфенікол, макроліди тощо). Рибосоми бактерій мають діаметр близько 20 нм і константу седиментації 70S, рибосоми людини – 80S. Рибосоми прокаріотів складаються з малої і великої субодиниць, що мають константи седиментації 30S і 50S відповідно. До складу 30S субодиниці входить 16S рРНК (ММ $0,6 \times 10^6$), а 50S-субодиниці – 23S рРНК (ММ $1,1 \times 10^6$). Рибосомні РНК є дуже консервативними структурами живих істот, тобто послідовності нуклеотидів їх первинної структури дуже мало змінюються протягом еволюції. Завдяки цьому вивчення первинної структури 16S і 5S рРНК (додаткова РНК, ізольована з 50S-субодиниці) дозволяє визначити ступінь спорідненості мікробів і вважається сьогодні основою генетичної систематики мікроорганізмів.

Включення, або гранули – це ділянки цитоплазми, в яких накопичуються поживні речовини і продукти метаболізму: ліпопротеїди, глікоген, гранульоза, пігменти, сірка та інші. Вони можуть бути зафарбовані певними барвниками. Наприклад, *Corynebacterium diphtheriae* має гранули волютину, які містять полімеризовані метафосфати (поліметафосфати). Ці речовини використовуються клітиною як енергетичний запас. Такі включення зуться метакроматичними гранулами, тому що при фарбуванні бактерій поліхромним барвником (наприклад, метиленовим синім) включення забарвлюються в інший колір (голубувато-пурпурний), ніж той, в який забарвлюються інші частини клітини (голубий).

Нуклеоїд – це частина бактеріальної клітини, де розміщується геном у формі гаплоїдної хромосоми. Геном бактерії містить повний набір генів, що визначають усі властивості певного виду мікроорганізмів. Він складається з однієї кільцевої молекули двониткової ДНК, яка має молекулярну масу (ММ) приблизно 2×10^9 Да і містить близько 4000 генів. ДНК людини містить близько 100 000 генів. Нуклеоїд не має ядерної мембрани і гістонів. На відміну від ДНК еукаріотів, бактеріальна ДНК не має інтронів, тобто ділянок геному, що не несуть інформації про структуру білка. Нуклеоїд бактерій локалізується у центральній частині цитоплазми клітини і перебуває в контакт з цитоплазматичною мембраною. Функціями нуклеоїду є спадковість та мінливість бактерій.

Плазміді є позахромосомними генетичними елементами грампозитивних і грамнегативних бактерій. Вони являють собою дрібні кільцеві молекули двониткової ДНК. Плазміді мають молеку-

лярну масу від 3×10^6 до 100×10^6 Да. Вони звичайно містяться у цитоплазмі. Проте деяким плазмідам властива здатність до інтеграції у ДНК бактеріальної хромосоми. Реплікація неінтегрованих плазмід, тобто утворення їх копій, відбувається незалежно від реплікації бактеріальної хромосоми.

Іззовні клітинної стінки локалізуються такі спеціалізовані структури бактерії, як капсула, джгутики і пілі.

Капсула безпосередньо прилягає до клітинної стінки. Вона являє собою слизовий шар, який покриває клітину і у більшості бактерій складається з полісахаридів. Тільки капсула *Bacillus anthracis* є білковою і містить полімеризовану D-глутамінову кислоту. Композиції вуглеводів, які містяться в капсульних полісахаридах різних видів бактерій, є різними. Особливості складу капсульних полісахаридів визначають різні серологічні типи (серотипи) бактерій, що належать до одного виду. Деякі бактерії утворюють товсті капсули, які можна виявити за допомогою світлової мікроскопії (*Klebsiella pneumoniae*, *Yersinia pestis*, *Bacillus anthracis*), інші – мікрокапсули, що виявляються тільки за допомогою електронної мікроскопії (*Corynebacterium diphtheriae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*). Капсула може захищати бактерію від проникнення вірусів, що зветься бактеріофагами. Капсули є детермінантами вірулентності багатьох бактерій, оскільки вони перешкоджають захопленню мікробів фагоцитами і беруть участь в адгезії мікроорганізмів до тканин людини. Діагностичні сироватки, які містять антитіла проти антигенів капсули, використовуються для специфічної ідентифікації

бактерій. Капсульні полісахариди застосовуються як антигени, що входять до складу певних вакцин.

Деякі сапрофітні бактерії (*Leuconostoc*) формують великі капсули, що є спільними для багатьох клітин. Скупчення бактерій, що містяться в такій капсулі, називають зооглеями. Деякі патогенні бактерії утворюють полісахаридний слизовий шар, або глікокалікс, який покриває різні поверхні як плівка. Він дозволяє бактеріям міцно прикріплюватися до шкіри, серцевих клапанів, поверхні катетерів і зубів (*Streptococcus mutans*).

Джгутики є локомоторними органідами бактерій. Вони являють собою довгі (5–15 мкм) і тонкі (12–20 нм) нитчасті структури спіралеподібної будови. Рух джгутиків нагадує обертання штопора. Він забезпечує переміщення бактерії, яка може розвивати швидкість 50–60 мкм/с. Джгутики відповідають за хемотаксис, тобто процес пересування бактерій в напрямку хемоатрактантів, які є поживними чи іншими речовинами, що викликають спрямований рух мікробів за градієнтом своєї концентрації. Джгутики складаються з перевитих поліпептидних ланцюгів скоротливого білка флагеліну, що утворюють фібрили. Джгутики з'єднані з тілом клітини за допомогою білкових дисків, які містяться у клітинній стінці і цитоплазматичній мембрані. Енергія для руху генерується бактерією у формі протонної рушійної сили. Вона виробляється внаслідок переміщення іонів через цитоплазматичну мембрану і зберігається у формі аденозинтрифосфату (АТФ). Джгутики мають лише деякі бактерії. Рухливі бактерії диференціюються за кількістю і локалізацією джгутиків (рис. 3.6).

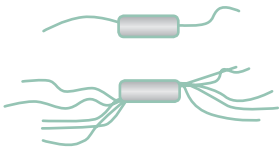
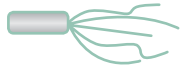
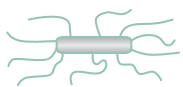
	Вигляд бактерій	Групи бактерій	Розташування джгутиків
1		Монотрихи (<i>Vibrio cholerae</i>)	Один полярний джгутик (на кінці клітини)
2		Амфітрихи (<i>Spirillum volutans</i>)	По одному джгутику або пучку джгутиків на обох кінцях клітини
3		Лофотрихи (<i>Pseudomonas fluorescens</i>)	Пучок джгутиків на одному кінці клітини
4		Перитрихи (<i>Escherichia coli</i>)	Джгутики розташовані по всій поверхні бактеріальної клітини

Рис. 3.6. Типи розташування джгутиків у бактерій.

Джгутики мають деякі медично важливі характеристики. (1) Вони відіграють роль у патогенезі інфекцій сечового тракту шляхом просування бактерій вгору через уретру до сечового міхура (*Escherichia coli*, *Proteus* spp.). (2) Антигени білків джгутиків (H-антигени) різних бактерій відрізняються один від одного. Тому рухливі бактерії можуть бути ідентифіковані за допомогою антитіл, специфічних до джгутикових антигенів (представники родини Enterobacteriaceae – *Salmonella*, *Escherichia* та інших родин).

Пілі (фімбрії, або ворсинки) є білковими трубчастими утвореннями, які покривають тіло бактеріальної клітини. Зазвичай вони є коротшими (0,3–10 мкм) і тоншими (3–10 нм) від джгутиків. Пілі складаються з білка піліну, який утворює перевиті спіралеподібні структури. Пілі характерні для багатьох грамнегативних бактерій (*Salmonella*, *Escherichia* та інших), і не зустрічаються у грампозитивних бактерій. За функціями пілі поділяють на ворсинки загального типу і F-пілі. Ворсинки загального типу забезпечують живлення, водно-сольовий обмін та прикріплення бактерій до клітин людини і тварин. Їх кількість в одній клітині може сягати 100–400. F-пілі (статеві, або секс-пілі) відповідають за обмін бактерій генетичним матеріалом між собою. F-пілі утворюються тільки F⁺ або “чоловічими” бактеріями, що містять F-плазмід, копії яких передаються в процесі кон’югації від F⁺ (клітини-донора) до F⁻ (клітини-реципієнта). Всередині F-пілів є канал, через який здійснюється передача гене-

тичного матеріалу. Внаслідок того, що F-плазмід контролюють процес передачі власних копій, вони називаються трансмісивними або кон’югативними плазмідами. Зазвичай одна F⁺ клітина має від 1 до 3 F-пілів. Пілі містять рецептори для деяких вірусів (бактеріофагів).

Спора (ендоспора) – це дуже стійка життєва форма бактерій, що перебуває у спокої. Спори є утвореннями овальної або округлої форми, які формуються всередині бактеріальної клітини за несприятливих умов. Ендоспори здатні формувати бактерії, що належать до родів *Bacillus* і *Clostridium*. У цих бактерій спороутворення не є функцією розмноження. Спора не може ділитися. Спороутворення допомагає бактеріям виживати у довкіллі тривалий час (багато років). У порівнянні з вегетативними клітинами, що можуть розмножуватися, спори набагато стійкіші до несприятливих умов. До таких умов належать дефіцит поживних речовин, коливання температури, високі концентрації кислот, лугів, висихання, присутність кисню, токсичного для анаеробних клостридій, чи його відсутність для аеробних бацил, та інші ушкоджуючі фактори. Спори можуть витримувати кип’ятіння і дію дезінфікуючих речовин. Вони гинуть від автоклавування при температурі 121–125 °C протягом 15–30 хвилин або у сухожаровій шафі при 150–170 °C.

Спора характеризується малим внутрішнім об’ємом (приблизно 10 % материнської клітини), пригніченням метаболізму, малою кількістю вільної води, збільшенням у цитоплазмі концентрації іонів

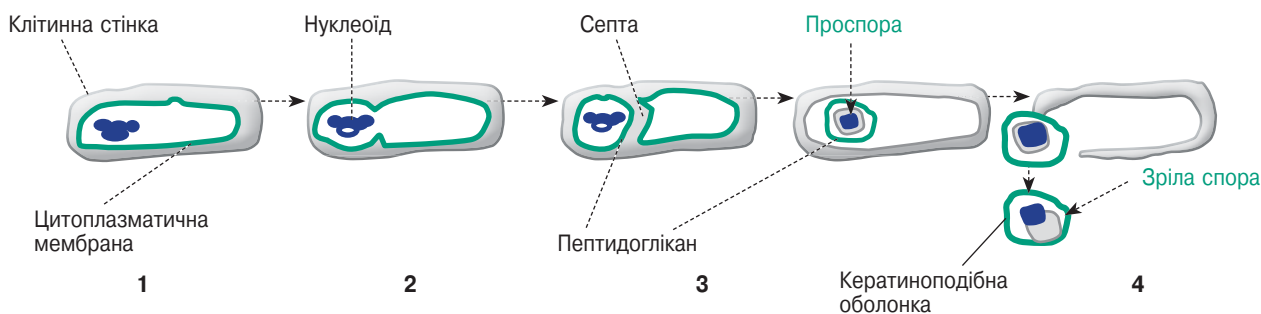


Рис. 3.7. Спороутворення у бактерій

1 – підготовча стадія: у певній ділянці клітини ущільнюється нуклеоїд з частиною цитоплазми. 2 – утворення проспори: у цитоплазматичній мембрані виникає інвагінація, яка відокремлює ділянку, де міститься нуклеоїд. 3 – утворення оболонки: проспора вкривається додатковою оболонкою, яка формується за рахунок мембрани материнської клітини. Між двома листками мембрани синтезується кортекс спори – специфічний шар пептидоглікану. Іззовні він покривається кератиноподібною оболонкою. 4 – дозрівання: завдяки аутолізу решта материнської клітини руйнується. Спора ззовні покривається екзоспориумом, що є тонкою додатковою оболонкою.

кальцію та присутністю дипіколінової кислоти, яка збільшує термостійкість.

Процес споруутворення триває протягом 18–20 годин. Його поділяють на чотири послідовні стадії: (1) *підготовчу*; (2) утворення *проспори*; (3) формування *основних оболонок* спори – кортексу, що є специфічним шаром пептидоглікану, а також кератиноподібної оболонки, яка містить багато білкових шарів, відповідає за стійкість до агресивних хімічних речовин і покриває кортекс іззовні; (4) *дозрівання*, при якому спора ззовні покривається тонкою додатковою оболонкою – екзоспориумом (див. рис. 3.7). В результаті зріла спора, покрита твердою, слабopоникною багатшаровою оболонкою, опиняється у навколишньому середовищі.

За сприятливих умов протягом 4–5 годин спора проростає в одну вегетативну клітину. Цю трансформацію можна поділити на стадії: (1) *активації*, коли спора збільшується в об'ємі завдяки зростанню вмісту води і в ній посилюються процеси обміну речовин; (2) *проростання*, при якому синтезуються ферменти, що руйнують кератиноподібну та інші оболонки спори, внаслідок чого утворюється проросток; (3) *формування зрілої вегетативної клітини*.

Форма, розмір та локалізація спор є характерними видовими ознаками, які використовуються при ідентифікації бактерій. Спори можуть бути овальної або округлої форми. У бацил розмір спор не перевищує діаметр вегетативних клітин, у клостридій він більший. У тілі різних бактерій спори можуть розташовуватися: (1) *центрально* (*Bacillus anthracis*), (2) *субтермінально*, тобто ближче до одного кінця (*Clostridium botulinum*); (3) *термінально* – на кінці клітини (*Clostridium tetani*). Здатність бактерій до споруутворення використовується у систематиці та діагностиці захворювань.

Класифікація бактерій

До самого кінця XX сторіччя класифікація бактерій спиралася головним чином на порівняння фенотипічних властивостей мікроорганізмів. Цей підхід

було використано під час створення першого міжнародного Визначника бактерій, який був укладений видатним американським бактеріологом Девідом Бергі і його колегами у 1923 році. Наступні видання першого Визначника Бергі під різними назвами побачили світ у 1938–1989 і 1994 роках. Усі видання першого Визначника Бергі були складені на засадах принципів так званої *фенетичної* класифікації. Відповідно до цих принципів бактерії групували на основі схожості фенотипів. Найважливішими критеріями вважалися морфологія і структура бактерій (будова клітинної стінки, споруутворення тощо), їх фізіологічні характеристики (типи дихання, особливості обміну речовин тощо), паразитизм та інші фенотипові ознаки. Еволюційну спорідненість мікроорганізмів при цьому майже не брали до уваги.

Сьогодні бактерії класифікують відповідно до рішення Міжнародного кодексу номенклатури бактерій, що відображений у другому виданні Визначника Бергі з систематичної бактеріології (*“Bergey’s Manual of Systematic Bacteriology”, the second edition*), перший том якого вийшов у світ 2002 року. Сучасна класифікація бактерій є більш *філогенетичною*, ніж фенетичною, тобто вона передусім ґрунтується на врахуванні еволюційних взаємовідносин мікроорганізмів. Еволюційна спорідненість організмів визначається за схожістю їхньої генетичної структури, перш за все – ступенем гомології таких консервативних структур, як рибосомні РНК (16S рРНК, 5S рРНК). Відповідно до сучасного кодексу номенклатури живих істот запроваджено такі класифікаційні категорії, тобто таксони: Домен – Царство – Розділ (або філум, *phylum*) – Клас (або субфілум, *subphylum*) – Порядок – Родина – Рід – Вид – Підвид – Штам. Номенклатура – це система назв таксономічних категорій, які на різних рівнях об'єднують організми на основі схожості споріднених ознак. Патогенні бактерії належать до домена *“Bacteria”* і царства *“Monera (Prokaryotae)”*. Як прокаріотичні мікроорганізми усі бактерії мають фундаментальні ознаки, що відрізняють їх від грибів і представників інших царств еукаріотів (табл. 3.2).

Таблиця 3.2. Деякі важливі відмінності прокаріотів від еукаріотів

Характеристики	Прокаріоти	Еукаріоти
Домен	Bacteria	Eukarya
Царство	Бактерії (Prokaryotae або Monera)	Наприклад, гриби (Fungi)

Продовження таблиці 3.2.

Характеристики	Прокаріоти	Еукаріоти
Діаметр (мкм)	1–5	3–10 (дріжджі)
Ядро	Нуклеоїд	Диференційоване ядро
Комплекс Гольджі	Немає	Присутній у клітині
Мітохондрії	Немає	Присутні
Рибосоми	70S	80S
Клітинна стінка	Містить пептидоглікан	Містить хітин
Стероли	Не синтезуються	Синтезуються

Основною таксономічною категорією є вид. Як уже згадувалося, Вид визначається як сукупність популяцій мікроорганізмів, тобто штамів, що мають багато спільних ознак і суттєво відрізняються від інших штамів. Під терміном “штам” розуміють сукупність мікроорганізмів, які є потомством однієї чистої культури. Чиста культура складається з мікроорганізмів одного виду чи підвиду, що виділені з одного зразка будь-якого матеріалу і містяться у певному об’ємі середовища. Звичайно чиста культура походить із однієї ізольованої колонії, тобто видимого неозброєним оком скупчення мікроорганізмів на поверхні або у товщі щільного поживного середовища. Якщо певна чиста культура є результатом розмноження нащадків однієї мікробної клітини, її називають клоном.

Під час визначення належності різних штамів мікроорганізмів до одного виду виявляють наявність подібного генетичного апарату і порівнюють морфологічні, фізіологічні та інші ознаки мікробів. Дуже важливим критерієм, який дозволяє чи не дозволяє зараховувати представників двох різних популяцій мікроорганізмів до одного виду, є рівень схожості (гомології) ДНК. Відповідно до цього критерію вид визначають як сукупність штамів, що мають подібний сумарний вміст нуклеотидів гуаніну (Г) і цитозину (Ц), тобто рівень Г + Ц у хромосомній ДНК. Крім того, мікроорганізми відносять до одного виду, якщо гомологія ДНК, яку виявляють за допомогою методу гібридизації нуклеїнових кислот, становить більше 60 %. Для визначення видів живих істот прийнято *бінарну* (подвійну) *номенклатуру* – кожен вид має дві назви: *родову* (пишуть з великої літери) і *видову* (пишуть з малої літери). Так, наприклад, збудник туберкульозу називається *Mycobacterium tuberculosis*, а збудник сифілісу, тобто біда трепонема, – *Treponema pallidum*.

Якщо серед представників одного виду мікроорганізмів виявляють штам, що має певні відмінності від властивостей типового для даного виду мікробів штаму, їх об’єднують у підвид. Якщо ці відмінності стосуються антигенної структури мікроорганізмів, підвид або варіант (вар) називають сероваром; якщо вони стосуються чутливості бактерії до відповідного бактеріофага – фаговаром, хімічних характеристик – хемоваром тощо. Визначення підвидової належності конкретного штаму мікроорганізмів може бути дуже важливим для діагностики інфекційного захворювання. Так, наприклад, серовар кишкової палички (*Escherichia coli*) O157:H7, тобто підвид, що має соматичний чи О-антиген ліпополісахариду (ЛПС) клітинної стінки ешерихій № 157 і джгутиковий Н-антиген № 7, спричиняє у дітей дуже важкий гемолітичний уремійний синдром (симптомокомплекс, пов’язаний з руйнуванням еритроцитів у кровоносних судинах і ушкодженням нирок). При цьому переважна більшість відомих штамів *E. coli* абсолютно нешкідлива.

Друге, сучасне видання визначника Бергі з систематичної бактеріології складає п’ять томів. У цьому виданні всі прокаріоти поміщаються у двох доменах, які разом складаються з 25 розділів (філюмів). Домен *Archaea* поділений на два, а домен *Bacteria* – на 23 розділи. І том визначника Бергі присвячений домену *Archaea* (археобактерії), який не містить патогенних мікроорганізмів. Крім того, в ньому описано 11 розділів домену *Bacteria*, що також не мають медичного значення, за винятком деяких ціанобактерій, здатних виділяти токсичні речовини у навколишнє середовище. II–V томи визначника Бергі містять дані щодо інших розділів домену *Bacteria*.

II том є присвяченим розділу *Proteobacteria*. Протеобактерії являють собою складну групу грамнегативних прокаріотів, які вважаються філогенетично спорідненими. Протеобактерії значною мірою розрізняються між собою за морфологічними

ми і фізіологічними ознаками, а також за способом життя. Багато протеобактерій мають велике медичне значення. На основі результатів досліджень рРНК їх поділяють на класи а-, b-, g-, d- і е-протеобактерій (табл. 3.3).

Таблиця 3.3. Протеобактерії. Класи і роди, що мають медичне значення

Клас – деякі загальні характеристики	Роди
Alphaproteobacteria – можуть рости у середовищі з низьким вмістом поживних речовин. Представники роду <i>Rickettsia</i> є obligatними внутрішньоклітинними паразитами.	<i>Rickettsia</i> , <i>Orientia</i> , <i>Ehrlichia</i> , <i>Bartonella</i> , <i>Brucella</i>
Betaproteobacteria – подібні до а-протеобактерій, але мають потребу в речовинах, що утворюються завдяки розщепленню органічних сполук.	<i>Burkholderia</i> , <i>Bordetella</i> , <i>Kingella</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Alcaligenes</i> , <i>Spirillum</i>
Gammaaproteobacteria – факультативно анаеробні хемоорганотрофи, за винятком <i>Pseudomonadaceae</i> і деяких інших аеробних бактерій.	<i>Francisella</i> , <i>Legionella</i> , <i>Pasteurella</i> , <i>Yersinia</i> , <i>Coxiella</i> , <i>Moraxella</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Shigella</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Vibrio</i> , <i>Callimotobacterium</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Erwinia</i> , <i>Edwardsiella</i> , <i>Hafnia</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Morganella</i> , <i>Providencia</i> , <i>Serratia</i>
Deltaproteobacteria – анаероби, що перетворюють сульфати на сульфід.	<i>Bilophila</i>
Epsilonaproteobacteria – представники родів <i>Campylobacter</i> і <i>Helicobacter</i> є рухливими мікроаерофілами, що мають форму звивистих чи зігнутих паличок.	<i>Campylobacter</i> , <i>Helicobacter</i> , <i>Wolinella</i>

III том присвячений розділу *Firmicutes*. Його складають бактерії з малим вмістом Г + Ц у хромосомній ДНК (менше ніж 50 %). Більшість цих мікроорганізмів є грампозитивними гетеротрофними бактеріями, за винятком мікоплазм (клас *Mollicutes*), які не мають клітинної стінки і є грам-

негативними. Мікоплазми були зараховані до розділу *Firmicutes* завдяки їх філогенетичній спорідненості з грампозитивними бактеріями, що мають малий вміст Г + Ц. Розділ *Firmicutes* поділяють на три класи (табл. 3.4).

Таблиця 3.4. Розділ *Firmicutes*. Класи і роди, що мають медичне значення

Клас – деякі загальні характеристики	Роди
Clostridia – грампозитивні, здебільша анаеробні бактерії, що розрізняються між собою за розміром і морфологією. Представники родів <i>Clostridium</i> , <i>Sporohalobacter</i> і <i>Desulfotomaculum</i> утворюють справжні ендоспори.	<i>Clostridium</i> , <i>Sarcina</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Peptococcus</i> , <i>Veillonella</i> (грамнегативні)
Mollicutes – так звані мікоплазми, не мають пептидоглікану і клітинної стінки. Клітини покривають плазматичні мембрани. Вони поліморфні, тобто мають різноманітні форми і розмір. Для росту потребують стеролів.	<i>Mycoplasma</i> , <i>Ureaplasma</i>

Продовження таблиці 3.4.

Клас – деякі загальні характеристики	Роди
Bacilli – грампозитивні, аеробні чи факультативно анаеробні паличкоподібні бактерії і коки. Представники родів <i>Bacillus</i> , <i>Sporosarcina</i> , <i>Sporolactobacillus</i> і <i>Paenibacillus</i> утворюють справжні ендоспори.	<i>Bacillus</i> , <i>Sporosarcina</i> , <i>Listeria</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Gemella</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Pediococcus</i> , <i>Aerococcus</i> , <i>Leuconostoc</i> , <i>Lactococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Enterococcus</i>

IV том присвячено розділу *Actinobacteria* (табл. 3.5). Актинобактерії мають великий вміст Г + Ц у хромосомній ДНК (50–55 %). Вони поліморфні. Це залежить від мінливості хімічної структури пептидоглікану і будови клітинних стінок, наприклад, від наявності міколових кислот у мікобактерій. До актинобактерій належать актиноми-

цети – грампозитивні мікроорганізми, що утворюють ниткоподібні розгалужені гіфи. Актинобактерії не здатні формувати справжні ендоспори, проте представникам деяких родів властива продукція асексуальних спор, що утворюються на спеціалізованих структурах-спороносцях або шляхом перешнуровування гіфів.

Таблиця 3.5. Актинобактерії. Класи і роди, що мають медичне значення

Клас – деякі загальні характеристики	Роди
<i>Actinobacteria</i> – морфологія цих бактерій надзвичайно варіабельна завдяки мінливості структури клітинних стінок. Вони не утворюють справжніх ендоспор. Деякі представники мають складний життєвий цикл.	<i>Actinomyces</i> , <i>Arcanobacterium</i> , <i>Mobiluncus</i> , <i>Micrococcus</i> , <i>Rothia</i> , <i>Stomatococcus</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Mycobacterium</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Gardnerella</i> , <i>Propionibacterium</i> , <i>Bifidobacterium</i>

V том визначника Бергі присвячений 9 розділам домену *Bacteria*, які не є спорідненими. Представники усіх цих розділів – грамнегативні бактерії, які розрізняються між собою за формою та будовою клітин, фізіологічними ознаками і способом життя. Бактерії, що викликають захворювання у людини,

належать до розділів *Chlamydiae*, *Spirochaetes* і *Bacteroidetes* (табл. 3.6).

Представники розділів *Planctomycetes*, *Fibrobacteres*, *Acidobacteria*, *Fusobacteria*, *Verrucomicrobia* і *Dictyoglomi* істотного медичного значення не мають.

Таблиця 3.6. Таксони, що містяться у V томі визначника Бергі і мають медичне значення

Розділ	Таксони, що мають медичне значення		Деякі загальні характеристики
	Клас	Роди	
<i>Chlamydiae</i>	<i>Chlamydiae</i>	<i>Chlamydia</i> , <i>Chlamydophila</i> ,	Представники роду <i>Chlamydia</i> є облигатними внутрішньоклітинними паразитами, що мають незвичайну будову клітинної стінки та унікальний життєвий цикл.
<i>Spirochaetes</i>	<i>Spirochaetes</i>	<i>Spirochaeta</i> , <i>Borrelia</i> , <i>Treponema</i> , <i>Leptospira</i>	Спіралеподібні грамнегативні бактерії, що мають унікальну будову і механізм пересування. Їх зовнішня мембрана оточує протоплазматичний циліндр. Джгутики знаходяться поміж означеними структурами і відповідають за обертові й поступальні рухи клітин.

Продовження таблиці 3.6.

Розділ	Таксони, що мають медичне значення		Деякі загальні характеристики
	Клас	Роди	
<i>Bacteroidetes</i>	Bacteroidetes	Bacteroides, Porphyromonas, Prevotella	Грамнегативні, звичайно анаеробні палички, які можуть існувати у формі кокобацил.
	Flavobacteria	Flavobacterium	

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ:

1. Пояснити принципи сучасної таксономії бактерій.
2. Перечислити основні таксони мікроорганізмів.
3. Дати визначення виду мікроорганізмів.
4. Перечислити основні форми бактерій та їх варіації.
5. Назвати основні типи взаємного розташування бактерій та пояснити можливий механізм їх виникнення.
6. Перечислити основні структурні елементи бактерій.
7. Із чого складається та які функції виконує клітинна стінка бактерій?
8. Як влаштований та які функції виконує нуклеоїд у бактерій?
9. Описати структуру, розташування та функції джгутиків у бактерій.
10. Які різновиди пілів зустрічаються у бактерій? Яку функцію вони виконують?

4 РОЗДІЛ

ФІЗІОЛОГІЯ БАКТЕРІЙ

ФІЗІОЛОГІЯ МІКРОБІВ – це розділ загальної мікробіології, який вивчає метаболізм мікроорганізмів, їх живлення, ріст, розмноження, хімічний склад, культивування та ін. Фізіологічні властивості мікроорганізмів використовують при їх систематиці, вони важливі для вивчення

патогенезу інфекційних захворювань, мікробіологічної діагностики, а також при розробці біотехнологічних процесів одержання діагностичних, лікувальних і профілактичних препаратів та біологічно активних речовин мікробного походження.

4.1.

МЕТАБОЛІЗМ БАКТЕРІЙ

Метаболізм (від грец. *metabolē* – зміна) – це сукупність усіх біохімічних перетворень, що відбуваються в клітині. Метаболізм складається з двох протилежних, але взаємопов'язаних процесів – катаболізму (енергетичного метаболізму, або дисиміляції) – розщеплення за участю ферментів великих молекул різних субстратів до простіших сполук, виділення енергії та накопичення її в результаті утворення молекул АТФ, і анаболізму (конструктивного метаболізму, або асиміляції) –

послідовних біохімічних реакцій, які потребують енергії для синтезу макромолекул органічних сполук, із яких складається тіло мікробної клітини. Конструктивні (біосинтетичні) та енергетичні процеси в клітині тісно пов'язані між собою, відбуваються одночасно, мають спільні проміжні продукти, котрі називали амфіметаболітами. Метаболізм у мікроорганізмів характеризується гнучкістю, економічністю, різноманітністю типів і надзвичайно високою ферментативною активністю.

Ферменти – специфічні білкові каталізатори, які беруть участь у всіх реакціях метаболізму. Ферменти "розпізнають" субстрат за просторовим розташуванням його молекули, значно прискорюють швидкість біохімічних реакцій, зменшують їх енергетичні витрати. Відкриттю різних ферментів та вивченню їх властивостей значною мірою сприяли наукові роботи, об'єктами дослідження яких були бактерії.

У бактерій виявлено всі шість відомих класів ферментів, які каталізують певні реакції:

1. Оксидоредуктази (окислювально-відновні);
2. Трансферази (перенос функціональних груп);
3. Гідролази (гідролітичне розщеплення сполук);
4. Ліази (негідролітичне розщеплення);
5. Ізомерази (перенос груп усередині молекули з утворенням ізомерних форм);
6. Лігази (з'єднання двох молекул, пов'язане з розщепленням в молекулі АТФ).

Ферменти, які постійно є в клітині у певній концентрації, незалежно від умов середовища, називають конститутивними. Ферменти, продукція яких визначається умовами зовнішнього середовища, називають адаптивними. Адаптивні ферменти, в свою чергу, поліляють на індукцибельні та репресибельні. До індукцибельних відносять ферменти, синтез яких індукується відповідним субстратом. Репресибельні ферменти – це такі, синтез яких пригнічується в результаті надлишкового накопичення продуктів реакцій, які каталізують ферменти.

До ендoferментів належать ті, що знаходяться у цитоплазмі, цитоплазматичній мембрані, периплазматичному просторі. Вони можуть утворювати мультиферментні комплекси, як, наприклад, ферменти дихального ланцюга, що локалізовані на цитоплазматичній мембрані. Ті ферменти, які мікроорганізми виділяють у довкілля для розщеплення субстратів, одержали назву екзоферментів. До них належать і ферменти патогенності, які патогенні мікроорганізми виділяють для розщеплення тканин макроорганізму до простіших сполук.

Як відомо, функціональна активність ферментів залежить від температури, рН, йонного складу,

атмосферного тиску. З огляду на те, які умови оптимальні для тих чи інших мікроорганізмів, їх поділили на ряд груп. По відношенню до температури більшість бактерій – мезофіли, тобто для них оптимальна температура в межах 25–40 °С, термофіли ростуть при температурі вище 40 °С, психрофіли – від 0 до 10 °С. Оптимальне рН середовища для більшості бактерій нейтральне – 7,2–7,4, а є бактерії, для яких краще кисле рН, наприклад – 6,0, або, навпаки, лужне – 8,0–9,0 (холерний вібріон). Так само для більшості бактерій оптимальною є концентрація NaCl у середовищі в межах 0,5–0,85 %.

Проте галофільні бактерії ростуть при значно більших концентраціях NaCl (до 10 % і вище). Галотолерантні бактерії (наприклад, стафілокок) можуть рости при концентрації NaCl понад 7,5 %, хоча оптимальною для них є фізіологічна концентрація солі. Щодо тиску, то бактерії поділяють на баротолерантні та барофільні. У названих груп мікроорганізмів ферментні системи найбільш ефективно функціонують саме у вказаних умовах існування.

Здатність мікроорганізмів продукувати ферменти назовні має загальнобіологічне значення. Відома роль бактерій у формуванні родовищ корисних копалин (нафти, вугілля, покладів сірки тощо). Мікроорганізми здатні біодеградувати будь-які природні та штучні речовини. Вони переробляють колосальну кількість органічних речовин, які постійно з'являються на планеті, і таким чином виконують свою найважливішу роль – кругообіг речовин у природі.

Ферментний склад кожного мікроорганізму визначається його геномом і є досить стабільною ознакою, яка враховується при встановленні їх таксономічного положення. Ферменти бактерій визначають при ідентифікації (визначенні виду), для чого їх культивують на диференціально-діагностичних середовищах (тест-системах), у складі яких є різні вуглеводи та білкові субстрати, що дозволяє встановити так звані цукролітичні або протеолітичні властивості мікроба.

У зв'язку з високою ферментативною активністю мікроби або їх ферменти широко використовують у різних галузях хімічної, харчової, фармацевтичної промисловості, сільському господарстві, медицині.

Особливості мікробних ферментів забезпечують значну інтенсивність процесів живлення, для чого бактерії використовують різні органічні та мінеральні сполуки. На відміну від тварин, яким притаманний голозойний тип живлення, у бактерій тип живлення – голофітний. Вони не здатні поглинати тверді частки і засвоюють розчинні поживні субстрати, зокрема після дії на них екзоферментів.

Як відомо, провідна роль у метаболізмі належить сполукам вуглецю. Залежно від джерел засвоєння вуглецю, всі мікроорганізми поділяються на дві групи – аутотрофи та гетеротрофи. Аутотрофи (від грец. *autos* – сам, *trophe* – живлення) синтезують вуглець-вмісні компоненти клітини із неорганічного вуглецю у вигляді CO_2 , гетеротрофи (від грец. *heteros* – інший) для цього використовують органічний вуглець (гексози, багатоатомні спирти, амінокислоти тощо).

Дуже важлива роль у метаболізмі належить азоту, що необхідний мікроорганізмам для синтезу амінокислот, пуринів, піримідинів тощо. За способом азотного живлення бактерії поділяють на аміноавтотрофи та аміногетеротрофи.

Аміноавтотрофи здатні повністю задовольнити свої потреби в азоті за рахунок фіксації атмосферного азоту (азотофіксуючі бактерії) або використання азоту з азотовмісних мінеральних солей (нітрифікуючі бактерії). Аміногетеротрофи використовують азот органічних сполук.

Бактерії, які синтезують усі необхідні їм органічні сполуки із глюкози та солей амонію, називаються прототрофами. Якщо бактерії не здатні синтезувати яку-небудь потрібну їм сполуку, їх називають ауксотрофами. Для свого росту такі сполуки вони беруть із навколишнього середовища.

У синтезі біополімерів клітини (білків, полісахаридів, ліпідів, нуклеїнових кислот) бактеріям, крім вуглецю, потрібна енергія, запаси якої накопичуються в клітині у формі молекул АТФ. Залежно від джерел енергії та природи донорів електронів, мікроорганізми поділяються на фототрофи (фотосинтезуючі) і хемотрофи (хемосинтезуючі). Фототрофи здатні використовувати сонячну енергію, хемотрофи одержують енергію за рахунок окисно-відновних реакцій. Серед хемотрофів виділяють хемолітотрофи (літотрофи – не мають медичного значення), які використовують неорганічні донори електронів (H_2 , H_2S , NH_3 , Fe^{2+} та ін.), та хемоорга-

нотрофи (органотрофи), для яких донорами електронів є органічні сполуки.

Мікроорганізми, які вивчає медична мікробіологія, належать до гетеротрофів, хемотрофів і органотрофів (гетерохемоорганотрофів). Серед них виділяють сапрофіти (від грец. *sapros* – гнилий, *phyton* – рослина), котрі використовують для живлення органічні сполуки мертвих істот, та паразити (від грец. *parasitos* – нахлібник), які використовують для живлення органічні речовини живого організму. Облігатні паразити розмножуються тільки всередині клітин, а факультативні паразити – і поза організмом хазяїна.

Важливе значення у метаболізмі належить кисню, який також входить до складу органічних сполук і може включатися в них із молекул води і CO_2 , або із молекулярного кисню (O_2) за участю ферментів-оксигеназ. У зв'язку з потребами у молекулярному кисні всі прокаріоти поділяють на кілька груп.

Облігатні аероби одержують енергію в результаті аеробного дихання, тому ростуть і розмножуються тільки в присутності кисню. До аеробів відносяться також мікроаерофіли, які ростуть при зниженому парціальному тиску кисню ($p\text{O}_2$). Деякі мікроаерофіли краще ростуть при підвищеному вмісті CO_2 . Їх називають капнофільними мікроорганізмами.

Облігатні анаероби живуть за відсутності кисню, вони не використовують його для одержання енергії. Їх ріст призупиняється навіть при дуже низькому $p\text{O}_2$ (10^{-5} атм.). Аеротолерантні бактерії хоча й можуть існувати у присутності кисню, але не використовують його для одержання енергії.

Факультативні анаероби живуть як у присутності кисню, так і без нього. Вони здатні переключатися з дихання, коли є O_2 , на бродіння, коли O_2 немає. Здатність бактерій існувати у середовищі, де є кисень, пов'язана з наявністю ферментів, які нейтралізують токсичні продукти їх метаболізму: O_2^- , H_2O_2 , які утворюються в клітині при окислювальних процесах. У аеробів та факультативних анаеробів закисний радикал O_2^- (найбільш токсичний метаболіт) конвертується *супероксиддисмутазою* в H_2O_2 , який розщеплюється *каталазою* до H_2O та O_2 . У бактерій, що не мають каталази, H_2O_2 розщеплюється *пероксидазою*. У облігатних анаеробів відсутні каталаза та пероксидаза, і тому вони гинуть у середовищі, де є O_2 . Іноді на додачу до цих основних груп виділяють ще мікроаерофіли – мікроорганізми, які най-

краще розмножуються при вмісті кисню нижчому, ніж в атмосферному повітрі – та капнічні бактерії, для яких необхідна підвищена кількість CO_2 .

Багато бактерій використовують для живлення речовини, які називали факторами росту. До них належать амінокислоти, пуринові та піримідинові основи, ліпіди, вітаміни, залізопорфірини, фолієва кислота, геми та інші сполуки. Одні мікроорганізми здатні їх синтезувати, інші є ауксотрофами за тими чи іншими факторами росту – вони їх не синтезують, а їх ріст залежить від наявності факторів у навколишньому середовищі, звідки бактерії можуть їх споживати. Потреба у факторах росту є стабільною видовою ознакою і тому використовується для ідентифікації бактерій, а також враховується при виготовленні живильних середовищ для їх культивування. Крім органічних сполук, важливе значення у живленні бактерій мають неорганічні речовини. Бактеріям потрібні макроелементи – С, Н, О, N, P, S, K, Ca, Mg, Fe – та у значно меншій кількості мікроелементи – Cu, Co, Ni, Na, B, Cl, Na, Se, Si, Wo. Вони входять до складу білків, ферментів, ліпідів, АТФ, нуклеїнових кислот, вітамінів тощо.

Обов'язковою умовою для живлення є вода, в якій відбуваються всі метаболічні процеси. Для нормального розвитку бактерій кількість води в оточуючому субстраті повинна бути більше 20 %. Іони води H^+ і OH^- виявляють великий вплив на властивості білків, ліпідів, нуклеїнових кислот, від них значною мірою залежить каталітична активність багатьох ферментів.

Мікроорганізми асимілюють із навколишнього середовища поживні речовини у вигляді невеликих молекул та сполук. Білки, полісахариди та інші біополімери можуть бути джерелами живлення тільки після того, як мікроорганізми розщеплюють їх екзоферментами до простіших сполук. Далі вони проникають через клітинну стінку у периплазматичний простір, а потім проходять через цитоплазматичну мембрану (ЦПМ) в цитоплазму. Існує три типи переносу речовин у бактеріальну клітину: проста (пасивна) дифузія, полегшена дифузія та активний транспорт.

При пасивній дифузії речовини проникають у бактеріальну клітину за рахунок різниці їх концентрацій по

обидві сторони ЦПМ. Як тільки градієнт концентрації між зовнішнім середовищем і цитоплазмою вирівнюється, проникнення речовин припиняється. При полегшеній дифузії проникнення речовин відбувається за участю специфічних мембранних білків – пермеаз, які приєднуються до речовини з утворенням комплексу “речовина – пермеаза”. Після транспорту через ЦПМ цей комплекс дисоціює, а пермеаза виходить у периплазматичний простір для зв'язування з новою молекулою. Полегшена дифузія, як і пасивна, також відбувається за умов різниці концентрації речовини по обидві сторони ЦПМ і не потребує витрат енергії. При активному транспорті речовин вони проникають у бактеріальну клітину проти градієнта концентрації і накопичуються в цитоплазмі у кількості в сотні разів більшій, ніж в оточуючому клітинному середовищі. Такий транспорт забезпечується зв'язуючими білками (понад 100) та білками пермеазами, а сам процес транспорту енергозалежний. Крім того, існує ще один активний та енергозалежний транспорт поживних речовин, пов'язаний із фосфорилуванням субстрату. При цьому фосфорильований білок-переносник приєднується до вуглевода (наприклад, глюкози) і переносить його через ЦПМ. Далі, в результаті дисоціації комплексу, білок-переносник повертається назад, а вуглевод, до якого приєдналась фосфатна група, вже не здатний вийти із клітини.

Виділення речовин із бактеріальної клітини називають також має свої особливості. Бактерії виділяють у зовнішнє середовище продукти життєдіяльності та широкий спектр біологічно активних речовин – ферментів, токсинів, бактерицинів. Завдяки секреції ферментів відбувається розщеплення складних органічних сполук до простіших і доступних для живлення. Ряд сполук секретується безпосередньо через ЦПМ та клітинну стінку в оточуюче середовище. Щодо білкових молекул, то вони виділяються у периплазматичний простір у вигляді білка-попередника, зв'язаного із сигнальним пептидом. На поверхні ЦПМ відбувається від'єднання сигнального пептиду сигнальною пептидазою, після чого дозрілий білок виходить за межі клітини.

4.4.

ЕНЕРГЕТИЧНИЙ МЕТАБОЛІЗМ (БІОЛОГІЧНЕ ОКИСЛЕННЯ)

Для синтезу компонентів мікробної клітини та інших процесів життєдіяльності, крім поживних речовин, потрібна також енергія. У бактеріальній клітині в

результаті енергетичного метаболізму (біологічного окислення) енергія накопичується у формі молекул АТФ. Деякі мікроорганізми (хемолітотрофи) здатні

отримувати енергію з неорганічних сполук. Наприклад, залізобактерії отримують енергію в процесі окислення заліза, інші забезпечують свої енергетичні потреби в результаті окислення сірковмісних сполук. Хемоорганотрофи одержують енергію в процесі реакцій окислення – відновлення, сполучених з реакціями фосфорилування. При цьому вуглець, окислений під час реакції, виділяється клітиною у вигляді CO_2 , видалення водню (або електронів, що є еквівалентним поняттям), який знаходиться у формі відновленого НАД, відбувається по-різному, залежно від його кінцевих акцепторів.

Бактерії забезпечують себе енергією, використовуючи різні типи метаболізму, а саме: окислювальне фосфорилування (або дихання), субстратне фосфорилування (бродиння) та змішаний. Вони відрізняються між собою реакціями, в результаті яких утворюються молекули АТФ, а також кінцевими продуктами цих реакцій. Схожість вказаних типів метаболізму полягає в тому, що початкові реакції окислення глюкози чи інших гексоз є спільними і призводять до перетворення глюкози у піруват (піровиноградну кислоту).

4.4.1. КАТАБОЛІЗМ ВУГЛЕВОДІВ

Прокаріоти розщеплюють глюкозу та інші гексози до піровиноградної кислоти, яка є одним із найважливіших продуктів обміну, трьома шляхами: гліколітичним, пентозофосфатним та кетодезоксифосфоглюконатним. Спочатку глюкоза фосфорилується ферментом гексокіназою за участі АТФ до метаболічно активної форми глюкозо-6-фосфату (Г-6-Ф), який є вихідною сполукою для кожного з трьох шляхів (рис. 4.1).

Гліколіз (ФДФ-шлях, фруктозодифосфатний шлях, гліколітичний, або шлях Ембдена – Мейєр-гофа – Парнаса) переважає у більшості аеробних та анаеробних мікроорганізмів.

Скорочена послідовність реакцій за участю певних ферментів полягає у тому, що глюкозо-6-фосфат перетворюється у фруктозо-1,6-дифосфат, із якого утворюється 3-фосфогліцериновий альдегід, а останній окислюється до піровиноградної кислоти.

Пентозофосфатний шлях (ПФ-шлях, фосфоглюконатний, чи схема Варбурга – Діккенса – Хореккера – Рекера) полягає в тому, що із глюкозо-6-фосфату в результаті реакцій дегідратування та декарбоксилювання утворюється рибулозо-5-фосфат, потім рибозо-5-фосфат та ксилозо-5-

фосфат, далі – 3-фосфогліцериновий альдегід, із якого утворюється піровиноградна кислота. Хоча цей шлях катаболізму глюкози другорядний, але він має важливе значення у підготовці проміжних речовин, пентозофосфатів та інших, що необхідні для синтезу амінокислот, нуклеїнових кислот, відновленого НАДФ. Пентозофосфатним шляхом розщеплюються (окислюються) гексози у тих бактерій, які не мають основних ферментів гліколізу – альдолази та трифосфатізомераз.

Кетодезоксифосфоглюконовий шлях окислення вуглеводів (шлях Етнера – Дудорова, КДФГ-шлях) існує тільки у бактерій, а саме у тих, які не мають ферменту фосфофруктокінази. В результаті дегідратування глюкозо-6-фосфат перетворюється на 6-фосфоглюконову кислоту, з якої, після дії дегідрогенази, утворюється 2-кето-3-дезокси-6-фосфоглюконова кислота. Остання розщеплюється на піровиноградну кислоту та 3-фосфогліцериновий альдегід, який також окислюється до піровиноградної кислоти (пірувату).

Таким чином, в результаті окислення вуглеводів (описаними трьома шляхами) утворюється піровиноградна кислота, яка за участю кофакторів перетворюється в ацетил-коензим А, а останній вступає у послідовний ланцюг біохімічних реакцій циклу трикарбонових кислот (ЦТК). Важливе значення ЦТК полягає в тому, що повністю завершується окислення поживних речовин. Крім того, бактеріальна клітина забезпечується попередниками для синтезу амінокислот (піровиноградна, янтарна, щавлева, α -кетоглутарова кислота), піримідинових нуклеотидів (щавлевооцтова кислота, монолат), ліпідів тощо.

4.4.2. ОКИСЛЮВАЛЬНЕ ФОСФОРИЛУВАННЯ. ДИХАННЯ.

Окислювальне фосфорилування – один із типів метаболізму, при якому бактерії одержують енергію в результаті дихання. Дихання – це процес біологічного окислення поживного субстрату в реакціях окислення-відновлення, поєднаних з реакціями фосфорилування, при якому донорами електронів є органічні (у хемоорганотрофів) і неорганічні (у хемолітотрофів) сполуки, а акцептором електронів – неорганічні сполуки (крім fumarату). Одержання енергії в результаті дихання відбувається як у аеробних, так і в анаеробних мікроорганізмів. Як було описано вище, в результаті катаболізму вуглеводів утворюється піруват, який повністю окислюється в

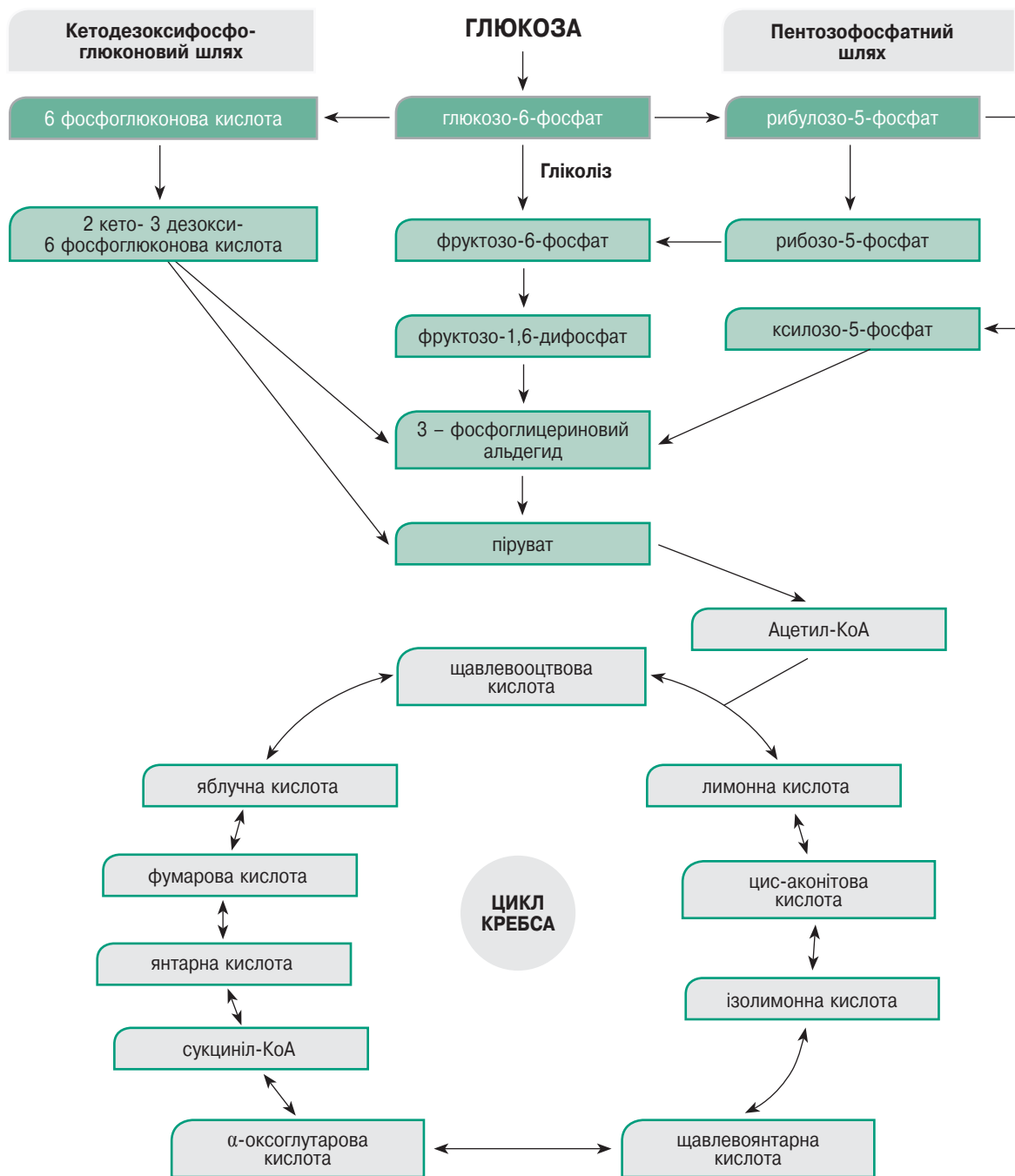


Рис. 4.1. Схема шляхів окиснення глюкози у бактерій, з утворенням піровиноградної кислоти та її метаболізм у циклі Кребса.

циклі трикарбонових кислот (ЦТК). У ЦТК метаболізуються також продукти катаболізму амінокислот та жирних кислот через ацетил-КоА. ЦТК є постачальником сполук для біосинтетичних процесів, а

також атомів водню, які у формі відновленого НАД ($\text{НАД} \times \text{H}_2$) переносяться у хемоорганотрофів на молекулярний кисень за участю дегідрогеназ. Для цього у бактерій існує мультиферментна система

транспорту водню (електронів) – дихальний ланцюг, локалізований в основному у цитоплазматичній мембрані. Транспорт електронів відбувається у напрямку збільшення окислювально-відновлювального потенціалу за наступною схемою: органічний субстрат ЦТК → відновлений НАД $\times$ H $_2$ → флавонопротеїн → хінон → цитохром b → цитохром c → цитохром a → O $_2$ (кінцевий акцептор електронів).

Утворення запасів молекул АТФ у дихальному ланцюгу пов'язують із хемоосмотичним процесом. Суть його в тому, що завдяки особливій орієнтації переносників атомів водню, останні передаються із внутрішньої поверхні цитоплазматичної мембрани на зовнішню. Таким чином, створюється градієнт атомів водню, енергія якого використовується для синтезу молекул АТФ за участю локалізованої в мембрані АТФ-ази.

Якщо при окисленні органічних та неорганічних речовин дегідрогеназами кінцевим акцептором електронів є O $_2$, то такий тип метаболізму називають аеробним диханням (характерне для облигатних аеробів). При анаеробному диханні, що характерне для облигатних та факультативних анаеробів, кінцевими акцепторами електронів є сполуки, що містять зв'язаний кисень (неорганічні: нітрати, нітрити, сульфати, карбонати і органічні – фумарат), а також здатні до відновлення: елементарна сірка, тривалентне залізо. У таких випадках дихання називають відповідно нітратним, сульфатним, карбонатним, сірковим або залізним.

Факультативні анаероби при відсутності кисню використовують нітрати як акцептори електронів, відновлюючи їх у нітрити. Цей процес може відбуватися в результаті амоніфікації (нітрат перетворюється в аміак) або денітрифікації (відновлення нітрату до закису азоту та молекулярного азоту).

Крім вуглеводів, бактерії використовують білки, окислюючи їх до CO $_2$ та H $_2$ O. Екзоферменти розщеплюють білки до пептидів, а останні потрапляють у цитоплазму і розщеплюються пептидазами до амінокислот, які використовуються у конструктивному метаболізмі. У амоніфікуючих бактерій амінокислоти є основним субстратом для енергетичних процесів при окислювальному дезамінуванні. В результаті цього виділяється аміак, а амінокислота перетворюється в кетокислоту, яка включається в конструктивний метаболізм через цикл трикарбонових кислот. Процес амоніфікації, який називають гниттям, супроводжується накопиченням первинних амінів, що мають неприємний запах. Гнилісні бактерії мінералізують білки з утворенням CO $_2$, NH $_3$, H $_2$ S.

4.4.3. СУБСТРАТНЕ ФОСФОРИЛЮВАННЯ. БРОДІННЯ.

Субстратне фосфорилування відбувається при різних реакціях проміжного метаболізму. При окисленні певних субстратів, що пов'язано з дегідрогенуванням, частина енергії зберігається у формі високоенергетичного фосфату. Далі, в результаті реакцій фосфорилування, фосфатна група переноситься на АДФ з утворенням АТФ. Такий процес називається субстратним фосфорилуванням (фосфорилування на рівні субстрату).

Бродіння – це такий процес одержання енергії, при якому продукти розщеплення органічного субстрату є одночасно і донорами, і акцепторами електронів (атомів водню). Термін “бродіння”, тобто життя без кисню, був запропонований у 1857 році Л. Пастером, який уперше встановив можливість життя без кисню. Бродіння характерне для облигатних і факультативних анаеробів. Кисень у процесах бродіння не приймає участі, він пригнічує бродіння, і у факультативних анаеробів воно замінюється диханням. Під час бродіння відбувається анаеробне розщеплення вуглеводів в результаті субстратного фосфорилування до пірвіноградної кислоти. Процес утворення пірвіноградної кислоти спільний як при бродінні, так і при аеробному диханні (гліколіз, ПФ-шлях, КДФГ-шлях). При бродінні на окремих етапах окислення субстрату в результаті дегідрогенування водень переноситься на НАД (нікотинамідаденіндинуклеотид), а акцепторами водню у складі НАДН $^+$ є проміжні продукти розщеплення субстрату. За утворенням запасів енергії бродіння значно поступається дихальному метаболізму. Так, при ферментації 1 моль глюкози утворюється від 1 до 4 моль АТФ, тоді як при диханні – 38 моль АТФ.

Крім вуглеводів, у процесі бродіння ферментуються амінокислоти (за винятком ароматичних), багатоатомні спирти, пурини, піримідини. Не ферментуються ароматичні вуглеводи, жирні кислоти, каротиноїди, стероїди. Відповідно до кінцевих продуктів, які утворюються та виділяються мікроорганізмами назовні, розрізняють кілька типів бродіння.

Спиртове бродіння

При спиртовому бродінні кінцевими продуктами ферментації пірвату є етанол і CO $_2$. Упродовж багатьох століть для цього використовували здатність дріжджів (особливо *Saccharomyces cerevisiae*) ферментувати вуглеводи. Утворювати

етанол можуть також сарцини (*Sarcina ventriculi*). Використовується спиртове бродіння у харчовій промисловості (виготовлення алкогольних напоїв, у тому числі вина, пива, випічка хліба).

Молочнокисле бродіння

При гомоферментативному молочнокислому бродінні утворюється молочна кислота. Такий тип бродіння характерний для лактобацил (*L. bulgaricus*, *L. lactis*), а також для стрептококів (*S. pyogenes*, *S. salivarius*), ентерококів (*E. faecalis*). При гетероферментативному молочнокислому бродінні, що характерне для лактобацил та біфідобактерій, утворюються молочна та оцтова кислоти, а також етанол, CO₂. Бактерії родів *Lactobacillus* та *Bifidobacterium* відносяться до облигатної мікрофлори людини, а їх продукти молочнокислого бродіння відіграють важливу роль у формуванні колонізуючої резистентності кишечника. Молочнокислі бактерії використовуються для одержання молочних продуктів харчування та створення пробіотиків.

Мурашинокисле бродіння

Такий тип бродіння характерний для представників родин Enterobacteriaceae та Vibrionaceae. При цьому піруват розщеплюється до мурашиної кислоти, янтарної та молочної кислот, етанолу. Кишкова паличка розщеплює мурашину кислоту до CO₂ і H₂O. Кислото- та газотворення є досить стабільними ознаками і визначаються за допомогою диференціально-діагностичних середовищ у процесі ідентифікації бактерій.

При мурашинокислому бродінні основними продуктами, які утворюються із пірувату, можуть бути ацетон та 2,3-бутандіол. Вони при взаємодії в лужному середовищі з α -нафтолом викликають утворення бурого кольору, що також використовується для ідентифікації бактерій (реакція Фогеса – Проскауера).

Маслянокисле та ацетонобутилове бродіння

Основними продуктами є масляна кислота (бутират) або ацетон, бутанол та різні органічні кислоти (оцтова, капронова, пальмітинова, валер'янова) і спирти. Вони утворюються клостридіями в анаеробних умовах. Виявлення цих продуктів методом газорідинної хроматографії використовується для ідентифікації облигатних анаеробів. Клостридії (*C. histolyticum* і *C. septicum*) при розмноженні в рані утворюють продукти бродіння з неприємним запахом. При маслянокислому бродінні клостридії можуть утворювати також каприлову і капронову кислоти.

Капронове бродіння

Clostridium kluyveri в процесі бродіння утворює капронову кислоту як основний кінцевий продукт.

Пропіоновокисле бродіння

Пропіоновокислі бактерії утворюють із пірувату пропіонову кислоту, оцтову кислоту та CO₂. Із цим типом бродіння пов'язане дозрівання сирів, формування в них пустот і смакових якостей.

Ферментація білків відбувається у бактерій з бродильним метаболізмом в умовах, коли джерелом енергії є не вуглеводи, а білки. Такі бактерії називають пептолітичними. До них належать деякі види клостридій (*C. histolyticum*, *C. botulinum*), які гідролізують білки. В результаті бродіння амінокислоти дезамінуються у кетокислоти, котрі після окислювального декарбоксилювання перетворюються в жирні кислоти.

Бродильними процесами є також анаеробне розкладання клітковини та пектинових речовин. Так, у рубці жуйних тварин міститься до 10 млрд на 1 мл рубцевої рідини целюлозоруйнуючих бактерій. Вони ферментують полімерні вуглеводи рослин до ацетату, пропіонату, бутирату, молекулярного водню та метану (всіх газів до 700 л за добу).

4.5.

КОНСТРУКТИВНИЙ МЕТАБОЛІЗМ

Як зазначалося вище, конструктивний метаболізм (пластичний обмін) – це сукупність біосинтетичних реакцій, в результаті яких із низькомолекулярних сполук утворюються клітинні полімери.

Синтез основних органічних компонентів у бактерій відбувається в реакціях полімеризації.

Для цього використовуються амінокислоти, моносахариди, жирні кислоти, пуринові та піримідино-

ві основи, органічні кислоти й інші сполуки. Частина низькомолекулярних сполук потрапляє у бактеріальні клітини іззовні після розщеплення екзоферментами різних поживних субстратів. Більшість інших сполук, попередників макромолекул, утворюються в клітині в результаті катаболізму вуглеводів (ФДФ, ПФ та КДФГ-шляхи) з наступним перетворенням пірватату у циклі трикорбонових кислот.

4.5.1. БІОСИНТЕЗ АМІНОКИСЛОТ ТА БІЛКІВ

Бактерії можуть одержувати амінокислоти з білковісних поживних речовин, які вони розщеплюють екзоферментами (протеазами, пептидазами) до амінокислот та олігопептидів. Останні транспортуються в цитоплазму клітини і включаються в біосинтетичні чи інші процеси метаболізму. Більшість бактерій здатні синтезувати всі 20 амінокислот, із яких складаються білкові молекули. Мікоплазми та спірохети не синтезують частину амінокислот, і тому для їх культивування використовують спеціальні середовища. Рикетсії та хламідії, як абсолютні внутрішньоклітинні паразити, використовують в основному амінокислоти клітин хазяїна.

Вихідними сполуками для синтезу амінокислот є такі інтермедіати (проміжні продукти) катаболізму, як пірват, α -оксоглутарат, оксалоацетат, фумарат, фосфоенолпірват, 3-фосфогліцерат, еритро-4-фосфат, 5-фосфорибозил-1-пірофосфат та інші. Аміногрупи включаються в молекулу амінокислоти на останніх етапах її синтезу в результаті реакцій амінування та переамінування. При цьому неорганічний азот завжди переводиться в результаті прямого амінування. Так нітрати, нітрити та молекулярний азот спочатку відновлюються до аміаку, а потім включаються до складу органічної сполуки. Таким чином завершується синтез L-аланіну, L-глутамату, L-глутаміну та L-аспартату. Інші амінокислоти одержують аміногрупу в процесі переамінування, тобто її переносу від однієї з первинних амінокислот.

Із амінокислот у бактеріальній клітині синтезується кілька тисяч різних структурних білків та ферментів. До складу поліпептидів у середньому входить 200 амінокислот. Синтез поліпептидів відбувається на рибосомах. Спочатку генетична інформація зчитується (транскрипція) з матриці ДНК в результаті синтезу на ній РНК-матриці (мРНК, або інформаційної-іРНК) і переноситься на рибосому. Далі інформація про послідовність амінокислот у молекулі білка транслюється у поліпептидний

ланцюг за участю транспортних РНК (тРНК). Транспортні РНК приєднуються до певних амінокислот і переносять їх у певні ділянки з трьох нуклеотидів (кодон) РНК-матриці. Таким чином, необхідна амінокислота приєднується до поліпептидного ланцюга, і таким чином формується майбутня молекула білка.

4.5.2. БІОСИНТЕЗ ВУГЛЕВОДІВ

Бактерії здатні синтезувати моно-, оліго-, полісахариди та інші сполуки, до складу яких входять вуглеводи. У аутотрофних мікроорганізмів глюкоза синтезується із CO_2 (цикл Кальвіна). При відсутності цукрів у навколишньому середовищі гетеротрофи синтезують глюкозу із пірватату, за рахунок зворотних реакцій шляхів розщеплення глюкози.

Полісахариди синтезуються мікроорганізмами з таких інтермедіатів (проміжних продуктів), як 3-фосфогліцерінова кислота, 3-фосфогліцеріновий альдегід, глюкозо-1-фосфат. 3-фосфогліцерінова кислота утворюється при катаболізмі полісахаридів, або з вуглекислоти, ацетату, форміату та ліпідів. Глюкозо-1-фосфат утворюється із неуглеводної сполуки – фосфоенолпірватату (ФЕП). Утворення глюкози (або полісахаридів) із неуглеводних сполук називають глюконеогенезом. В результаті глюконеогенезу можуть синтезуватися моно- та дисахариди, полісахариди клітинної стінки та капсули, запасні поживні речовини (крохмаль, глікоген). Глюконеогенез у мікроорганізмів можливий із проміжних продуктів циклу Кребса, ацетил-КоА, амінокислот (аланіну, аргініну, серину, лізину та інших). Оліго- та полісахариди можуть утворюватися в результаті приєднання до акцепторних молекул цукридів від нуклеозиддифосфосахаридів. Так, наприклад, трегалоза, яка містить два залишки глюкози, утворюється із глюкозо-6-фосфату та уридиндифосфатглюкози. Для багатьох мікроорганізмів при синтезі полісахаридів клітинної стінки та екзополісахаридів важливе значення має фермент уридинфосфатглюкопірофосфорилаза. При синтезі полісахаридів спочатку утворюється короткий фрагмент, до якого, як до акцептора, будуть приєднуватися нові мономери.

4.5.3. БІОСИНТЕЗ ЖИРНИХ КИСЛОТ ТА ЛІПІДІВ

У бактерій ліпіди входять до складу цитоплазматичної мембрани, клітинної стінки, а також можуть накопичуватися як запасні речовини. Вони пред-

ставлені багатоланцюговими (C_{14} – C_{18}) насиченими та ненасиченими жирними кислотами, фосфоліпідами, триацилгліцеридами, каротиноїдами, полі- β -оксibuтиратом та іншими сполуками.

Біосинтез жирних кислот у мікроорганізмів відбувається окремо, а потім за допомогою ефірних зв'язків вони включаються в ліпіди. Кількісний та якісний склад жирних кислот індивідуальний для кожного виду бактерій і тому його визначення іноді є важливим елементом ідентифікації.

Основні етапи біосинтезу жирних кислот у різних мікроорганізмів (як і інших організмів) дуже схожі і відбуваються за участю мультиферментного комплексу (7 ферментів) – синтетази жирних кислот. Одним із ключових проміжних продуктів для синтезу жирних кислот є ацетил-КоА. Так, наприклад, пальмітинова кислота утворюється в результаті конденсації однієї молекули ацетил-КоА. Важливу роль при цьому відіграють ацетилпереносні білки (АПБ), до яких під час синтезу приєднуються ацетилпохідні проміжні продукти, з наступним утворенням тіоефірів. Далі відбувається послідовне приєднання двовуглецевих залишків та утворення жирної кислоти з повною кількістю атомів вуглецю (C_{14} – C_{18}). У деяких бактерій жирні кислоти складаються із 24–30 вуглецевих атомів.

Після синтезу жирні кислоти використовуються для утворення триацилгліцеринів і фосфатидів. Центральну роль в їх синтезі відіграють L-фосфатидна кислота і цитидинфосфат (ЦТФ). При їх взаємодії утворюється цитидиндифосфатдіацилгліцерин (ЦДФ – діацилгліцерин) – попередник усіх фосфогліцеридів. В результаті реакцій ЦДФ – діацилгліцерину із серином, інозитом, гліцерофосфатом синтезуються такі важливі для мікроорганізмів ліпіди, як фосфатидилсерин, фосфатидилінозит, фосфатидилгліцерофосфат, фосфатидиламін, кардіоліпін та інші.

Важливе значення в житті багатьох бактерій та їх взаємодії з організмом людини мають коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК) з довжиною вуг-

леводного ланцюга від 2 до 6 атомів. Найбільше КЛЖК синтезують цукролітично-анаеробні бактерії товстої кишки (біфідобактерії, лактобактерії, пропіоновокислі бактерії), а також цукролітичні популяції ряду умовно-патогенних анаеробів (бактероїдів, фузобактерій, еубактерій, клостридій та ін.). Серед КЛЖК, синтезованих нормальною бактеріальною флорою кишечника, переважають оцетова, соляна кислоти.

Важливість КЛЖК для функціонування травного тракту та підтримки здоров'я доведена для деяких видів тварин, зокрема жуйних, у яких дана група мікробних метаболітів є одним з основних джерел енергії. В останні два десятиріччя з'ясовано, що КЛЖК відіграють значну роль також у фізіології людини.

4.5.4. БІОСИНТЕЗ НУКЛЕОТИДІВ ТА НУКЛЕІНОВИХ КИСЛОТ

Мікроорганізми синтезують пуринові (аденін, гуанін) та піримідинові (тимін, цитозин, урацил) нуклеотиди. Синтез пуринових нуклеотидів можливий із пуринових основ або із амінокислот, вуглекислоти й аміаку. Джерелом рибозилфосфатної частини всіх нуклеотидів є 5-фосфорибозил-1-пірофосфат, який утворюється при взаємодії рибозо-5-фосфату з АТФ. При біосинтезі пуринів з амінокислот CO_2 і NH_3 пуринове кільце формується у першого вуглецевого атома рибозо-5-фосфату в результаті приєднання аміно- та вуглецьвмісних груп. При біосинтезі піримідинів, в результаті взаємодії аспарагінової кислоти та карбамоїлфосфату, утворюється піримідинове кільце, а вже потім до нього приєднується рибозофосфатний залишок. Синтезовані в клітині нуклеотиди полімеризуються за участю ферментів – полімераз з утворенням дезоксирибонуклеїнових (ДНК) та рибонуклеїнових (РНК) кислот. До складу нуклеїнових кислот входять також фосфорна кислота і рибоза (дезоксирибоза).

4.6.

ХІМІЧНИЙ СКЛАД БАКТЕРІЙ

Вегетативні бактеріальні клітини містять 75–85 % води і 15–25 % органічних та неорганічних речовин. Вода у клітині знаходиться у зв'язаному та вільно-

му стані. Вміст води у спорах становить 40–50 %, і вона перебуває у зв'язаному стані. Вільна вода цитоплазми є розчинником речовин, дисперсним

середовищем для колоїдів, джерелом гідроксильних та водневих іонів у гідролітичних реакціях розщеплення білків, вуглеводів, ліпідів. Видалення води з бактеріальної клітини призводить до її загибелі. Якщо мікроорганізми висушити у вакуумі в замороженому стані (ліофілізація), то вони будуть зберігати життєздатність досить тривалий час.

Після видалення з бактерій води залишається сухий залишок, який містить наступну кількість органічних речовин: азоту – 8–15 %, вуглецю – 45–55 %, кисню – 30 %, водню – 6–8 %. Сухий залишок складається з органічних сполук (біополімерів) та мінеральних речовин. Приблизний усереднений вміст компонентів у сухому залишку представлено у табл. 4.1.

Таблиця 4.1. Вміст різних компонентів у сухому залишку бактерій, %.

Компоненти	%
Білки	52
Вуглеводи (полісахариди)	17
Ліпіди	10
РНК	15
ДНК	3
Мінеральні речовини	3

Вміст представлених у таблиці компонентів може коливатися у різних видів бактерій в широких межах. Крім того, їх вміст залежить від віку культури, фази її розвитку, середовища росту, фізіологічного стану. Так, наприклад, вміст протеїнів у *Mycobacterium tuberculosis*, залежно від віку культури, може складати 31–52 % сухого залишку, а вміст ліпідів – сягати 25 %. У деяких мікобактерій кількість ліпідів може бути більше 35 %. Вміст вуглеводів у різних бактерій може коливатися від 12 % до 18 %.

Головні елементи, що входять до складу мінеральних речовин сухого залишку, залежно від їх значення розподіляються у наступному порядку: фосфор, калій, натрій, магній, кальцій, сірка, хлор, залізо. У меншій кількості знаходяться такі елементи, як марганець, цинк, кобальт, нікель та інші.

Вегетативні форми бактерій та спори відрізняються не тільки за вмістом і станом води, а й за іншими компонентами. Так, наприклад, у спорах значно менше фосфору та калію і, навпаки, більше кальцію, заліза, азоту, марганцю. У спорах міститься кальцієва сіль дипіколінової кислоти (ДПК), що забезпечує їм більшу резистентність, а також відіграє роль у стані анабіозу бактерій – явища, механізм якого ще глибоко не вивчений.

4.7.

ПІГМЕНТИ МІКРООРГАНІЗМІВ

Багато бактерій і грибів здатні утворювати пігменти різного кольору, які захищають їх від впливу ультрафіолетових променів і беруть участь у процесах метаболізму. Синтез пігментів генетично детермінований, і тому цю властивість можна враховувати при ідентифікації деяких мікроорганізмів. Бактеріальні пігменти класифікують за хімічним складом або залежно від розчинності у різних розчинниках. За хімічним складом пігменти поділяють на такі типи: каротиноїдні, хінонові, меланінові, піролові, феназинові.

Каротиноїдні пігменти мають червоний, оранжевий або жовтий колір і розчиняються в розчинниках жирів (хлороформ та інші). До цієї групи належать також гідроксильні похідні каротину – ксантофіли, які виділені у *Sarcina lutea*. Стафілокок продукує пігмент – зеаксантин, мікобактерії – мотейн, криптоксантин, лепротин. До цієї групи відносять також пігменти мікрококів: білі штами – без пігменту, жовті штами містять ксантофіл, червонуваті –

родоксантин, лікопен, α -каротин або рубіаксантин.

Хіноновий пігмент фтікол, виділений із *Mycobacterium tuberculosis*, має жовтий колір.

Меланінові пігменти мають чорний або коричневий колір і виявлені у бактероїдів та превотел. Ці пігменти у більшості випадків не розчиняються у воді і навіть у концентрованих кислотах.

Піролові пігменти представлені бактеріохлорофілами та продигіозином *Serratia marcescens*, які мають червоний колір і розчиняються у спирті.

Феназинові пігменти розчиняються у воді і тому дифундують у поживне середовище. До них відносяться піоціанін *Pseudomonas aeruginosa* (синьо-зелений колір), хлорорафін, йодинін.

Пігменти беруть участь в обміні речовин мікроорганізмів, знешкоджують токсичні кисневі радикали, беруть участь у реакціях, що супроводжують фотосинтез у фототрофних бактерій, а деякі мають антибіотичні властивості.

4.8.

БАКТЕРІЇ, ЯКІ СВІТЯТЬСЯ, ТА АРОМАТОУТВОРЮЮЧІ МІКРООРГАНІЗМИ

Явище біоломінесценції було відзначено ще Аристотелем (384–322 рр. до н.е.). Здатність до світіння характерна для деяких аеробних бактерій різної морфології. Бактерії, які світяться, знаходяться переважно у морській та річковій воді. Вони викликають світіння луски риб, дрібних ракоподібних, що можна побачити вночі на березі моря.

Біоломінесцентні бактерії, що мешкають у глибоководних рибках, приносять останнім певну користь. Коли біля риби з'являється хижак, вона виділяє стресові молекули, на які бактерії миттєво реагують. Виникає спалах, що лякає хижака і він змушений тікати. Світіння бактерій може бути на харчових продуктах, гниючих деревах, вищих грибах. Світіння харчових продуктів (риби, м'яса) свідчить про те, що на них ростуть відповідні бактерії. Такі продукти безпечні для людини, тому що не містять гнилісних мікроорганізмів, у присутності яких світіння припиняється.

Більшість світних бактерій належать до галофільних мікроорганізмів. Оптимальною темпера-

турою для світіння є 15–25 °С, залежно від виду бактерій. При високому тиску (100 атм.) та швидкому введенні у середовище кисню світіння значно підсилюється.

Механізм світіння пов'язаний із вивільненням енергії збуджених електронів у процесі біологічного окиснення субстрату даними бактеріями. Окислювальні реакції у світних мікроорганізмів, які каталізуються ферментом люциферазою, призводять до подразнення молекул жироподібного субстрату (моцеферину), що представлений аліфатичними альдегідами. Крім моцеферину, в процесі світіння беруть участь кисень та відновлений флавін-моноклеотид.

Деякі мікроорганізми здатні утворювати леткі ароматичні речовини, наприклад, оцтоетиловий та оцтоаміловий ефіри. Ароматотворні бактерії використовуються у виробництві молочних продуктів, вина, пива. До таких бактерій відноситься *Leuconostoc cremoris*, який застосовують при виробництві масла та інших молочних продуктів.

4.9.

РІСТ, РОЗМНОЖЕННЯ ТА РОЗВИТОК БАКТЕРІЙ

Ріст – це узгоджене збільшення всіх структур і компонентів бактеріальної клітини, що призводить до зростання її маси. Після досягнення певних критичних розмірів бактеріальної клітини настає поділ. Розмноження – це збільшення кількості бактеріальних клітин, яке відбувається в результаті бінарного поділу (поперечного поділу) з утворенням із материнської клітини дочірніх, які є ідентичними, але не завжди рівноцінними за своїми властивостями (інеквальною поділ). Таким чином, потомство однієї клітини буде характеризуватися гетерогенністю (відмінністю деяких властивостей), що має важливе еволюційне значення.

Поділ бактеріальної клітини відбувається після завершення реплікації (подвоєння) хромосоми. Цей процес у бактерій має напівконсервативний механізм, тобто кожна із двох ниток ДНК служить матрицею для синтезу комплементарного дочір-

нього ланцюга ДНК. Спочатку бактеріальна ДНК прикріплюється в певному місці до ЦПМ. Потім, за участю ферментів хелікази та топоізомерази, відбувається роз'єднання ланцюгів двоспіральної ДНК, а SSB-білки зв'язуються з кожним із двох ланцюгів і попереджують їх повторне скручування у подвійну спіраль. В результаті утворюється реплікативна вилка, і за участю ДНК-полімерази синтезуються комплементарні ланцюги ДНК. Нова молекула ДНК також прикріплюється до ЦПМ у сусідній ділянці. Між ділянками прикріплення молекул ДНК утворюється перетинка з двох шарів ЦПМ, між якими у грампозитивних бактерій синтезується пептидоглікан. Після цього клітини починають відділятися одна від одної. У грамнегативних бактерій у цей період між двома шарами пептидоглікану перетинки синтезуються зовнішні мембрани дочірніх клітин. Після завершення поділу бактерії або по-

вністю роз'єднуються, або зберігають між собою зв'язок за рахунок поверхневих шарів своїх оболонок. Саме це впливає на їх взаємне розташування, яке може бути у вигляді угруповання (стафілококи) або ланцюжків (стрептококи, стрептобацили). Під час швидкого росту в бактеріальній клітині може утворюватися більше двох молекул ДНК, кожна з яких надалі стане хромосоною дочірніх клітин. Час генерації, тобто час між двома поділами, у різних видів бактерій в оптимальних умовах культивування значно відрізняється. Він становить у кишкової палички до 20 хвилин, туберкульозної палички – 25 годин, блідої трепонеми в яєчках кролика – 30 годин, збудника лепри в організмі броненосця – 13 діб.

Порівняно з бактеріями інші мікроорганізми мають свої особливості росту та розмноження.

Так, наприклад, мікоплазми, крім поперечного поділу, можуть розмножуватися брунькуванням. Актиноміцети розмножуються в результаті фрагментації гіфів. Крім того, на гіфах у них формуються спеціальні вирости – спороносці, на яких утворюється велика кількість спор, що потім проростають, і таким чином відбувається розмноження. Порівняно складний цикл розвитку у міксобактерій, під час якого змінюється форма клітин, утворюються плодові тіла з особливою будовою плодоносців. Абсолютні внутрішньоклітинні паразити – хламідії утворюють внутрішньоклітинні метаболічно активні ретикулярні тільця, що здатні до бінарного поділу з утворенням елементарних тілець. Позаклітинні інфекційні елементарні тільця хламідій не здатні до поділу.

4.10.

КУЛЬТИВУВАННЯ БАКТЕРІЙ

Вирощування мікробів на штучних поживних середовищах (культивування) є універсальним підходом при їх вивченні. Протягом розвитку мікробіології як науки були розроблені різні методи та умови культивування. Розрізняють періодичне та безперервне культивування. Періодичною (стаціонарною) називають таку культуру бактерій, цикл розвитку якої відбувається в незмінному поживному середовищі.

При цьому ріст мікробів обмежується вичерпанням поживних речовин та накопиченням токсичних продуктів їхнього метаболізму. Закономірності розвитку періодичної культури вивчалися різними дослідниками. Ґрунтовний внесок належить французькому мікробіологу Ж. Моно, який встановив послідовні фази розвитку бактеріальної популяції в рідкому поживному середовищі (рис. 4.2).

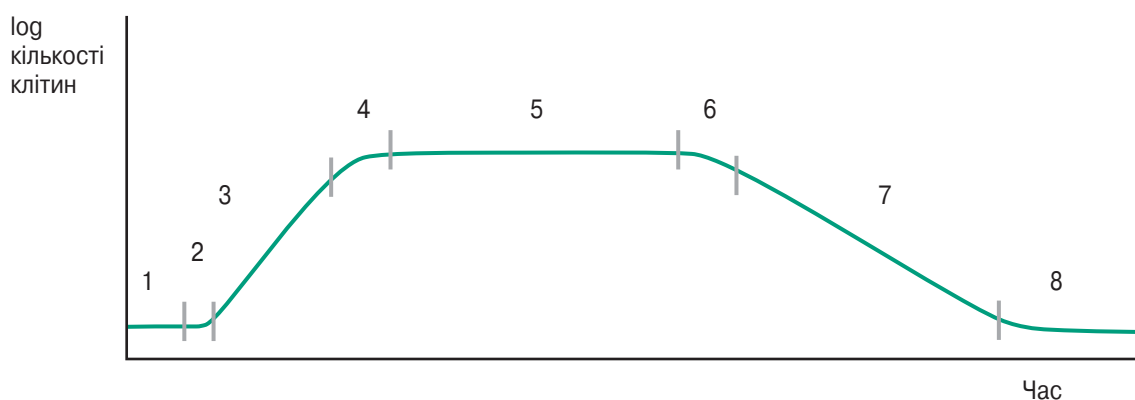


Рис. 4.2. Фази розвитку періодичної культури бактерій.

1 – фаза адаптації бактерій до поживного середовища; 2 – фаза початку інтенсивного росту клітин; 3 – експоненціальна (логарифмічна) фаза; 4 – сповільнення швидкості розмноження; 5 – стаціонарна фаза; 6 – прискорення швидкості загибелі; 7 – фаза інтенсивної загибелі; 8 – кінцева фаза розвитку.

Під час фази адаптації бактерій (рис. 4.2,1) росту та розмноження немає, а загальна кількість клітин може трохи зменшуватись. Тривалість її 1,5–2 години. У фазу початку інтенсивного росту клітини бактерій збільшуються у розмірах, а деякі з них уже починають ділитися (рис. 4.2,2). Перша і друга фази складають разом лаг-фазу (від англ. *lag* – відставати). Далі періодична культура переходить до експоненціальної (логарифмічної) фази розвитку (рис. 4.2,3). Поділ клітин відбувається з максимальною швидкістю, а їх кількість зростає у геометричній прогресії. У цій фазі бактерії мають найвищу біологічну активність і мінімальну резистентність до зовнішніх впливів. Вона триває 5–6 годин. Наступна фаза – сповільнення швидкості розмноження (рис. 4.2,4), під час якої швидкість розмноження та кількість клітин, що діляться, зменшуються. Далі настає стаціонарна фаза (рис. 4.2,5), під час якої кількість клітин, що діляться, дорівнює кількості клітин, що гинуть. Тривалість її – кілька годин. В культурі формується максимальна концентрація (М-концентрація) клітин (за певних умов культивування). Наприкінці цієї фази кількість загинених бактерій збільшується. Починається фаза прискорення загибелі клітин (рис. 4.2,6), яка переходить у фазу інтенсивної загибелі (рис. 4.2,7). У кінцевій фазі розвитку (рис. 4.2,8) періодична культура містить невелику кількість клітин, що мають ознаки морфологічної дегенерації, які тривалий час можуть зберігати життєздатність. Якщо їх перенести у нове поживне середовище, то цикл розвитку буде повторюватись.

Розвиток періодичної культури, тривалість окремих фаз, морфологічні та фізіологічні зміни в клітинах залежать від виду мікроорганізмів, поживного середовища, умов культивування.

Як було встановлено В. Г. Войцеховським, під час розвитку періодичної культури спороутворюючих мікроорганізмів за певних умов, після експоненціальної фази окремо розташовані бактеріальні клітини починають поступово об'єднуватись між собою та утворювати багатоклітинні агрегати

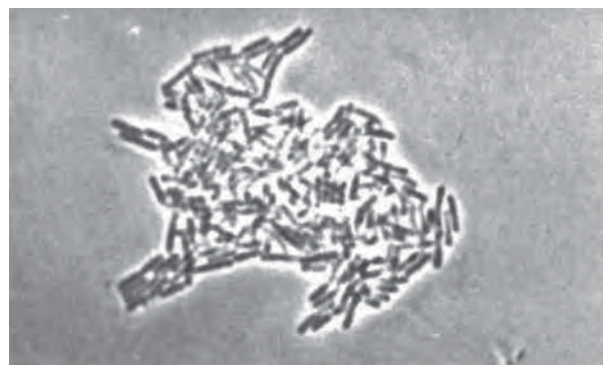


Рис. 4.3. Агрегація бактерій в періодичній культурі

(фаза агрегації). В агрегованому стані культура перебуває весь подальший період. Лише після того, як у вегетативних клітинах, з яких складаються агрегати, утворюються спори, настає зворотний процес – дезагрегація, і культура знову складається з поодинокі розташованих спорів форм. Таким чином, загибель клітин не відбувається, а вони переходять у стан тривалого анабіозу (рис. 4.3).

При безперервному (проточному) культивуванні мікроорганізми вирощують в умовах, коли в культуру постійно додають поживне середовище та відбирають частину клітин популяції, що вирости. Таке культивування здійснюють у спеціальних пристроях – реакторах (хемостатах, турбідостатах, ферментерах), ємкість яких становить від десятків до сотень літрів. Завдяки постійному поступовому оновленню поживного середовища, аерації та перемішуванню, мікробну культуру тривалий час підтримують в експоненціальній фазі розвитку. Таким чином в умовах мікробіологічного промислового виробництва одержують мікробну біомасу та корисні метаболіти (антибіотики, ферменти тощо) з культуральної рідини. Синхронними культурами називають такі культури, у яких впродовж кількох генерацій поділ більшості клітин відбувається одночасно. Таке культивування здійснюють для наукових досліджень.

4.11.

ОЦІНКА РОСТУ ТА РОЗМНОЖЕННЯ БАКТЕРІЙ

Кількісну оцінку росту та розмноження бактерій в рідкому середовищі здійснюють методами визначення концентрації бактерій в 1 мл або збільшення їх клітинної маси у вагових одиницях. Підрахувати

кількість мікроорганізмів можна з використанням мікроскопа та рахункових камер (наприклад Петрова – Хаузера, Горяєва). Кількість живих клітин визначають у колонієутворюючих одиницях (КУО) в 1 мл,

виходячи з положення, що одна колонія є найчастіше потомством однієї клітини. Для цього використовують метод Коха, коли 1 мл певних розведень вихідної суспензії змішують з розплавленим МПА (50°) та виливають у чашки Петрі. Після інкубації протягом доби підраховують кількість колоній. Можна робити розсів суспензії шпателем на поверхні твердого поживного середовища за Дригальським. В цьому випадку в чашки вносять 0,1 мл певних розведень вихідної суспензії, розсівають шпателем, а після інкубації підраховують кількість колоній.

Кількість біомаси бактерій встановлюють після центрифугування суспензії та визначення маси осаду ("сира вага"), або після висушування осаду ("суха вага"). Крім того, використовують метод визначення біомаси за щільністю суспензії (турбідиметрія), або за розсіюванням світла (нефелометрія). Біомасу мікроорганізмів встановлюють також біохімічними методами, заснованими на визначенні загального азоту (за К'ельдалем), загального білка (за Лоурі), загального вуглецю (за ван Схайком – Фолчем) та інших показників.

4.12.

ПОЖИВНІ СЕРЕДОВИЩА

У лабораторних умовах бактерії вирощують на поживних середовищах, які вносять у пробірки, чашки Петрі, колби, флакони, матраци. Вимоги до поживних середовищ наступні:

1. Певний хімічний склад (поживні речовини, солі, фактори росту та ін.).
2. Достатня кількість води.
3. Оптимальне рН.
4. Ізотонічність.
5. Буферність.
6. Відповідний окислювально-відновлювальний (Eh) потенціал.
7. Прозорість.
8. Стерильність.
9. Відсутність інгібіторів росту.

За складом поживні середовища поділяються на мінеральні та органічні, за походженням – на природні, штучні та синтетичні, за консистенцією – на рідкі, напіврідкі, тверді та сухі. За призначенням поживні середовища поділяються на основні (прості, універсальні), спеціальні, диференційно-діагностичні, елективні, селективні, середовища збагачення, транспортні (консервуючі). Крім того, за способом виробництва поживні середовища поділяють на комерційні, які готують на промислових підприємствах, і середовища лабораторного виготовлення.

До основних поживних середовищ належать м'ясо-пептонний бульйон (МПБ) та м'ясо-пептонний агар (МПА). Для виготовлення МПБ спочатку готують м'ясну воду. Для цього яловичий фарш заливають водою у співвідношенні 1:2 (1:1), залишають на добу при 4–10 °С (для екстракції органічних та мінеральних сполук). Потім фарш віджимають та видаляють, а м'ясну воду кип'ятять протягом одні-

єї години, фільтрують і стерилізують 40 хвилин при температурі 120 °С. Далі до м'ясної води додають 1 % пептону і 0,5 % хлористого натрію, кип'ятять 30 хвилин, фільтрують, встановлюють рН 7,2–7,4 (використовують 10 % NaOH) і стерилізують. МПБ завдяки вмісту пептону має світло-жовтий колір.

Пептони – це продукти ферментативного гідролізу білків м'яса різного походження (яловичина, риба тощо). Ферментативний гідроліз м'яса здійснюють пепсином, трипсином, панкреатином.

Для повнішого використання білків м'яса готують не МПБ, а триптичний перевар Хотінгера. Для цього гідроліз білків м'ясного фаршу здійснюють у водному середовищі ферментом панкреатином упродовж 10 діб. Таким чином утворюється рідина темно-коричневого кольору з великим вмістом пептонів та амінокислот. Триптичний перевар розводять у кілька разів, контролюючи вміст гідролізованого білка методом визначення амінного азоту, додають 0,5 % NaCl, встановлюють оптимальне рН, стерилізують. Таким чином одержують основне рідке поживне середовище світло-жовтого кольору, яке містить пептони та різні солі.

Для одержання основного твердого поживного середовища – м'ясо-пептонного агару (МПА) до МПБ додають 2 % агар-агару, кип'ятять і стерилізують. Агар – це полісахарид, основними компонентами якого є агароза і агаропептин. Його одержують із різних видів морських водоростей. При кип'ятінні агар розчиняється, а після охолодження до 42–43 °С приймає желеподібну консистенцію і задану форму. Завдяки тому, що агар має високу стійкість до ферментів мікроорганізмів, його широко використовують при виготовленні твердих, напіврідких та сухих поживних середовищ.

Спеціальні поживні середовища готують для культивування певних видів мікроорганізмів, які не ростуть чи погано ростуть на основних середовищах. Спеціальні середовища містять додаткові поживні компоненти, які найчастіше вносять в МПБ або в МПА (кров'яний МПА, сироватковий агар та інші.).

Диференціально-діagnostичні поживні середовища використовують для визначення ферментативних властивостей мікроорганізмів, що має важливе значення при їх біохімічній ідентифікації (визначені виду). До них відносяться кольоровий ряд Гісса, середовища Ендо, Левіна, Плоскірева та інші.

Елективні поживні середовища забезпечують швидкий ріст певних видів мікроорганізмів, тоді як інші на них ростуть повільніше (1 % лужна пептона вода для холерного вібріона та інші).

Селективні поживні середовища містять компоненти, які сприяють росту одних мікроорганізмів і уповільнюють або затримують ріст інших (жовтково-сольовий МПА для стафілокока та інші).

Середовища збагачення використовують у тих випадках, коли є потреба збільшити концентрацію бактерій певного виду (10 % жовчний МПБ для збудника черевного тифу та інші).

Транспортні середовища містять консервуючі компоненти і призначені для того, щоб бактерії не загинули при транспортуванні досліджуваного матеріалу у мікробіологічну лабораторію.

Сухі поживні середовища готуються на виробництвах і представляють собою порошки, які легко розчиняються у воді. Вони зручні для зберігання, транспортування та виготовлення готових до використання середовищ.

Деякі прокаріоти, для яких характерний абсолютний внутрішньоклітинний паразитизм, не здатні рости на вказаних поживних середовищах. До них належать представники родів *Rickettsia*, *Ehrlichia*, *Coxiella*, *Chlamydia*. Для культивування цих мікроорганізмів використовують лабораторних тварин, членистоногих, курячі ембріони або культури клітин.

4.13.

КУЛЬТУРАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ БАКТЕРІЙ

Культуральними властивостями мікроорганізмів називають такі властивості, які проявляються при їх

рості та розмноженні на поживних середовищах. Швидкість росту і розмноження залежать від видової

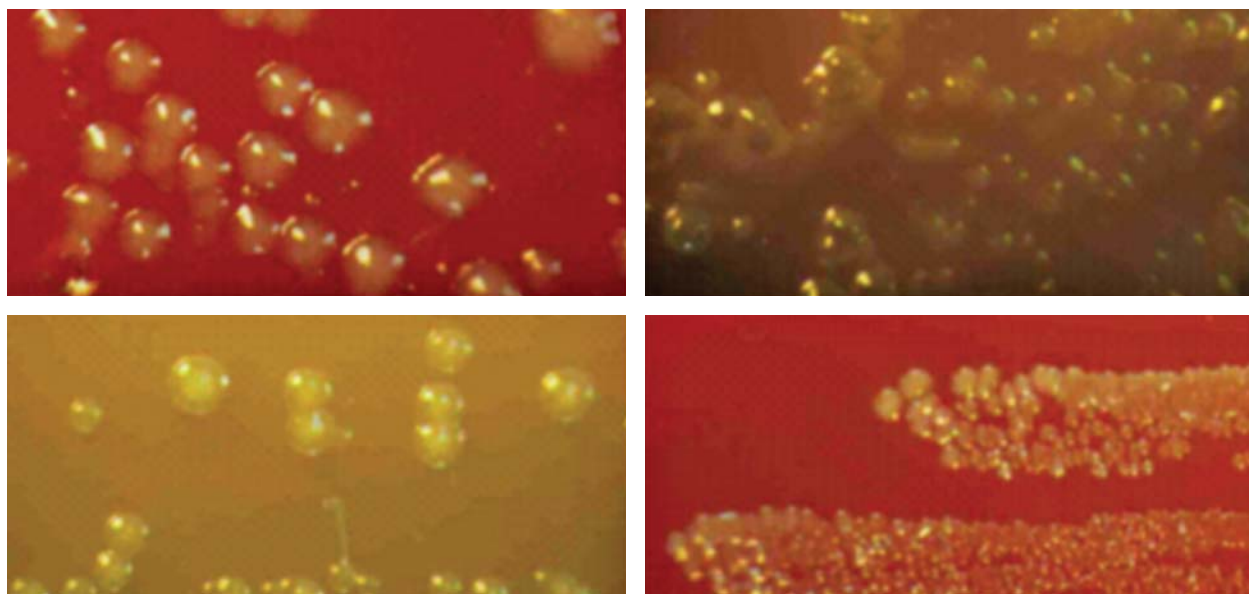


Рис. 4.4. Колонії мікроорганізмів різних видів

приналежності, поживного середовища, температури, атмосфери культивування, часу, освітлення тощо.

Характер росту бактерій в рідких поживних середовищах може бути різним, що пов'язано з типом дихання мікроорганізмів. Так, наприклад, облигатні аероби (холерний вібріон) виростають у вигляді плівки на поверхні середовища, факультативні анаероби (кишкова паличка) ростуть у всій товщі середовища і утворюють рівномірне помутнення, облигатні анаероби ростуть там, де менше кисню, і дають придонний ріст.

На поверхні твердих поживних середовищ мікроорганізми виростають у вигляді колоній. Колонія – це особливе скупчення мікроорганізмів, яке є потомством однієї або кількох клітин одного виду. Для характеристики колоній використовують різні ознаки:

1. розмір (великі – 4–5 мм, середні – 2–3 мм, дрібні – до 1 мм, точкові – менше 1 мм);

2. форма (кругла, ризоїдна, амебоподібна тощо);
3. колір (жовті, червоні, білі, чорні, безбарвні тощо);
4. поверхня (гладенька, зморшкувата тощо);
5. профіль (випукла, плоска, куполоподібна тощо);
6. край (рівний, гілчастий, зубчастий тощо);
7. внутрішня структура (однорідна, зерниста, волокниста тощо);
8. прозорість (прозора, напівпрозора, непрозора);
9. консистенція (м'яка, суха, слизиста).

Колонії з гладенькою поверхнею і рівним краєм називають S-формами (англ. *smooth* – гладенький.) і навпаки, колонії з шерехуватою поверхнею називають R-формами (англ. *rough* – шерехуватий). У різних видів мікроорганізмів колонії мають свої особливості (див. рис. 4.4).

4.14.

КУЛЬТИВУВАННЯ ОБЛІГАТНИХ АНАЕРОБІВ

При культивуванні облигатних анаеробів необхідно створювати безкисневі умови для їх росту. З цієї метою використовують різні фізичні, хімічні та біологічні методи.

Регенерація поживного середовища

Для видалення кисню поживне середовище кип'ятять 15–20 хвилин на водяній бані, потім швидко охолоджують до 50 °С, засівають досліджуваній матеріал і заливають поверхню середовища стерильним вазеліновим маслом.

Посів у “високий стовпчик”

У пробірку вносять 15 мл розплавленого твердого чи напіврідкого середовища (50 °С) і засівають до дна матеріал. Кисень у середовище дифундує на 1,5–2,0 см, тому в нижній частині пробірки будуть виростати анаероби.

Метод Вейона – Віньяля

Досліджуваний матеріал розводять у розплавленому твердому чи напіврідкому поживному се-

редовищі і заповнюють ним пастерівські піпетки. Колонії виростають у стовпчику поживного середовища.

Метод Перетца

Матеріал розводять у розплавленому поживному середовищі і заливають під скляну пластину, яка розташована на підставках у чашці Петрі. Колонії анаеробів виростають під пластиною в товщі середовища.

Використання анаеростатів та анаеробних боксів

Середовище у чашках Петрі засівають матеріалом і вміщують в анаеростат, який герметично закривають. Далі через кран замінюють повітря в анаеростаті на інертні гази (азот, аргон) чи суміш азоту, водню та двоокису вуглецю.

Позбавитися кисню в анаеростаті чи анаеробному боксі можна також за допомогою платини або паладію, що каналізують з'єднання O_2 і H_2 , або суміші речовин, які в процесі хімічної реакції поглинають кисень (пірогалол, Na_2CO_3 , $Na_2S_2O_4$ та KOH).

Застосування газогенеруючих пакетів

У мікроанаеростати, ексикатори, газонепроникні пластикові пакети, де вирощують анаеробів, вносять спеціальні таблетки, які активуються водою. Так, наприклад, боргідрит натрію в присутності палладієвого каталізатора буде генерувати водень і зв'язувати кисень з утворенням води. Вуглекислий газ, необхідний для росту капнічних бактерій, утворюється при взаємодії бікарбонату натрію з лимонною кислотою.

Сумісне культивування аеробів та анаеробів (метод Фортнера)

На одну половину середовища в чашці Петрі засівають досліджуваний матеріал, а на іншу – культуру аеробних бактерій. Чашку закривають, а краї

герметизують парафіном. Аеробні бактерії будуть поглинати кисень і таким чином створювати анаеробні умови.

Використання редукуючих речовин та поживних середовищ із шматочками внутрішніх органів

Для зв'язування кисню в поживне середовище вносять редукуючі речовини: тіогліколеву кислоту або тіогліколят натрію (0,01–0,02 %), різні цукри (0,1–3 %), аскорбінову кислоту (0,1 %), цистин і цистеїн (0,03–0,05 %) тощо. Використовують також середовища із шматочками внутрішніх органів (печінки, нирок, мозку), які активно сорбують і зв'язують кисень, наприклад, середовище Кітта – Тароцці (бульйон із шматочками печінки).

4.15.

ВИДІЛЕННЯ ЧИСТИХ КУЛЬТУР БАКТЕРІЙ

У природі мікроорганізми співіснують в різних асоціаціях, що не дозволяє вивчити властивості окремих видів. Для цього їх виділяють у чистій культурі. Чиста культура – це популяція (сукупність) мікроорганізмів одного виду, отримана на поживному середовищі. Виділення чистої культури – один з оригінальних методів мікробіологічного дослідження. Він використовується при відкритті та вивченні нових видів мікробів, а також скрізь, де використовуються вже відомі мікроорганізми – у біотехнології (одержання антибіотиків, вакцин, ферментів, гормонів тощо), харчовій промисловості, медичній практиці. Виділення чистої культури бактерій та визначення їх виду (ідентифікація) – один із основних методів діагностики інфекційної патології (бактеріологічний, або культуральний метод).

Виділення чистих культур уперше було запропоновано Л. Пастером і зумовило новий етап розвитку мікробіології. Суть методу розведень Л. Пастера полягає в тому, що досліджуваний матеріал послідовно розводять у пробірках з рідким поживним середовищем. Таким чином поступово зменшують концентрацію бактерій з розрахунку на те, що в якусь наступну пробірку потрапить лише одна бактеріальна клітина, потомство якої і буде чистою культурою. Ця пробірка визначалася

після добової інкубації в термостаті як остання, в якій спостерігалось помутніння – ріст бактерій. Але очікуваний результат досягався не завжди.

Р. Кох удосконалив методику, запропонувавши метод пластинчастих розведень. Суть його в тому, що матеріал розводять у розплавленому твердому поживному середовищі з агаром або желатином, а далі його виливають у чашки Петрі. Після затвердіння середовища чашки вміщують у термостат. У пластині середовища виростають колонії. Бактерій з колоній пересівають на поживні середовища і одержують чисті культури. Недолік методу полягає у тому, що більшість колоній виростає у товщі пластини середовища, що обмежує доступ до них. При цьому властивості колонії проявляються меншою мірою, ніж при їх рості на поверхні середовища. В сучасних дослідженнях метод Коха використовується в основному для підрахунку кількості бактерій у матеріалі за кількістю колоній, що вирости.

За методом Дригальського, для одержання колоній матеріал розсівають стерильним скляним шпателем по поверхні твердого середовища на кількох чашках Петрі. Кількість бактерій на шпателі поступово зменшується, і вони виростають ізольованими колоніями (рис. 4.5). Частіше матеріал розсівають петлею на поверхні середовища

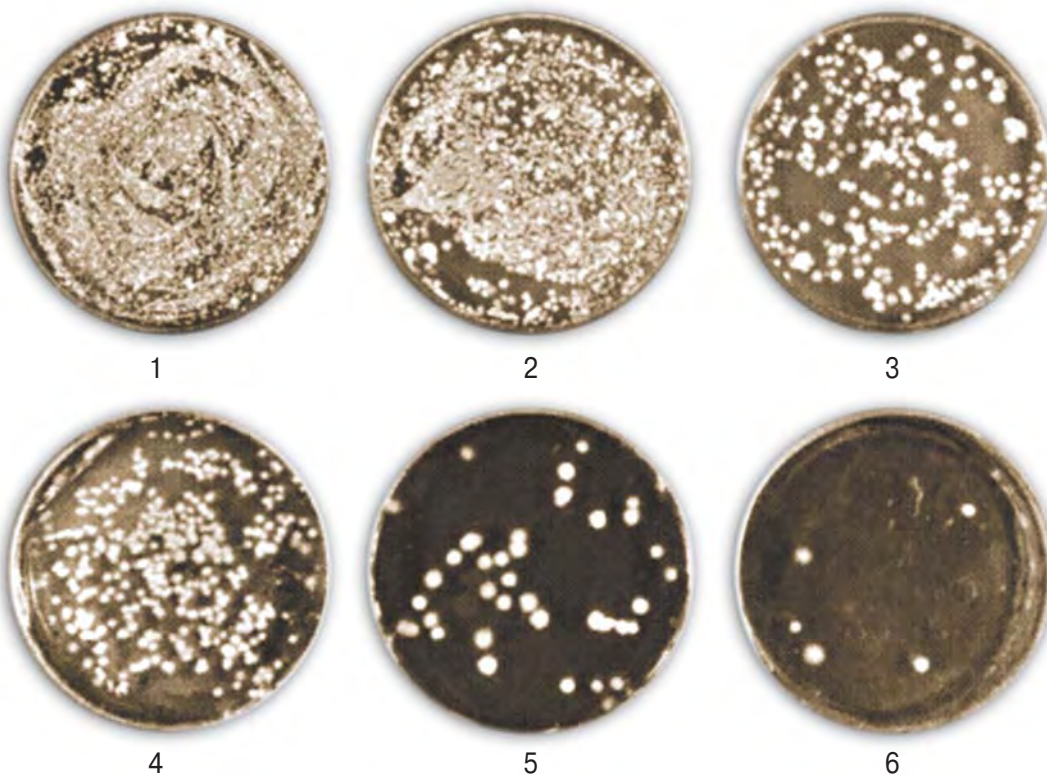


Рис. 4.5. Розсів матеріалу скляним шпателем на поверхні твердого середовища у чашках Петрі для одержання колоній бактерій (1–6 – послідовність розсіву).

штриховим способом, який дозволяє роз'єднати бактерії та одержати ізольовані колонії в одній чашці Петрі (рис. 4.6). Після пересіву бактерій з колонії на нове поживне середовище одержують чисту культуру.

Існують і інші методи виділення чистої культури бактерій, але вони застосовуються лише в окремих випадках. Так, наприклад, спеціальними мікроманіпуляторами із скляними капілярами можна ізолювати окрему бактеріальну клітину і перенести її для росту у поживне середовище. Таким чином одержують клон – потомство однієї бактеріальної клітини.

Використовують також для одержання чистих культур особливості біологічних властивостей мікроорганізмів, у тому числі здатність до “повзучого” росту по поверхні середовища (*Proteus vulgaris*), ріст при температурі 10–15 °C (збудник чуми – *Yersinia pestis*), тип дихання, патогенність для лабораторних тварин, ріст на селективних поживних середовищах тощо.

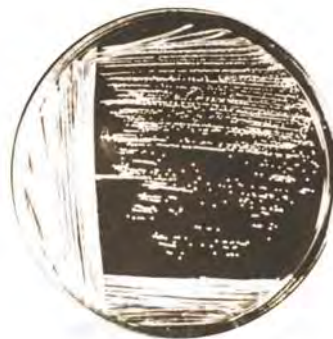


Рис. 4.6. Розсів матеріалу петлею на поверхні твердого середовища у чашці Петрі для одержання колоній бактерій.

Штам – це чиста культура мікроорганізмів певного походження (тобто виділених з матеріалу від певного хворого, з певної місцевості тощо).

Етологія – (від грец. *ethos* – звичай, характер) мікроорганізмів – це вчення про поведінку мікроорганізмів на клітинному та популяційному рівнях у природних умовах існування. В останні десятиріччя цей напрямок мікробіології інтенсивно розвивається, про що свідчать наукові роботи багатьох дослідників. При цьому особлива увага приділяється таким явищам і закономірностям, як колоніальна організація і міжклітинна комунікація у мікроорганізмів, колективна диференціація клітин та формування структур колоніального рівня, наприклад, позаклітинного матриксу, агрегатів клітин, утворення біоплівки, апоптоз, бактеріальний альтруїзм, відчуття (ефект) кворуму (*Quorum sensing*), спілкування між мікроорганізмами, їх “біосоціальна” поведінка, а також роль цих процесів у системах “паразит /коменсал /симбіонт – багатоклітинний організм-хазяїн”.

За сучасними уявленнями бактеріальну колонію розглядають як своєрідний складний організм, клітини якого в різних частинах колонії мають морфологічні та фізіологічні особливості. Під час розвитку колонії одні клітини активно ростуть і розмножуються, інші переходять у стан спокою або лізуються. Видові особливості колоній підтверджують регульований характер їх формування, який



Рис. 4.7. Лізис частини клітин (апоптоз) бактеріальної мікроколонії

реалізується завдяки контактним, дистанційним та іншим сигналам. На певному етапі розвитку колонії, у частини бактерій виникає апоптоз (запрограмований аутоліз частини голодуючої популяції), як прояв бактеріального альтруїзму (загибель заради життя родича), завдяки чому інші клітини використовують продукти аутолізу для подальшого розмноження (рис. 4.7). У колоніях та бактеріальних популяціях існують різні функціональні групи (кластери) клітин: швидкоростучі, повільноростучі, “альтруїсти”, резервні клітини, бактерії з різним рівнем вірулентності та імуногенності.

У колоніях розрізняють як вертикально, так і горизонтально розділені шари, клітини яких різняться за морфологічними та біохімічними характеристиками. Спостерігається система повітряних мікропорожнин, часто перетнутих “балками” із клітинних тяжів. Для колоній мікроорганізмів характерне формування біополімерного матриксу, який складається з глікопротеїнів, полісахаридів та інших полімерів. Матрикс, як “функціональний орган” колонії, виконує структуроутворюючу, захисну та комунікативну роль, тобто те, що належить надклітинній формі організації. Особливості внутрішньокolonіальної структури та міжклітинних контактів сприяють розповсюдженню сигнальних молекул, які виконують регуляторні функції. Наведені та інші факти (утворення швермерів, газових балонів, регуляція щільності клітин тощо) свідчать про те, що бактерії, будучи одноклітинними організмами, здатні утворювати багатоклітинні асоціації і, таким чином, можуть бути віднесені до соціальних істот.

Отже, нині накопичується все більше даних, які дають підстави розглядати бактеріальні популяції (суспільства) як цілісні структури, що регулюють свої поведінкові реакції залежно від зміни умов існування. У 1994 році було запропоновано поняття “Відчуття кворуму” (*Quorum Sensing*), що означає такі сприйняття бактеріями змін середовища та, відповідно, реакції на ці зміни, які виникають при досягненні бактеріальною популяцією певної чисельності. До числа ефектів кворуму належать: агрегація клітин у бацил та актиноміцетів з наступним спороутворенням, а також формування плодових тіл зі спорами у міксобактерій; біоломінесценція у морських бактерій (*Vibrio fischeri* і

Vibrio harveyi); кон'югація з переносом плазмід (*Enterococcus faecalis* та інші, бульбочкові бактерії роду *Agrobacterium*); формування клітин швермерів у бактерій родів *Proteus* і *Serratia*, стимуляція росту у стрептококів та інших мікроорганізмів; утворення антибіотиків у представників роду *Streptomyces* і у *Erwinia carotowora*; синтез екзоферментів та інших факторів патогенності у бактерій, патогенних для рослин (*Erwinia carotowora*, *Erwinia hyacinthii* та ін.) і для тварин (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* та ін.); утворення бактеріальних біоплівки; раптове відмирання популяції бактерій як відповідь на шкідливі фактори – феноптоз. Зараз досліджено механізми багатьох із вказаних процесів та визначено ряд факторів міжклітинної комунікації, які відповідають за процеси, що залежать від щільності мікробних популяцій.

Як у навколишньому середовищі, так і в організмі людини бактерії здатні утворювати біоплівки, які складаються з клітин одного чи багатьох видів мікроорганізмів. Біоплівки формуються після досягнення бактеріями певної щільності, яка становить десятки мільйонів клітин в 1 мл. Складається біоплівка із мікроколоній клітин, оточених біополімерним матриксом із полісахаридів. Всередині біоплівки існують канали, через які циркулює рідина, виводяться продукти метаболізму. Бактерії у складі біоплівок об'єднані складними міжклітинними зв'язками, а окремі групи клітин характеризуються функціональною спеціалізацією, що нагадує своєрідний “суперорганізм”, подібний родинам таких соціальних комах, як, наприклад, бджоли чи мурахи. В різних частинах біоплівки бактерії мають неоднаковий функціональний стан – від активно до повільно ростучих та клітин у стані спокою. Неоднакова і експресія генів у клітин, що знаходяться в різних місцях біоплівки. На поверхні біоплівки у бактерії працює один набір генів, у глибших шарах – інший. Бактерії виділяють високоспецифічні сполуки – сигнальні молекули (аутоіндуктори), які слугують “мовою” спілкування між собою і індивідуальні для різних видів мікроорганізмів. Таким чином, соціальна поведінка бактерій проявляється в тому, що заради виживання вони утворюють угруповання (суспільства), де ряд функцій виконується разом і в той же час відбувається розподіл обов'язків.

Коли біоплівка сформована із представників нормальної мікрофлори шлунково-кишкового тракту, то вона досить надійно захищає слизову оболонку від інших мікроорганізмів. Найбільша

кількість мікрофлори організму людини знаходиться у товстому кишечнику. Приепітеліальна мікробіоценозна біоплівка кишечника – надзвичайно гетерогенна структура. Важливе значення у формуванні її позаклітинного матриксу відіграють не тільки бактеріальні екзополісахариди, а й муцин, який синтезується спеціалізованими епітеліоцитами. В результаті ексфоціації епітелію у порожнину кишечника, його біоплівка постійно оновлюється, тобто весь час знаходиться в активному стані. Таким чином, мікробіота біоплівки, знаходячись у симбіотичних взаємовідносинах з макроорганізмом, створює потужну біологічну заслінку, яка попереджає колонізацію епітелію патогенними мікроорганізмами і забезпечує збереження власної мікрофлори кишечника.

В результаті впливу ендо- та екзогенних факторів, в різних органах організму людини можуть формуватися біоплівки із патогенних мікроорганізмів, що призводить до виникнення тієї чи іншої патології. Такі біоплівки можуть формуватися на слизовій шлунково-кишкового тракту, легенів, бронхів, ендотелії судин, у нирках, на клапанах серця та в інших органах. Матрикс біоплівки перешкоджає дії на бактерії неспецифічних факторів захисту організму та антитіл. Коли чисельність бактерій у біоплівці досягає певної концентрації, у них включаються гени, які відповідають за синтез факторів вірулентності (екзоферментів, екзотоксинів), і вони починають атакувати клітини хазяїна. В процесі утворення біоплівки, від неї можуть відриватися як окремі бактерії, так і їх конгломерати, які переносяться в інші ділянки організму і утворюють нові осередки інфекції. Крім того, біоплівова форма існування бактерій забезпечує їм захист від хіміотерапевтичних препаратів. Для того щоб створити в глибинних шарах біоплівки діючу концентрацію антибіотика, її треба було б підвищити в десятки та сотні разів. Саме тому розвиток хронічних інфекційних захворювань і тривалу персистенцію збудника в організмі пов'язують із формуванням біоплівок.

Патогенні бактерії здатні формувати біоплівки не тільки в організмі, а й на поверхні хірургічних інструментів, ендоскопів, катетерів, штучних клапанів серця. У зв'язку з цим створюються значні перешкоди для стерилізації інструментів та маніпуляційного обладнання. Крім того, біоплівки формуються на стінах, підлозі, ліжках та інших предметах. Це забезпечує захист бактерій від дії фізичних та хімічних засобів дезінфекції і сприяє розвитку внутрішньолікарняних інфекцій.

Таким чином, формування біоплівки патогенних бактерій та їх існування в макроорганізмі і навколишньому середовищі представляє надзвичайно актуальну мікробіологічну проблему, від вирішення якої залежить успіх лікування та профілактики інфекційної патології.

У зв'язку з цим в останні роки інтенсивно вивчаються молекулярні механізми міжклітинної комунікації у бактерій, досліджується, які фактори відповідають за регуляцію процесів, що залежать від щільності популяції (відчуття кворуму). Встановлено, що міжклітинні взаємозв'язки (біокомунікація) в популяції забезпечуються щонайменше трьома способами передачі інформації:

1. Безпосереднім (фізичним) контактом між бактеріями;
2. Синтезом хімічних агентів, що дифундують у середовище;
3. Генерацією того чи іншого фізичного поля.

В результаті фізичного контакту між бактеріальними клітинами виникає їх агрегація (різні види роду *Bacillus* тощо) або агрегація з наступним утворенням плодівих тіл (*Mucococcus xanthus*). На певних стадіях агрегації щільна укладка клітин, необхідна для формування спор, контролюється білковим фактором С (продукт гену *csgA*), що прикріплений до поверхні клітин. Мутанти по гену *csgA* *M. xanthus* не здатні формувати плодіві тіла. Фізичний контакт клітин необхідний при комунікації через поверхневі структури – пілі, компоненти екзополімерного матриксу, полісахаридно-білкові фібрили та інші важливі для агрегації клітини поверхневі структури, синтез яких визначають так звані S(social)-гени, які відповідають за колективні та координовані переміщення клітин і формування структур надклітинного рівня.

Хімічна комунікація у бактерій відбувається в результаті синтезу та виділення дифундуючих сполук, які забезпечують регуляцію "ефектів кворуму". До них відносяться:

1. Ацильовані лактони гомосерину, які регулюють щільнісно-залежні колективні процеси у грамнегативних бактерій;
2. Пептиди, які регулюють перенос плазмід при кон'югації у ентерококів, споруляцію у бацил, розвиток поверхневого міцелію у стрептоміцетів;

3. Амінокислоти та аміні сполуки, які регулюють агрегацію клітин та формування швермерів.

Прикладом кворум-залежної системи, з лактонами гомосерину як агентами міжклітинної комунікації, є система із блоків генів *luxI-luxR* (*luxICDABEG*). Класичним об'єктом для розгляду функціонування цієї системи є світна морська бактерія *Vibrio fischeri*, яка заселяє молюска *Euprymna scolopes*. Свічення виникає тільки тоді, коли щільність популяції *V. fischeri* досягає 10^{10} – 10^{11} клітин/мл. Система генів *luxI-luxR* визначає синтез необхідних ферментів, білків та агенту комунікації 3-ОГЛГ (N-3-оксогексаноїл-L-лактон гомосерину), поява якого є сигналом для початку люциферазної реакції, в результаті якої виникає свічення.

Крім 3-ОГЛГ, як фактора комунікації у кворум-залежних системах, у бактерій визначені і інші подібні речовини, які відносять до феромонів: N-(оксодеканойл)-L-лактон гомосерину, N-бутаноїл-L-лактон гомосерину, N-гексаноїл-L-лактон гомосерину тощо. Встановлені і генетичні детермінанти, що визначають синтез цих феромонів. Так, наприклад, у патогенної для людини *Pseudomonas aeruginosa* (синьогнійна паличка) сигналом для синтезу факторів вірулентності (токсину А, гемолізинів, еластази, лужної протеази) є лактони гомосерину, синтез яких визначають дві генні системи: *luxI-luxR* та *vsmI-vsmR*.

Важливо також і те, що дія деяких ацильованих лактонів гомосерину може мати міжвидовий характер. Так, феромон N-(3-оксо)-додеканойл-лактон гомосерину, що виробляється *P. aeruginosa* (3-ОДЛГ), сприймається епітеліальними клітинами бронхів і індукуює синтез інтерлейкіну-8 (один із факторів клітинної комунікації, що бере участь в імунному захисті людини). Інтерлейкін-8 стимулює накопичення нейтрофілів в осередку запалення, що сприяє інтенсифікації та хронізації запального процесу. Таким чином, *Quorum Sensing* (QS) – залежні сигнальні молекули 3-ОДЛГ відіграють роль у патогенезі синьогнійної інфекції не тільки як індуктори синтезу у бактерій факторів вірулентності, але й як модулятори імунної відповіді організму людини.

Кворум-залежні системи з пептидними та білковими феромонами також відіграють важливу роль у міжклітинній комунікації. Класичним прикладом може бути QS-залежна пептидна система, яка відповідає за кон'югативний перенос плазмід *Enterococcus faecalis* та інших бактерій. Кожний фе-

ромон (гекса- або октапептид) індукує злипання бактеріальних клітин та їх кон'югацію з переносом від донора до реципієнта певної плазмиди. Таким чином, стимулюється розповсюдження у мікробній популяції ознак, важливих для взаємодії мікроба з організмом хазяїна, а також для позбавлення мікробних конкурентів. Так передається плазміда pAD1, яка відповідає за синтез гемолізинів, плазмиди pCD1, яка відповідає за утворення бактеріоцину, плазмиди pCF10 – за стійкість *E. faecalis* до тетрацикліну.

Споруляція у бацил відбувається ефективно при високій щільності популяції, або при додаванні культуральної рідини від подібної спорулюючої культури, яка містить у достатній кількості олігопептидні сигнальні агенти. Абсолютним доказом цього є те, що в процесі розвитку поодинокі бактеріальні клітини об'єднуються у багатоклітинні агрегати, в яких інтенсивно відбувається процес спорування. У дослідках на поодиноких клітинах доведено, що первинна вегетативна клітина, яка утворилася в результаті проростання спори і дисперсно ізолювана від численної гомологічної культури, буде розвиватися у тому напрямку, в якому розвивається культура. Якщо гомологічна культура знаходиться у стані спорування, то первинна вегетативна клітина досить швидко сприймає дифундуючі хімічні агенти і також, навіть, не поділившись, приступає до спорування (так званий мікроциклічний розвиток).

Кворум-залежні системи з феромонами аміної (амінокислотної) природи також відіграють важливу роль у міжклітинній комунікації. До них відносяться фактор А, фактор X_1 , фактор X_2 , глутамін, аспарагінова кислота та інші, перелік яких в останні роки безперервно поповнюється. Одні з

них (наприклад, аутоіндуктор-1) проявляють свою дію тільки серед бактерій одного виду, для інших (аутоіндуктор-2) характерна міжвидова і навіть міжродова дія.

У науковій літературі з'являється все більше даних щодо ролі фізичних факторів міжклітинної комунікації у мікроорганізмів. Прикладом можуть бути досліди, в яких бактерії вирощували на двох половинках чашки Петрі, розділених суцільною скляною перетинкою. Так, культура *Vibrio costicola*, яка гинула під дією хлорамфеніколу, посилювала сигнали, які стимулювали ріст іншої культури. Клітини *Bacillus carbonifillius* підвищували свою стійкість до антибіотиків у відповідь на сигнали, які надходили від бактерій з іншої половинки чашки Петрі.

В якості конкретних фізичних факторів гіпотетично припускаються електромагнітні хвилі (по аналогії з еукаріотичними клітинами, де досліджувались ультрафіолетові промені – мітогенетичний ефект О. Г. Гурвича) або ультразвук.

Таким чином, у мікроорганізмів визначено широкий спектр факторів, які регулюють їх поведінку, внутрішньовидові та міжвидові відносини як у довкіллі, так і в організмі хазяїна. Доцільність поведінкових реакцій мікроорганізмів на клітинному та популяційному рівнях спрямована на досягнення генетично детермінованої мети – накопичення максимальної кількості біомаси та збереження виду в різних умовах існування.

Саме цьому сприяє природний принцип існування бактеріальних популяцій, окремі частини яких роз'єднані у просторі, а втрата однієї частини відновлюється за рахунок інших. Отже, за здатністю до виживання бактеріальні популяції порівняно з еукаріотами значно пластичніші та досконаліші.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ:

1. Якими особливостями характеризується метаболізм у бактерій?
2. Перечисліть основні класи ферментів, що зустрічаються у бактерій.
3. В яких умовах можуть працювати ферменти мікроорганізмів?
4. Назвіть основні типи живлення у бактерій.
5. Які типи дихання зустрічаються у мікроорганізмів?
6. Чому облигатні анаероби гинуть у кисневому середовищі?
7. Яким чином відбувається транспорт поживних речовин у бактеріальну клітину?
8. Що таке чиста культура мікроорганізмів?
9. Які існують методи одержання чистих культур?
10. Назвіть основні фази розвитку періодичної культури бактерій.

5 РОЗДІЛ

МОРФОЛОГІЯ, ФІЗІОЛОГІЯ І КЛАСИФІКАЦІЯ МІКРОСКОПІЧНИХ ГРИБІВ І НАЙПРОСТІШИХ

5.1.

БУДОВА ГРИБІВ

У медичній мікології знання про будову (культурально-морфологічні ознаки) гриба використовуються для ідентифікації збудників мікозів. Для первинної ідентифікації, як правило, вивчають макроскопічну морфологію – культуральні ознаки, які описують за такою схемою:

1. структура колонії: пухнаста, бавовняна, оксамитова, вовняна, борошниста;
2. поверхня колонії: пласка, складчаста, радіально-складчаста, бугриста, зональна, куполоподібна;
3. пігментація поверхні, зворотної частини колонії (реверс) та зона пігментного забарвлення поживного середовища, на яко-

му колонія зростає (різні відтінки зеленого, блакитного, червоного, жовтого, фіолетового, чорного, сірого);

4. наявність ексудату на поверхні колонії.

За ростом колонії гриба спостерігають від 3 діб до 3 тижнів (21 доба). Фіксують характер та динаміку росту. Дуже важливо для діагностики визначити і зафіксувати відтінок пігментації. У 1954 році А. С. Бондарцевим опубліковано шкалу, яка і сьогодні є настільною для мікологів (див. розділ 21.9).

Міцелій грибів являє собою трубку з круглим перетином, діаметром від 1 до 10 мкм. Розрізняють істинний міцелій, властивий для мікроміце-

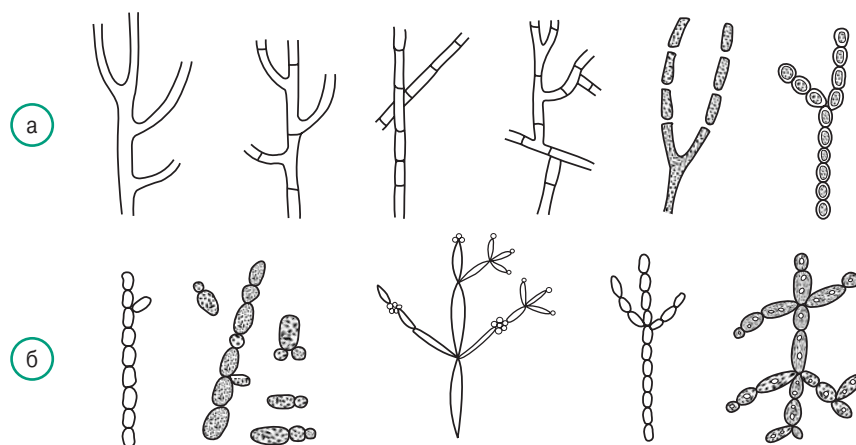


Рис. 5.1. Приклад істинного (а) та псевдоміцелію (б)

тів, і псевдоміцелій, властивий для дріжджових та дріжджоподібних грибів (рис. 5.1). Істинний міцелій може бути несептованим і септованим, складеним із клітин довжиною від 4–6 до 80–100 мкм і більше.

Кінцеві нитки (гіфи) істинного міцелію окремих видів дерматомицетів (*Trichophyton* spp., *Mi-*

crosporium spp.) можуть утворювати своєрідні галузнення у вигляді спіралей, рогів оленя та ін. (рис. 5.2)

Характерною морфологічною ознакою будови дерматомицетів є властивість формувати кінцеві макроконідії (рис. 5.3).

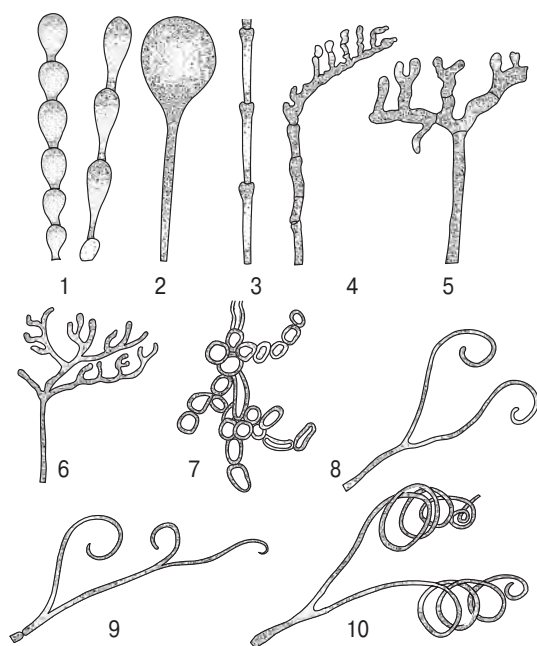


Рис. 5.2. Приклад галузнення кінцевих ниток:

1 – на зразок булави (колби); 2 – на зразок ракетки; 3 – бамбукоподібний міцелій; 4 – “гребінець півня”; 5 – “канделябр”; 6 – “роги оленя”; 7 – вузлуваті органи; 8–10 – завитки і спіралі.

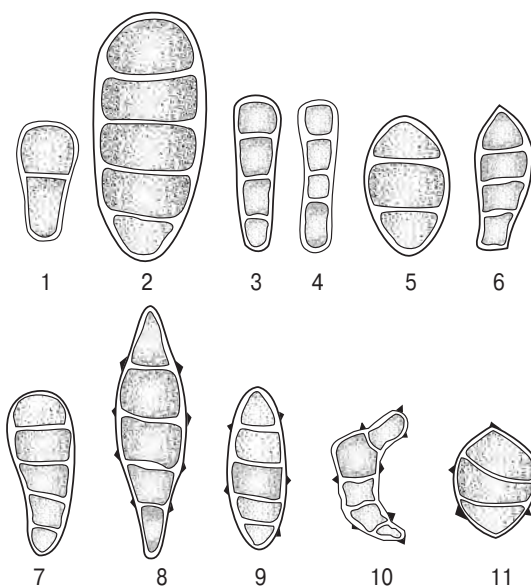


Рис. 5.3. Будова макроконідій:

1 – у епідермофітонів; 2–7 – у трихофітонів; 8–11 – у мікроспорумів.

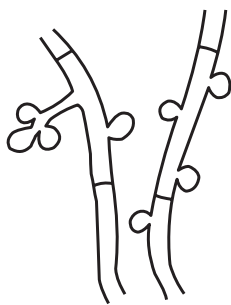


Рис. 5.4. Будова мікроконідій дерматоміцетів.

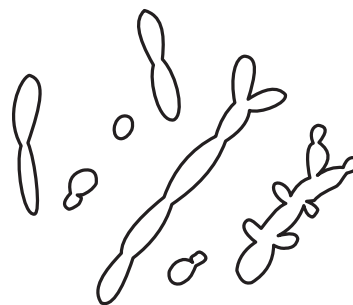


Рис. 5.5. Будова псевдоміцелію дріжджових грибів.

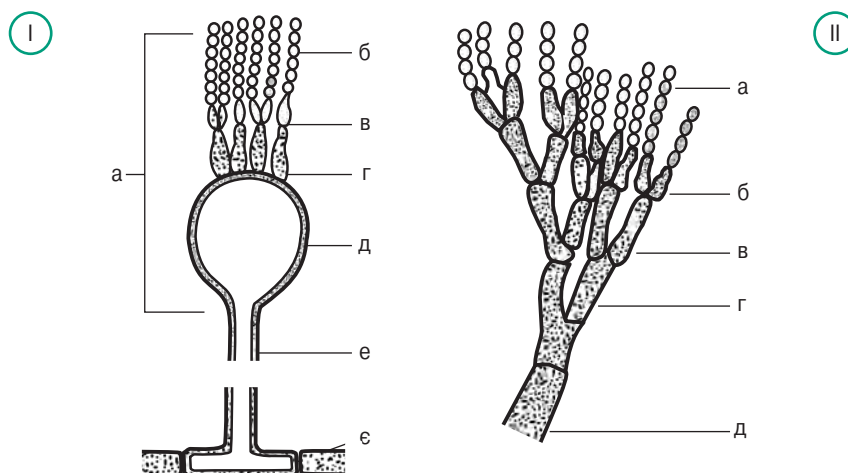


Рис. 5.6. Будова органів спороношення аспергілів (I) та пеніцилів (II).

I: а – спорова конідіальна головка; б – конідії; в – стеригми II порядку; г – стеригми I порядку (метули); д – везикула (здуття); е – конідієносці; з – опірня ніжка. **II:** а – конідії; б – стеригми; в – метули; г – гілка; д – конідієносці.

Мікроконідії дерматоміцетів утворюються на вегетативному міцелії гриба (рис. 5.4.)

Псевдоміцелій властивий для грибів роду *Candida*, він має вигляд ланцюжків з подовжених клітин гриба, не відділених одна від одної поперечними перетинками. Нерідко клітини псевдоміцелію розташовані у вигляді гілок, що робить їх подібними до істинного міцелію. Псевдоміцелій є важливою діагностичною ознакою дріжджових та дріжджоподібних грибів і, як правило, свідчить про посилення патогенних властивостей даної культури (рис. 5.5).

Ідентифікацію мікроміцетів, як правило, виконують за морфологією органів спороношення – спорангіїв. Спорангії (конідієносці) є кінцевою части-

ною спорангієносців – септованих гіфів міцелію. Різним видам грибів притаманна характерна унікальна будова спорангіїв, що дає можливість ідентифікувати не тільки родову приналежність культури, але й визначити вид гриба.

Наочний приклад демонструє будова органів спороношення аспергілів та пеніцилів (рис. 5.6).

Спори (конідії) грибів можуть бути внутрішніми (ендоспори) та зовнішніми (ектоспори). Ендоспори утворюються у внутрішньому просторі міцелію. Ектоспори можуть формуватись як на самому міцелії, так і на спорангіях. У зигоміцетів (*Rhizopus*, *Mucor*, *Absidia* та ін.) ендоспори утворюються у закритих спорангіях, що знаходяться у кінцевих частинах спорангієносців, які відходять від вегетативного

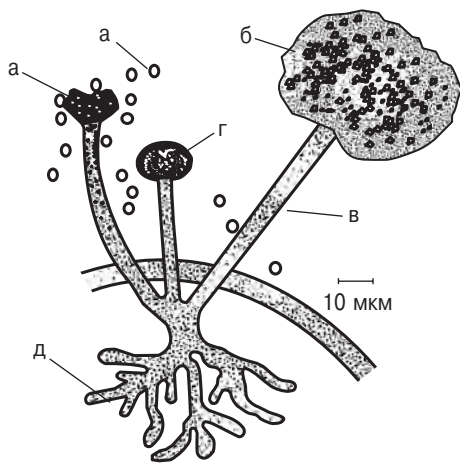


Рис. 5.7. Будова зигоміцетів.

а – спорангіоспори; *б* – спорангій; *в* – спорангієносій; *г* – колонка; *д* – ризоїди.

несептованого міцелію або ризоїдів – коренеподібних структур (рис. 5.7). До того ж, розрізняють декілька типів спороношення, характерних головним чином для феогіфоміцетів (роди *Cladosporium*, *Phialophora* та ін.) (рис. 5.8).

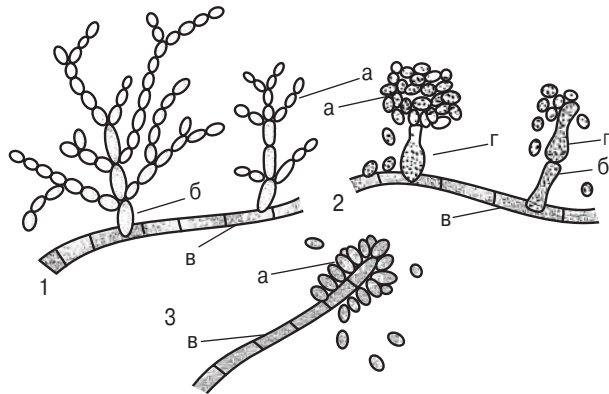


Рис. 5.8. Будова феогіфоміцетів.

1 – *mun Cladosporium*; 2 – *Phialophora*; 3 – *Rhinocladiella (Acrotheca)*. *а* – ланцюжки конідій, які продукуються акропетально; *б* – конідієносці; *в* – вегетативний міцелій; *г* – фіаліди.

Особливості мікроморфології спеціалізованих органів безстатевого розмноження грибів, а саме морфологія конідієносців та спосіб утворення конідій, є базовими при діагностиці виділених культур.

5.2.

ФІЗІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ МІКРОСКОПІЧНИХ ГРИБІВ*

Від рослин, водоростей і ціанобактерій (синьо-зелених водоростей), для яких єдиним джерелом вуглецю є вуглекислий газ, гриби відрізняються гетеротрофністю та нездатністю до утворення поживних речовин шляхом фотосинтезу. Від бактерій гриби відрізняються наявністю істинного ядра, а від найпростіших та клітин тканин багатоклітинних організмів – наявністю клітинної стінки.

Гетеротрофність грибів полягає в тому, що вони поглинають органічні речовини з довкілля. За способом життєдіяльності розрізняють дві групи грибів: сапробіонти (сапротрофи), що отримують необхідні сполуки вуглецю з органічних решток, і біотрофи (симбіонти та паразити), що використовують в якості партнерів або хазяїв бактерії, най-

простіших, водорості, рослини, тварин або інші види грибів. До останньої групи належать умовно-патогенні гриби. У процесі адаптації гриби пристосувались до різних умов існування та використання різноманітних субстратів.

Патогенні гриби – аероби, для росту і розмноження вони потребують кисню. Для їх живлення потрібні сполуки азоту, вуглецю та мінеральні речовини.

Вуглеводневий обмін: моносахариди та інші низькомолекулярні сполуки вуглецю є найважливішими речовинами, що легко засвоюються грибами. Гриби швидше за інші види мікроорганізмів поглинають та асимілюють різні вуглеводні сполуки.

Амінокислотний обмін: із простих сполук вуглецю й азоту гриби синтезують амінокислоти, що вико-

* пояснення термінів див. у додатку 2.

ристовуються для синтезу протеїнів, вітамінів, нуклеотидів, алкалоїдів і отримання інших амінокислот та енергії. Гриби потребують зовнішнього джерела вітамінів (ауксотрофність), однак самі здатні синтезувати деякі з них (прототрофність). Гриби не потребують ліпофільних вітамінів і аскорбінової кислоти.

Грибам необхідні в дуже малих кількостях неорганічні речовини, наприклад, іони важких металів. Недостатність мікроелементів обмежує ріст і активність грибів, а їх високі концентрації часто токсичні.

Вторинний метаболізм у грибів характерний для репродуктивної фази розвитку. Продукти вторинного метаболізму специфічні для родової, видової та штамової приналежності гриба, що їх продукує.

До вторинних метаболітів належать статеві гормони, мікоспорини, пігменти, антибіотики та мікотоксини. Так, наприклад, із 3200 відомих антибіотиків 772 (близько 24 %) синтезуються грибами (пеніцилін, цефалоспорин, гризеофульвін та ін.). Метаболіт афлатоксин, потрапляючи в організм людини або тварин із зараженою їжею, має токсичну, канцерогенну, тератогенну, мутагенну дію і порушує імунні реакції.

5.3.

КЛАСИФІКАЦІЯ ГРИБІВ

Сьогодні під грибами розуміють організми, які належать до еукаріотів та відносяться за системою органічного світу щонайменше до трьох різних царств. Сучасний рівень знань, який базується на вивченні ультраструктури, біохімічних та молекулярно-генетичних дослідженнях, дає підґрунтя для розуміння того, що організми, які вивчаються мікологією, є поліфілетичними і належать до царств Protozoa, Chromista і Fungi. Представники цих царств мають певну схожість у біології та будові. Тому, в широкому розумінні, терміном “гриби” визначають *гетеротрофні, еукаріотичні організми, що розвиваються галузненням міцелію (рідше є одноклітинними) та продукують спори*.

Сучасна класифікація грибів (рис. 5.9), побудована за результатами останніх філогенетичних досліджень, у першу чергу молекулярно-генетичних, є узагальненням поглядів різних авторів на об’єм та спорідненість різних за рангом таксонів.

До царства Protozoa належать переважно одноклітинні, плазмоїдальні (з багатоядерним протопластом, здатним на амебоїдний рух) або колоніальні фаготрофи, без клітинної стінки у трофічній (вегетативній) стадії; багатоклітинні види з мінімальною диференціацією клітин та без колагеновмісної сполучної тканини; деякі з хлоропластами, що не містять крохмалю, та фікобілісом. Представників Protozoa разом з Chromista раніше розглядали в одному царстві Protocista (Protista), проте від цієї класифікації відмовились. На сьогодні отримані дані, що організми цього царства (понад 1000 видів) є поліфілетичними за походженням. Традиційно мікологія вивчає три класи відділу Myceto-

zoa – Myxogastrea, Dictyostelea та Protostelea, які об’єднують під назвою “міксоміцети”. Це вільно існуючі, одноклітинні або плазмоїдальні організми; без джгутиків, мають трубчасті мітохондріальні кристи; утворюють 1- або багатоклітинні спорокарпи зі спорами, спорові стінки целюлозні або хітинові, спори проростають з утворенням 1- або 2-джгутикових клітин. Більшість – сапротрофи на рештках деревини, деякі – паразити рослин.

Chromista – царство, що визнається окремо від Protozoa, об’єднує у більшості одноклітинні, міцеліальні або колоніальні, первинно фототрофні організми, з клітинною стінкою без хітину та β-глюканів, що містить целюлозу; іноді присутні хлоропласти без крохмалю та фікобілісом, із хлорофілом *a* та *c*; мітохондрії звичайно з трубчастими кристами; є апарат Гольджі та пероксисоми; іноді є пірчастий джгутик; вільно існуючі, мікроскопічні. Царство, за різними класифікаціями, має від 10 до 5 відділів та вміщує бурі, золотисті, діатомові й інші водорості, а також гриби в широкому розумінні цього терміна. Групу організмів цього царства, як таких, що вторинно втратили хлоропласти, розглядають серед грибних організмів (більше 1000 видів) та відносять до підцарства Heterokonta. Загалом, для грибних організмів у царстві Chromista пропонують різні класифікаційні системи, проте за сучасними поглядами в цілому приймаються три відділи:

- відділ Hyphochytriomycota – весь або частина талому перетворені на репродуктивну структуру; зооспори з одним переднім пірчастим джгутиком; паразити і сапротрофи на водо-

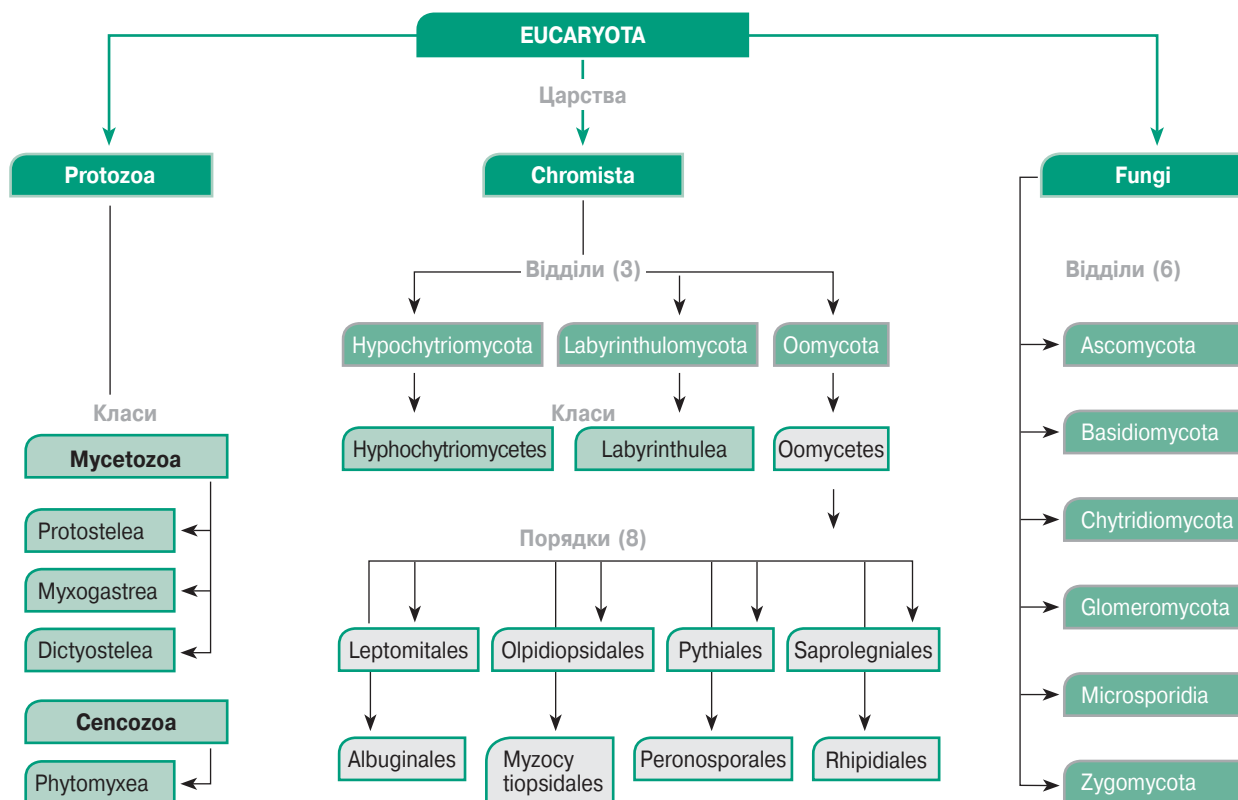


Рис. 5.9. Сучасна класифікація грибів (Kirk, Cannon, Minter, 2008)

ростях та грибах (у воді та ґрунті), а також на залишках рослин та комах;

- відділ Labyrinthulomycota – трофічна (вегетативна) стадія має ектоплазматичну слизисту сітку (філоплазмодій), в якій ковзають клітини; зооспори 2-джгутикові, пірчастий і гладенький; деякі види мають статеве розмноження; асоційовані у розвитку з квітковими рослинами та водоростями у водному середовищі;
- відділ Oomycota – водні чи наземні організми, талом одноклітинний або міцеліальний, частіше несептований; трофічна (вегетативна) стадія диплоїдна, як у рослин; зооспори з нерівними джгутиками; клітинна стінка глюканово-целюлозна, з невеликим вмістом хітину; широко розповсюджені сапротрофи та паразити рослин, грибів, тварин.

Царство Fungi, або справжні гриби, вміщує організми без пластид, з осмотрофним живленням, що не бувають фаготрофами і не мають амебовидної псевдоподіальної стадії; є багатоклітинними міцеліальними або одноклітинними; хітин та β -глюкани

є компонентами їх клітинної стінки; присутні мітохондрії зі сплюсненими кристами та пероксисоми, апарат Гольджі; найчастіше безджгутикові, якщо джгутикові – то не пірчасті, без мастигонемі; розмноження статеве і безстатеве; диплоїдна фаза короткочасна; сапротрофи, паразити, симбіотрофи. Визнають п'ять відділів справжніх грибів (біля 100 тис. видів): Ascomycota, Basidiomycota, Chytridiomycota, Glomeromycota, Microsporidia та Zygomycota. Зазначені відділи різні за об'ємом, морфологічними, фізіолого-біохімічними та екологічними характеристиками. Проте існує й інша, близька до згаданої, класифікація царства Fungi із сімома відділами, два з яких додатково виділені з Chytridiomycota – відділи Blastocladiomycota та Neocallimastigomycota.

Представники відділу Microsporidia – спорутоворуючі організми без джгутиків і пероксисом, з хітиновмісними клітинними стінками та сильно редукованими мітохондріями – раніше розглядались у царстві Protozoa. За даними численних дослідників вони споріднені з філогенетично більш розви-

ними організмами і зараз розглядаються у царстві Fungi. Ця група з невизначеною надродовою класифікацією є цікавою та економічно важливою, оскільки мікроспоридії є облігатними паразитами різних тварин, а вісім видів відділу викликають хвороби людей з імунними порушеннями.

Нещодавно запроваджений та визнаний відділ *Glomeromycota* розглядався раніше в ранзі порядку *Glomerales* разом із порядком *Endogonales* у класі *Glomeromycetes* (*Glomomycetes*) грибів відділу *Zygomycota*. Представники відділу *Glomeromycota* живуть у ґрунті чи на його поверхні, є переважно арбускулярно мікоризними грибами, що отримують живлення як облігатні симбіотрофи фотоавтотрофних організмів (судинних рослин, ціанобактерій та ін.), і нараховують до 200 видів. Ці гриби мають міцеліальну будову, формують хламідоспори бластично – шляхом розвитку кінчика гіфа, потовщення структурних компонентів стінки з наступним відокремленням від гіфа септою (перегородкою), часто є потовщення чи морфологічне утворення у протилежних до гіфа місцях спори; спори утворюються поодинокі чи у кластерах, спорокарпах або в корінні рослин.

Відділ *Zygomycota* об'єднує біля 1100 видів грибів і є визнаною поліфілетичною групою, що зумовило виділення чотирьох підвідділів: *Entomophthoromycotina*, *Kickxellomycotina*, *Mucoromycotina*, *Zooraomycotina*. Гриби, які відносять до відділу, характеризуються хітином та хітозаном в оболонках клітинних стінок; запасуючим матеріалом є глікоген; статеве розмноження здійснюється через зигогамію з утворенням зигоспори; безстатеве розмноження ендогенними спорами – спорангіоспорами, чи екзогенними спорами – конідіями.

До підвідділу *Entomophthoromycotina* належить лише порядок *Entomophthorales*, який характеризується розвиненим міцелієм, спорами-конідіями, що утворюються на конідієносцях та відкидаються з силою; спори спокою з товстими стінками перетворюються на зигоспори; представники відділу у більшості є паразитами комах, проте є види з інших еколого-трофічних груп, як, наприклад, паразити хребетних.

Представники підвідділу *Kickxellomycotina* мають септований міцелій, що галузиться, складні за будовою септи; статеве розмноження – кулястими, алантоїдними, спірально-видними зигоспорами, нестатеве розмноження – 1- або 2-споровими спорангіями, що утворюються у ланцюжках (мероспорангії), трихоспорами (моноспоровими спорангіями, що рано відпадають, розтріскуються

і мають базальні відростки) та конідіями (артроспорами); сапротрофи, мікопаразити та облігатні симбіонти.

Представники підвідділу *Mucoromycotina* мають міцелій, що галузиться, септи з мікроспорами, не формують гаусторії; статеве розмноження – кулястими зигоспорами, що формуються на суспензорах; нестатеве розмноження – спорангіями, мероспорангіями або зрідка хламідоспорами, конідіями (артроспорами та бластоспорами); сапротрофи (особливо ґрунтові – на рослинних рештках, екскрементах), паразити (мікопаразити, зрідка – рослин і тварин, людини) або формують ектомікоризу.

Підвідділ *Zooraomycotina* є екто- або ендопаразитами амеб, невеликих тварин (нематод, личинок комах тощо) та грибів, мають простий талом (вегетативне тіло), міцелій багатоклітинний, слабо галузиться, формують гаусторії в тілі хазяїна; статеве розмноження – кулястими зигоспорами; нестатеве розмноження – конідіями (артроспорами), хламідоспорами або багатоспоровими спорангіями, що утворюються у ланцюжках (мероспорангії).

Розуміння об'єму відділу *Chytridiomycota* базується на включенні у цю групу грибів, які мають вегетативне тіло у вигляді амебоїда або ризоміцелію з моно- або поліцентричним таломом, а також бувають міцеліальної будови і тоді складаються з багатоядерних трубчастих гіфів; при статевому розмноженні відбувається зиготичний мейоз, і є холо-, изо-, гетеро- або оогамією; нестатеве розмноження – зооспорами з одним заднім гладеньким джгутиком; до складу клітинної стінки входять хітин та β -глюкани, мітохондріальні кристи плоскі, є ліпідні глобули з мікротільцями, апарат Гольджі з цистерною. Представники відділу у більшості – паразити водоростей, квіткових рослин, безхребетних тварин, грибів, а також водні сапротрофи; деякі види є анаеробами; загалом відомо більше 700 видів. У відділі зараз вирізняють два класи: *Chytridiomycetes* та *Monoblepharidomycetes*.

Підцарство *Dikarya* запропоноване як найменша таксономічна одиниця, що об'єднує два відділи: *Ascomycota* та *Basidiomycota*. Підцарство *Dikarya* включає одноклітинні та міцеліальні гриби, безджгутикові, які часто мають дикаріотичну стадію. Первинний діагноз відділу *Ascomycota* складався лише із двох слів – спори внутрішньоклітинні. У сучасному розумінні представники цього відділу (біля 65 тис. видів) характеризуються одиночними клітинами або септованим міцелієм; утворенням під час статевого процесу асків з ендогенними спорами (аскоспорами); ламелярні двошарові клітинні стінки – з тон-

ким, електроннонепрозорим зовнішнім шаром та відносно товстим, електроннопрозорим внутрішнім шаром; до складу клітинної стінки входять хітин та β -глюкани, іноді манан; сапротрофи, паразити, ліхеноутворюючі. Відділ поділений на три підвідділи: *Pezizomycotina*, *Saccharomycotina*, *Taphrinomycotina*.

Представники відділу *Basidiomycota* (біля 32 тис. видів) характеризуються септованим міцелієм, рідше є одноклітинними; утворенням під час статевого процесу, найчастіше соматогамії, базидій (мейоспорангіїв) з екзогенними спорами (базидіоспорами); на міцелії пряжки та доліпорові септи, що мають трубчасте розширення біля пори; двошарова клітинна стінка з ламелами та електроннонепрозора; до складу клітинної стінки входить хітин та β -глюкани, іноді манан; плодові тіла – базидіоми, найчастіше макроскопічні. За новою системою, що побудована на основі молекулярно-генетичних даних, відділ поділений на три підвідділи: *Agaricomycotina*, *Rustringomycotina*, *Ustilaginomycotina* і має ще 6 класів без визначеного положення.

Слід окремо наголосити на групі незавершених грибів (*Fungi Imperfecti*, мітоспорових, асексуаль-

них) або *Deuteromycotina*, які наприкінці XX сторіччя отримали назву анаморфних грибів. Ця численна група грибів (біля 20 тис. видів) розглядається мікологами у царстві *Fungi* та об'єднує конідіальні грибні організми, що поширюються пропагулами, сформованими з клітин, в яких не відбувався мейоз. Ці пропагули, що є асексуальними, мітотичними спорами, отримали назву конідії.

Відомо, що багато грибів є плеоморфними організмами, тобто що один гриб може утворювати у циклі розвитку декілька типів спор, які можуть співпадати чи не співпадати у часі формування та можуть бути результатом ділення ядра після сексуального процесу (мейотичі спори) або можуть бути вегетативними (тобто асексуальними, мітотичними) спорами.

За цією групою грибів, що об'єднують *Deuteromycotina*, була закріплена офіційна, нелатинізована назва “анаморфні гриби”. Види анаморфних грибів, що не утворюють телеоморф, але мають міцелій з пряжками та доліпоровими септами, як у *Basidiomycota*, надає теоретичну змогу об'єднувати їх у відділі *Basidiomycota*.

5.4.

БУДОВА І КЛАСИФІКАЦІЯ НАЙПРОСТІШИХ

Найпростіші – це одноклітинні еукаріотичні мікроорганізми, що належать до домену *Eukaryota* і царства *Protozoa*.

Розміри найпростіших коливаються у межах від 3 мкм до 3 мм (у середньому 50–150 мкм). У більшості представників форма тіла асиметрична, окремі представники мають ущільнену скелетну структуру із двосторонньою, спіральною або радіальною симетрією. Спільними морфологічними структурами для клітини є:

- зовнішня мембрана (плазмолема);
- пеликула (щільна еластична оболонка) або ектоплазма (ущільнений гомогенний поверхневий шар цитоплазми), що розташовані під мембраною;
- ядро (у окремих видів декілька) з ядерною оболонкою і ядерцем (каріосоною);
- цитоплазма з клітинними органоїдами (ендоплазматичним ретикуломом, комплексом

Гольджі, мітохондріями, лізосомами, численними рибосомами);

- органи руху (війки, джгутики, псевдоподії);
- вакуолі (травні й видільні).

Живлення відбувається шляхом фагоцитозу або утворенням специфічних структур. Характерним для багатьох є таксис (рух у відповідь на подразнення). Розмноження проходить простим (бінарним) або множинним (шизогонія) поділом, брунькуванням або цистоутворенням. Для окремих представників можливий статевий процес (спорогонія) – розмноження шляхом кон'югації або копуляції, а також зміна статевого і безстатевого способів у послідовних генераціях. Біологічний цикл багатьох найпростіших включає вегетативну форму (трофозоїт) і резистентну форму (цисту).

Із 7 типів патогенними для людини є 4: *Sarcomastigophora*, *Apicomplexa*, *Ciliophora*, *Microspora*. Класифікація найпростіших не завершена, і тому частина з них не має виведеного таксономічного положення.

Тип *Sarcomastigophora* поділяється на два підтипи: *Sarcodina* (саркодові) і *Mastigophora* (джгутиконосці). До підтипу *Sarcodina* належать дизентерійна амеба, вільноживучі умовно-патогенні амеби родів неглерія, акантамеба, непатогенні амеби (кишкова тощо). Форма тіла непостійна, оскільки клітина оточена лише плазмолемою; рух відбувається за допомогою псевдоподій, що також захоплюють їжу. Живлення здійснюється фагоцитозом і за рахунок осмосу. Розмноження можливе лише безстатеве (бінарний поділ, брунькування, цистоутворення). Підтип *Mastigophora* представлений трипаносомами, лейшманіями, трихомонадами і лямбліями. Всі вони мають органоїди руху – один або декілька джгутиків, що входять до опорно-рухового апарату клітини. Тіло джгутикових має постійну форму. Розмноження відбувається переважно шляхом поперечного бінарного поділу (безстатеве).

Тип *Apicomplexa* представлений класом *Sporozoa* (споровики), до якого входять патогенні для люди-

ни плазмодії малярії, саркоцисти, ізоспори, токсоплазми, криптоспоридії, циклоспори, бабезії. Апікальний комплекс забезпечує внутрішньоклітинний паразитизм цих найпростіших, що зумовило втрату у них частини органоїдів (травлення, руху тощо). Безстатеве розмноження часто змінюється статевим. Життєвий цикл може проходити зі зміною хазяїна (гетероксенні споровики – утворення спорозоїтів, гамонтів, тканинних цист) або без зміни (гомоксенні споровики).

Тип *Ciliophora* включає збудник балантидіазу, який має постійну форму тіла за рахунок пеликули і скелетних утворів. Ядерний апарат складається із двох ядер: макро- і мікронуклеус. Розмноження є статевим (кон'югація) із поперечним поділом.

Тип *Microspora* представлений мікроспоридіями – патогенними внутрішньоклітинними паразитами. У них немає джгутиків, центріолей, мітохондрій, лізосом, вони утворюють спори, що містять у стінці хітин.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ:

1. За якою схемою описують культуральні ознаки колонії грибів?
2. Що таке псевдоміцелій?
3. Що таке спорангій?
4. Які є різновиди спор у грибів?
5. Вкажіть основні відмінності грибів від тварин та рослин.
6. Як можна класифікувати гриби?
7. Як побудовані найпростіші?
8. Назвіть патогенні для людей типи найпростіших.
9. Які органоїди руху є у найпростіших?
10. Які морфологічні особливості споровиків?

6 РОЗДІЛ

МОРФОЛОГІЯ, ФІЗІОЛОГІЯ І КЛАСИФІКАЦІЯ ВІРУСІВ

6.1.

МОРФОЛОГІЯ І СТРУКТУРА ВІРУСІВ

Віруси відносяться до окремого царства *Vira*. Вони не мають клітинної будови, власного апарату синтезу біополімерів. Проникаючи у клітину-хазяїна, вони синтезують власні білки на клітинних рибосомах. Дочірні вірусні геноми також синтезуються за участю клітинних ферментів, а компоненти вірусної часточки, синтезовані клітиною, формують віріон за принципом самоскладання (сформована, дозріла вірусна часточка називається віріоном). Усі процеси розмноження вірусу відбуваються тільки в клітині-хазяїні, за рахунок її сировинних, енергетичних ресурсів і апарату синтезу. Вірус лише вносить у клітину свою генетичну інформацію – власний генетичний апарат (вірусний геном). Таким чином, вірус – це облигатний внутрішньоклітинний генетичний паразит. Маючи маленькі, практично крихітні порівняно з клітинним геномом розміри (молекулярна

маса геному вірусу середнього розміру становить $2-5 \times 10^6$ D, в той час як молекулярна маса клітинного геному становить $1,8 \times 10^{12}$ D), вірусний геном успішно конкурує з ним, і заражена клітина починає функціонувати не за програмою власного геному, а за програмою вірусу. Отже, генетичний паразитизм вірусу реалізується шляхом нав'язування власної генетичної інформації зараженій клітині.

Оскільки віруси дуже маленькі і їх неможливо бачити у світловий мікроскоп, то морфологію і структуру вірусів вивчають за допомогою електронного мікроскопа (ЕМ) та методів ЕМ. Форма віріонів (дозрілих позаклітинних форм вірусів) може бути різноманітною (рис. 6.1): сферичною (віруси поліомієліту, ротавіруси, ВІЛ) мати форму коротких (везикулярного стоматиту) або довгих паличок (вірус тютюнової мозаїки), гачка для рибної ловлі

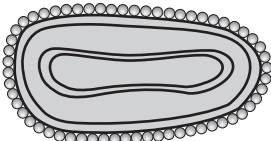
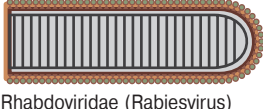
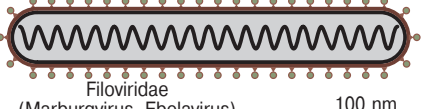
	Віруси із суперкапсидом (Enveloped)	Віруси без суперкапсиду (Nonenveloped)
ДНК (DNA)	Двониткова ДНК dsDNA  Herpesviridae (Herpes simplex virus)  Poxviridae (Vaccinia virus)  Hepadnaviridae (Hepatitis B virus)	Двониткова ДНК dsDNA  Iridoviridae (Frog virus)  Adenoviridae (Human adenovirus 2)  Papillomaviridae (Human papilloma virus) Однониткова ДНК ssDNA  Parvoviridae (Parvovirus B-19)
РНК (RNA)	Однониткова РНК ssRNA  Coronaviridae (Coronavirus)  Paramyxoviridae (Morbillivirus, Parotitis epidemica virus)  Bunyaviridae (Bunyamwera virus, Crimean-Congo hemorrhagic fever virus)  Orthomyxoviridae (Influenza virus)  Arenaviridae (Lymphocytic choriomeningitis virus, Lassa fever virus)  Togaviridae (Rubella virus)  Flaviviridae (Yellow fever virus, Dengue virus)  Retroviridae (Human immunodeficiency virus, Human T-lymphotropic virus)  Rhabdoviridae (Rabies virus)  Filoviridae (Marburg virus, Ebola virus) 100 nm	Двониткова РНК dsRNA  Reoviridae (Rotavirus, Reovirus)  Birnaviridae (Infectious pancreatic necrosis virus) Однониткова РНК ssRNA  Picornaviridae (Poliovirus, Hepatitis A virus)  Caliciviridae (Norovirus)

Рис. 6.1. Класифікація і морфологія вірусів

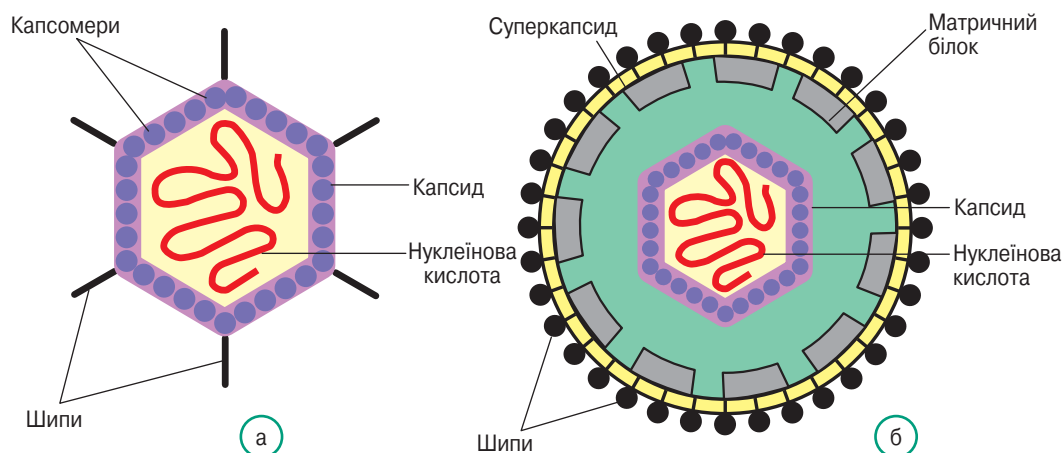


Рис. 6.2. Морфологія вірусів.

а – структура вірусів простої будови (без суперкапсидної оболонки), б – структура вірусів складної будови (із суперкапсидом).

(вірус Ебола), кулі від гвинтівки (вірус сказу) або плеоморфну неправильну форму (коронавірус).

Розміри вірусів також визначають, застосовуючи ЕМ. З цією ж метою можна використовувати методи ультрафільтрації та ультрацентрифугування. Найменшими серед представників царства *Vira* є парвовіруси (18 нм) і ентеровіруси (28 нм). Велетнем серед вірусів вважається вірус натуральної віспи із родини поксвірусів (біля 350 нм).

За будовою віруси поділяють на прості та складні. До просто побудованих вірусів відносять ентеровіруси, норовіруси, астровіруси, ротавіруси, вірус гепатиту А, аденовіруси та деякі інші. До складно побудованих вірусів відносять віруси грипу, кору, ВІЛ, герпесвіруси, коронавіруси та деякі інші.

Віріон у вірусів, що мають просту будову, складається з однієї молекули нуклеїнової кислоти та білкової оболонки – капсиду (від лат. *capsa* – футляр). Разом вони формують нуклеокапсид, тому прості віруси – це нуклеокапсиди. Капсид – обов'язковий структурний елемент будь-якого вірусу. Він складається з окремих субодиниць, видимих в електронному мікроскопі, – капсомерів. Кількість капсомерів для кожного виду вірусів є сталою величиною і використовується як класифікаційна ознака. Наприклад, капсид аденовірусів складається із 252 капсомерів, ентеровірусів – із 60 капсомерів, а зовнішній капсид у реовірусів – із 32 капсомерів (рис. 6.2-А). Кожна субодиниця капсиду складається з одного чи більше поліпептидних ланцюгів.

У вірусів, що мають складнішу будову, капсид оточує серцевину, яка містить нуклеїнову кислоту та білки. У складно побудованих вірусів капсид зовні вкритий суперкапсидом – додатковою ліпопротеїновою оболонкою, або пеплосом, що пронизана вірусспецифічними білками, які за своїм виглядом нагадують шипи або спікули на її поверхні (рис. 6.2-Б). Ліпопротеїнова оболонка у вірусів є дериватом цитоплазматичної мембрани або мембрани органел клітини-хазяїна і формується при розмноженні внаслідок виходу вірусів з клітини шляхом брунькування. Ось чому ліпіди суперкапсидної оболонки за своїм складом такі самі, що й у клітини. На внутрішній поверхні вірусів ряду родин є гідрофобний матриксний білок, що стабілізує оболонку.

Таким чином, просто побудовані віруси (віруси без оболонки) – це нуклеокапсиди, бо вони складаються з нуклеїнової кислоти і капсиду, а складно побудовані віруси (віруси з оболонкою) мають ну-

клеїнову кислоту, капсид та додаткову ліпопротеїнову оболонку.

Віріони вірусів, патогенних для людини, розрізняються за типом симетрії упаковки капсомерів. У деяких видів капсид має ізометричну (кубічну або ікосаедральну) симетрію, у інших трубчасті нуклеокапсиди мають спіральну симетрію. Ікосаедр має 12 вершин і 20 граней, капсомери складаються у рівнобедрені трикутники. У випадку із спіральним типом симетрії молекула нуклеїнової кислоти закручена разом із капсомерами у тугу спіраль.

Капсид і суперкапсидна оболонка захищають геном вірусу від негативного впливу зовнішнього середовища, забезпечують взаємодію із чутливими клітинами (етап адсорбції вірусів на клітині), а також обумовлюють антигенні та імуногенні властивості вірусу.

Вірусний геном представлений тільки одним типом нуклеїнової кислоти – ДНК або РНК. Усі вірусні геноми гаплоїдні, тобто містять тільки один набір генів, за винятком ретровірусів, що мають диплоїдний геном. Геном вірусів може включати в себе від 6 до кількох сотень генів. Форма генетичного матеріалу може бути надзвичайно різноманітною. Геном ДНК-вмісних вірусів представлений двонитковою ДНК, за винятком парвовірусів, у яких геном – одониткова ДНК. Двониткова ДНК може бути лінійною або кільцевою, як у папова- та гепаднавірусів. Двониткові ДНК деяких інших вірусів здатні приймати кільцеву форму тимчасово під час репродукції. ДНК багатьох вірусів мають свої специфічні особливості.

Геном РНК-вмісних вірусів може бути одно- і двонитковим, лінійним і кільцевим, фрагментованим і нефрагментованим. При цьому кількість фрагментів РНК-геному може коливатись у тих чи інших видів вірусів від 2–3 до 10–12. Одонитковий РНК притаманна полярність. Якщо РНК є інформаційною (іРНК) або матричною (мРНК), як у пікорна-, каліці-, астро-, тога-, флаві-, корона-, ретровірусів, то вона має позитивну полярність – РНК плюс-типу (РНК⁺).

Негативна полярність або РНК мінус-типу (РНК⁻) властива такому геному, нуклеотидні послідовності якого є комплементарними до мРНК, як у параміксо-, ортоміксо-, рабдо-, арена-, буньявірусів. Ці віруси мають РНК-залежну РНК-полімеразу (транскриптазу), і транскрипція з утворенням мРНК є першою зміною в зараженій клітині. Матрична РНК вірусів із позитивною полярністю має характерні структури: поліаденілові послідовності на 3'-кінці та "кеп" (від англ. cap- шапочка) на 5'-кінці (за

винятком пікорнавірусів та каліцівірусів, у яких замість шапочки – геномний білок VPg).

Білки вірусів можуть бути поділені на структурні, що входять до складу зрілої вірусної часточки, та неструктурні, які перебувають у зараженій клітині, але не є складовою частиною віріона. Неструктурні білки забезпечують репродукцію вірусів на її різних етапах. Структурні білки фор-

мують структуру віріонів. Їх кількість варіює від 2–3 до 100 і більше. Структурні білки поділяють на капсидні (що утворюють капсомери) та суперкапсидні (зазвичай їх представляють глікопротеїди). Неструктурні білки вивчені значно менше, до них відносять ферменти, що забезпечують транскрипцію та реплікацію вірусного геному, та білки-регулятори.

6.2.

РЕПРОДУКЦІЯ, СТАДІЇ, ТИПИ ВЗАЄМОДІЇ ВІРУСУ І КЛІТИНИ

Для взаємодії вірусів з клітинами характерна строга послідовність, стадійність процесів. Умовно виділяють *ранні стадії*, що пов'язані з доставкою вірусу до відповідних структур клітини та звільненням його геному від захисних оболонок, і *пізні стадії*, що супроводжуються експресією вірусного геному та синтезом вірусспецифічних біомолекул, збиранням вірусних компонентів у віріони та виходом їх з клітини.

Стадія адсорбції

Взаємодія вірусу з клітиною починається з процесу адсорбції вірусу, тобто прикріплення вірусних часток до поверхні клітини. Ця подія відбувається тільки при наявності у клітини відповідних структур – клітинних рецепторів, а у вірусу – структурних субстанцій, що впізнають клітинні рецептори та прикріплюються до них. Таке розпізнавання є високоспецифічним процесом, його здійснюють капсидні або суперкапсидні білки вірусів, які називаються прикріплювальними білками.

Клітинні рецептори, які використовує вірус, як правило, призначені для проведення в клітину життєво необхідних поживних речовин, гормонів, факторів росту і так далі. Вони завжди розташовані у певних заглибинах на поверхні клітин – у так званих покритих лунках, що вистелені з боку цитоплазми високомолекулярним білком клатрином і відіграють важливу роль у подальшому внутрішньоклітинному транспортуванні вірусу. Рецептори клітин можуть бути спільними для груп вірусів, що розрізняються за серологічними та іншими властивостями.

Прикріплювальні білки вірусів формують унікальні структури, такі як “антени” у аденовірусів, шипи та виступи різної довжини та діаметру у багатьох

складних вірусів із суперкапсидною оболонкою (ортоміксо-, параміксо-, рабдо-, тогавірусів та ін.).

Ділянки прикріплювальних білків вірусу, які здійснюють адсорбцію, є висококонсервативними структурами, навіть коли сам білок надзвичайно мінливий.

Високий консерватизм ділянок прикріплення вірусів пояснюється безумовною необхідністю їх проникнення в клітину за будь-яких обставин для здійснення подальших стадій репродукції та збереження себе як біологічного виду. Зміни у білках прикріплення супроводжуються змінами тропізму вірусів, тобто значними проблемами для їх життєдіяльності. Таким чином, адсорбція є високоспецифічним і визначальним процесом, що регламентує репродукцію вірусів.

Вірусний інфекційний процес можна блокувати шляхом руйнування рецепторів, додавання синтетичних пептидів, що конкурують з прикріплювальними білками вірусів або рецепторами клітин, нейтралізації рецепторів моноклональними антитілами тощо.

Стадія проникнення

Наступна стадія – проникнення вірусів у клітину – відбувається трьома альтернативними способами. Перший з них – прослизання вірусу крізь плазматичну мембрану клітини, що відбувається внаслідок змін просторової конфігурації капсидних білків вірусу після його адсорбції та збільшення проникності клітинної мембрани, до рецепторів якої прикріпився певний вірус. Цей спосіб можливий лише для просто побудованих вірусів без оболонки, наприклад, пікорнавірусів, і значною мірою гіпотетичний, тобто мало вивчений.

Другий – це проникнення вірусу в клітину за механізмом злиття зовнішньої оболонки вірусу та плазматичної мембрани клітини. Складні віруси мають суперкапсидну оболонку, одним з білків якої є білок злиття. Гідрофобні висококонсервативні послідовності амінокислот такого білка взаємодіють з ліпідами клітинної мембрани, спричинюючи їх злиття іззовні, внаслідок чого в цитоплазму клітини потрапляє субвіріонна структура з геномом (нуклеокапсид). Фізіологічно зрілі білки злиття з подібними амінокислотними послідовностями присутні у вірусів двох родин – параміксо- та ретровірусів.

Найбільш поширений і універсальний спосіб проникнення вірусів – рецепторний ендоцитоз. У цей спосіб вірус потрапляє в клітину так само, як і поживні речовини, деякі гормони, фактори росту та інші необхідні для життєдіяльності клітин продукти. Суть рецепторного ендоцитозу полягає в тому, що після прикріплення до специфічних рецепторів вірус втягується в клітину за допомогою клатрини та опиняється в ендоцитарній, так званій “покритій” (клатрином) вакуолі, яка потім зливається з іншою внутрішньоклітинною вакуолею, утворюючи рецептосому. Рецептосома – велика короткоживуча вакуоля, яка містить ліганд (у нашому випадку вірус), зв’язаний з рецепторами; звідси назва цієї вакуолі. В рецептосомі завдяки дії ферментів вірус звільняється від рецепторів клітини, а один з його поверхневих білків взаємодіє з ліпідами стінки вакуолі, зливаючи з нею суперкапсид. Результатом такого злиття є вихід внутрішнього субвіріонного компоненту в цитоплазму, тобто паралельно з процесом проникнення відбувається й роздягання – видалення ліпопротеїнової оболонки вірусу. Цьому сприяє кислий рН всередині рецептосоми (5,0–5,5).

Гідрофобні послідовності білків злиття майже однакові у багатьох вірусів, наприклад, ортоміксо-, параміксо-, рабдо- та ретровірусів.

Отже в сучасній концепції проникнення вірусу в клітину рецепторним ендоцитозом поєднуються дві альтернативні версії, що існували раніше, – піноцитоз та злиття мембран. Акт злиття для більшості вірусів потребує низьких значень рН, за умови яких білки злиття набувають потрібної конформації. Той самий механізм, який забезпечує злиття вірусних та клітинних мембран, обумовлює індукований вірусами гемоліз та злиття плазматичних мембран клітин, що розташовані одна біля другої, внаслідок чого формуються багатоядерні клітини – симпласти та синцитії.

Роздягання

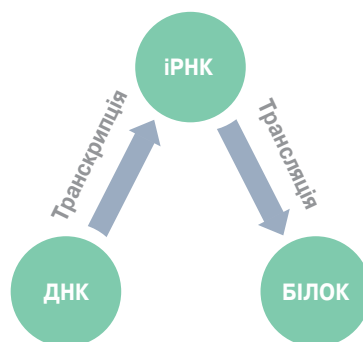
Наступна стадія – роздягання, як правило, є багатоступеневим процесом. Для набуття інфекційної активності вірусна частка має позбутися ліпопротеїнової оболонки та частини капсидних білків, тобто “роздягнутися”. Ефективність роздягання корелює з інфекційною активністю вірусу і забезпечує вивільнення геному вірусів для подальшої репродукції.

Механізм роздягання простих вірусів (наприклад, пікорнавірусів) пов’язаний з конформаційними змінами білків його капсиду, що призводить до втрати деяких з них. Кінцевими продуктами роздягання вірусів є їх серцевини, нуклеокапсиди або нуклеїнові кислоти. Але для деяких вірусів нуклеїнова кислота при цьому не є голою, вона пов’язана з внутрішнім вірусним білком. Так, продуктом роздягання аденовірусів, вірусу поліоми та SV40 є ДНК, що ковалентно з’єднана з одним з внутрішніх білків.

Наступні стадії взаємодії вірусу з клітиною спрямовані на синтез вірусних макромолекул (нуклеїнових кислот, ранніх і пізніх вірусних білків і ферментів). При цьому вірус повністю використовує синтетичні механізми клітини-хазяїна.

Стадія синтезу вірусних макромолекул

Транскрипція – це процес переписування геному за законами генетичного коду, який здійснює відповідний фермент: РНК-полімераза або транскриптаза. Тобто, під транскрипцією розуміють створення іРНК. Сама клітинна ДНК, яка є носієм генетичної інформації, не може безпосередньо програмувати синтез білків, для передачі такої інформації на рибосоми потрібна РНК-посередник. На цьому побудована центральна догма молекулярної біології. Останню визначають формулою:



Інформаційна РНК має певну структуру. Транскрибований на геномі комплементарний РНК-транскрипт

підлягає в подальшому модифікації (процесингу): на його 5'-кінець “навішується” послідовність із 10–15 нуклеотидів, які мають метильований гуанін, – так звана шапочка; до 3'-кінця додається поліаденомова послідовність з 50–200 аденілатів – хвіст; внаслідок сплайсингу видаляються послідовності, що не несуть інформацію про білок, – інтрони. Таким чином, результатом процесингу є створення зрілої іРНК.

Стратегія вірусного геному за відношенням до синтезу іРНК розрізняється у різних вірусів. Вона значною мірою визначається низкою вимог, які висуває вірусу клітина на етапі його транскрипції.

Так, у клітині взагалі (ні в ядрі, ні в цитоплазмі) немає ферментів для транскрипції вірусних РНК-геномів, клітина таким вірусам не може допомогти, і здійснення транскрипції становить проблему для РНК-вмісних вірусів.

Є вимоги і до ДНК-геномних вірусів. Клітина може транскрибувати їх ДНК тільки тоді, коли при проникненні вірусу їх геном потрапляє в ядро, де відбувається транскрипція геному самої клітини та розміщені транскриптази. У цитоплазмі немає ферментів для транскрипції. Виходячи з цього, клітинну транскриптазу (ДНК-залежну РНК-полімеразу) можуть використовувати такі ДНК-геномні віруси, як папова-, адено- та герпесвіруси. Всі інші ДНК- та РНК-геномні віруси повинні мати власну транскриптазу. Зокрема, поксвіруси, що репродукуються в цитоплазмі, мають вірус-специфічний фермент транскриптазу, яка є структурним білком цих вірусів.

Схематично стратегія геномів ДНК-вмісних вірусів має такий самий вигляд, як і центральна догма біології:



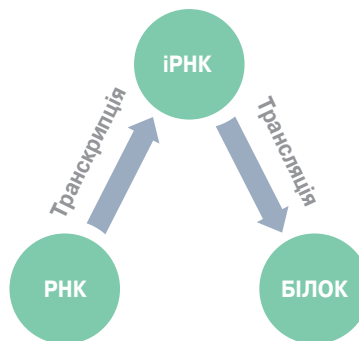
Як уже підкреслювалося, РНК-геномні віруси здійснюють процес транскрипції своїх геномів самостійно, без допомоги клітини. Є група РНК-вмісних

вірусів, геномна РНК яких сама виконує функцію інформаційної, передаючи генетичну інформацію про білки на рибосоми. Схематично таку передачу інформації можна визначити формулою:



За класифікацією Балтимора віруси з такою стратегією геному позначили як РНК⁺ (плюс-ниткові). До них належать пікорна-, каліці-, тога-, флаві-, коронавіруси. У цих вірусів немає потреби у стадії транскрипції геному.

Між тим є РНК-вмісні віруси, геном яких не може виконувати функцію іРНК. У зараженій клітині під час стадії транскрипції синтезується комплементарна вірусному геному РНК, яка і є інформаційною. Передача генетичної інформації на рибосоми у таких вірусів здійснюється за формулою:



До вірусів з подібною транскрипцією геному належать дві наступні групи збудників інфекційних захворювань людини:

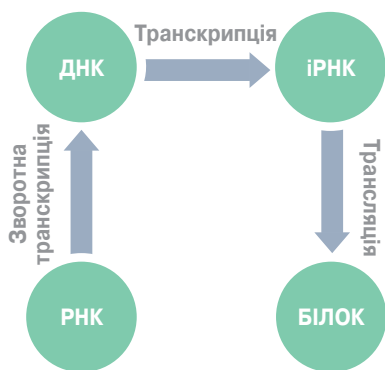
1. Віруси, геном яких представлений одонитковою РНК: ортоміксо-, параміксо-, рабдо-, буньявіруси. Оскільки геномна РНК у них є “мінус-ниткою”, ця група вірусів була позначена як РНК⁻ (мінус) віруси.
2. Віруси, геном яких представлений двонитковою РНК (реовіруси).

Транскрипцію геному РНК-вмісних вірусів здійснює вірусспецифічний фермент РНК-залежна РНК-полімераза (вірусна транскриптаза), що присутня у складі віріона та проникає в клітину, не видаляючись при роздяганні. Тобто у цих вірусів транскрип-

ція відбувається не на матриці голої РНК, а у складі нуклеокапсидів або серцевин. Пов'язані з геномом капсидні білки, які є білками транскриптивно-реплікативного комплексу, забезпечують транскрипцію геному, правильну конформацію нитки РНК, захист її від клітинних протеаз, зв'язок окремих фрагментів геному один з одним (у вірусів із фрагментованим геномом), регуляцію транскрипції тощо. Синтезовані віруссpezifічні іРНК виходять з транскриптивних комплексів і транспортуються до рибосом.

У деяких РНК-геномних вірусів процес транскрипції відбувається за участю і клітинних транскриптаз. Так, вірус грипу має власну транскриптазу, але вона не здатна ні ініціювати синтез іРНК, ні модифікувати РНК-транскрипт (приєднати до 5'-кінця метильовані шапочки – ке́пи). Це здійснюється при кооперації віріонних та клітинних РНК-транскриптаз. Зрозуміло, що такий складний процес транскрипції іРНК вірусу грипу може відбуватися тільки в ядрі клітини, де присутні клітинні транскриптази.

Насамкінець, серед РНК-геномних вірусів є родина ретровірусів, які мають унікальний спосіб передачі генетичної інформації. Завдяки наявності у складі віріонів ретровірусів унікального віруссpezifічного ферменту зворотної транскриптази (ревертази), геномна РНК переписується нею у ДНК-копію, яка інтегрується з хазяйською, клітинною ДНК, перетворюючись у групу клітинних генів. У подальшому вірусні гени транскрибуються клітинною транскриптазою, і шлях передачі генетичної інформації на рибосоми в цьому випадку здійснюється за такою формулою:



Оскільки іРНК ретровірусів є гомологічною геномній, а не комплементарною їй, ретровіруси відносяться до “плюс-ниткових” вірусів.

Саме на рівні транскрипції здійснюється регуляція експресії вірусних геномів. Транскрипція жорстко контролюється віруссpezifічними та клітинними механізмами.

У ДНК-вмісних вірусів іРНК синтезуються у певній послідовності: спочатку вибірково транскрибуються гени з інформацією, як правило, про неструктурні білки-ферменти, які регулюють експресію геному, зокрема здійснюють реплікацію геному, потім транскрибуються гени для ранніх білків і білків іншого порядку, а в останню чергу – гени для пізніх, тобто структурних білків.

Синтез іРНК на вірусних геномних матрицях, що здійснюється віруссpezifічними транскриптазами, є первинною транскрипцією, на відміну від вторинної транскрипції, яка відбувається на пізніших стадіях інфекційного процесу на знову синтезованих, дочірніх матрицях за допомогою синтезованої у клітині віруссpezifічної транскриптази. Більша частина іРНК в інфікованій клітині є продуктами вторинної транскрипції. При вторинній, або пізній транскрипції у багатьох вірусів зчитується весь геном, але з переважанням транскрипції пізніх генів. Така регуляція транскрипції отримала назву каскадної. Вона притаманна багатьом ДНК-вмісним вірусам (адено-, покс-, паповавірусам).

Певна роль в регуляції експресії вірусних генів належить сплайсингу іРНК. Сплайсинг – найважливіший механізм регуляції експресії ядерних ДНК-вмісних вірусів, РНК-транскрипт яких може мати дві і більше ділянок сплайсингу. Сплайсинг характерний і для РНК-геномних вірусів. Відбувається він різними альтернативними шляхами, внаслідок чого формуються різні види іРНК.

Трансляція – це процес синтезу білків, який відбувається в цитоплазмі клітини. Оскільки вірус взагалі не має власного білоксинтезуючого апарату, синтез віруссpezifічних білків здійснюють хазяйські рибосоми.

Процес трансляції складається з трьох складових: ініціації, елонгації та термінації.

Основою ініціації трансляції є розпізнавання рибосомою іРНК та зв'язування з її певними ділянками. Рибосома розпізнає кап-структуру на 5'-кінці іРНК та рухається вздовж до її 3'-кінця, де розташований кодон ініціації трансляції.

Елонгація трансляції – це подовження поліпептидного ланцюга шляхом приєднання нових амінокислот. іРНК працює на кількох рибосомах, кожна з яких синтезує однаковий поліпептидний ланцюг.

Рибосоми, що пов'язані однією іРНК, називаються полірибосомою або полісомою. Їх може бути біля 20, рідко більше.

Віруспецифічні полісоми можуть бути як вільними, так і зв'язаними з мембранами ендоплазматичного ретикулуму. Вірусні глікопротеїни завжди синтезуються на полісомах, зв'язаних з мембранами. Внутрішні білки синтезуються на вільних полісомах.

Термінація трансляції, тобто її закінчення, відбувається в момент, коли рибосома доходить до термінуючого кодону в складі іРНК, при цьому поліпептидний ланцюг звільняється з полісоми. Найчастіше трансляція відбувається для всіх генів зразу з утворенням великого білка-попередника, для якого є безумовно необхідним послідовний процесинг, або нарізання на зрілі білки.

Післятрансляційне нарізання їх здійснюють віруспецифічні протеази та клітинні протеолітичні ферменти, причому, як правило, внутрішні білки нарізаються вірусною протеазою, поверхневі – клітинною.

Процес протеолітичного нарізання білків є таким, на який можна впливати, здійсненню якого можна зашкодити антипротеазними препаратами. Останні широко і з успіхом використовуються, наприклад, для лікування ВІЛ-інфекції інгібіторами протеази ВІЛ (ІП).

Окрім нарізання, віруспецифічні білки зазнають і інших післятрансляційних модифікацій – глікозилювання, фосфорилювання, ацетилювання, метилювання, утворення дисульфідних зв'язків і таке інше. Після таких модифікацій зрілі білки не ідентичні їх синтезованим попередникам.

Реплікація – синтез молекул нуклеїнової кислоти, що є точною копією віріонної, геномної, тобто синтез дочірніх геномів. Механізм реплікації у різних вірусів неоднаковий. У ДНК-геномних вірусів, як і у клітин, реплікація відбувається на розплетених ділянках ДНК одночасно на обох нитках від 5'-до 3'-кінця. Так само як і при реплікації клітинних ДНК, реплікація вірусних ДНК починається з синтезу на ДНК-матриці ініціаторів процесу – коротких ділянок РНК (затравок, або праймерів), які потім швидко видаляються з нарощуваної нитки ДНК. Позаяк дві нитки ДНК мають протилежну полярність 5'-3' та 3'-5', а реплікаційна вилка рухається в одному напрямку, то синтез однієї з ниток іде у зворотному напрямку у вигляді окремих коротких фрагментів (фрагментів Оказаки), які потім зшива-

ються лігазою у зростаючий ланцюг ДНК. Реплікація ДНК здійснюється ДНК-полімеразами.

Реплікацію вірусних РНК може здійснювати тільки віруспецифічна полімераза. Реплікація починається із синтезу комплементарної геному молекули РНК з протилежною полярністю – антигеному, тобто повнорозмірної дзеркальної копії вірусного геному. Антигеном стає матрицею для створення копій геному. На одній матриці функціонують кілька молекул полімерази (реплікази), які будують нові нитки РНК, і утворена структура називається реплікативним комплексом. Він складається з геному, реплікази та зв'язаних з матрицею синтезованих ланцюжків нуклеїнової кислоти. Останні одразу після свого синтезу асоціюються з вірусними білками, тому в реплікативних комплексах виявляють білкові антигени. В процесі реплікації спочатку виникають так звані реплікативні попередники – частково д্বониткові структури з одонитковими "хвостами".

Утворення реплікативних комплексів притаманне і РНК-, і ДНК-вмісним вірусам.

У реплікативних комплексах поряд із синтезом геномних молекул відбувається і транскрипція, і збирання нуклеокапсидів та серцевин тощо, а при деяких інфекціях – і вірусних часток.

В цілому, механізм репродукції (реплікації) вірусів унікальний: окремо, роздільно синтезуються вірусні біомолекули з наступним їх збиранням у дозрілі віріони. Такий спосіб репродукції одержав назву диз'юнктивного (роздільного).

Стадія реплікації вірусів умовно поділяє віруси на ядерні та цитоплазматичні. Віруси, реплікація яких відбувається в ядрі, відносять до ядерних. Це ДНК-геномні адено-, герпес-, папова-, парвовіруси. Віруси, геном яких реплікується у цитоплазмі, називають цитоплазматичними. Це ДНК-геномні поксвіруси і більшість РНК-геномних вірусів, за винятком ортоміксо- і ретровірусів.

Складання віріонів і вихід вірусу з клітини

При диз'юнктивному способі репродукції формування вірусних часток можливе тільки за умови, що при достатній концентрації віруспецифічних компонентів вони мають здатність розпізнавати один одного та самостійно поєднуватись між собою, тобто віруспецифічні компоненти самозбираються.

Блок-нуклеїнове розпізнавання визначається унікальною послідовністю нуклеотидів у невеликій ділянці геному, що не кодує білків. Із приєднання до неї одного з капсидних білків починається про-

цес збирання віріонів. Білок-білкове розпізнавання відбувається внаслідок утворення гідрофобних, сольових, водневих зв'язків та певної відповідності взаємодіючих білків. І перше, і друге лежить в основі самозбирання.

Структурні білки простих вірусів здатні до самозбирання з утворенням субодиниць, які взаємодіють одна з одною, утворюючи прокапсиди. У “пусті” прокапсиди вбудовуються вірусні нуклеїнові кислоти, що призводить до остаточного формування структури капсиду і віріона взагалі. Є інша думка про формування віріонів простих вірусів: вважають, що капсидні субодиниці нашаровуються на нуклеїнову кислоту, остаточно модифікуються та формують вірусні частки.

У складних вірусів процес збирання є багатоступеневим: спочатку формуються нуклеокапсид і серцевина, з якими потім взаємодіють білки зовнішніх оболонок.

Оболонкові віруси збираються на клітинних мембранах: збирання ядерних вірусів відбувається за участю ядерних мембран, збирання цитоплазматичних вірусів – за участю мембран ендоплазматичної сітки або плазматичної мембрани, куди незалежно один від одного “прибувають” усі вірус-специфічні компоненти.

Першими до місць збирання вірусних часток “прибувають” суперкапсидні білки – глікопротеїни, бо синтезуються вони полісомами, зв'язаними з мембранами, та через ендосоми комплексу Гольджі транспортуються на зовнішню поверхню плазматичних мембран або залишаються у складі мембран ендосом.

Нуклеокапсиди (серцевини) можуть розпізнати модифіковані оболонковими білками ділянки плазматичної мембрани або шляхом взаємодії з молекулою глікопротеїну, що пронизує мембрану, або завдяки наявності спеціального гідрофобного матричного білка, який є білком із функцією подвійного розпізнавання та медіатором збирання складних вірусів. Матричний білок одразу після синтезу вбудовується у плазматичну мембрану клітини з внутрішнього, цитоплазматичного боку ліпідного бішару в тій її ділянці, яка вже модифікована оболонковими білками. Це є сигналом для подальшого транспортування сюди нуклеокапсидів та збирання вірусних часток.

Синтез матричного білка у клітинах різного походження значно варіює, і у зв'язку з його лімітуючою роллю в збиранні вірусної частки він є тим критичним фактором, що визначає тип інфекції. Коли заражені клітини є пермісивними, тобто здат-

ними до синтезу всіх вірусних білків у повній мірі, в тому числі і матричного білка, формується продуктивна інфекція.

Низька продукція матричного білка, коли інфекційного потомства немає або воно нечисленне, призводить до виникнення абортівної інфекції.

Більшість складних вірусів набувають оболонку шляхом брунькування через плазматичну мембрану клітини або мембрану цитоплазматичних вакуоль, при цьому внаслідок випинання модифікованих ділянок мембран з'являється брунька, яка росте і поступово відокремлюється від клітини, формуючи вірусну частку. Такий спосіб виходу вірусної частки називають брунькуванням. Воно може відбуватися і в середину цитоплазматичних вакуоль (що має місце, наприклад, у арена-, тога- та буньявірусів), з наступним екзоцитозом. Під час брунькування складний вірус набуває ліпопротеїнову оболонку, яка є дериватом мембран клітини-хазяїна і за складом ліпідів майже ідентична до неї. Винятком є покс- та гепатнавіруси, що не брунькуються і набувають ліпопротеїнову оболонку в інший спосіб.

Вихід вірусів із клітин здійснюється двома шляхами: вже описаним брунькуванням і шляхом “вибуху”, при якому прості безоболонкові віруси виходять у позаклітинний простір після деструкції клітини.

Час репродукції і типи взаємодії

Повний цикл репродукції вірусів різний за часом. У вірусів грипу А репродукція продовжується 6–8 годин, а врожай вірусу становить 10^3 – 10^4 віріонів, у аденовірусів зрілі дочірні віріони з'являються між 14 і 24 годинами, у вірусів вісповакцини повний цикл репродукції закінчується через 6 годин, у більшості пікорнавірусів займає 4–5 годин.

Тип взаємодії вірусу з клітиною, в процесі якого з'являються дозрілі віріони, одержав назву продуктивного.

Разом з тим, відомий абортівний тип взаємодії вірусу з клітиною, при якому утворення дозрілих віріонів не відбувається, процес репродукції переривається на певному етапі. Це призводить до формування так званих дефектних вірусних часточок.

Достатньо поширеним є інтегративний тип взаємодії, коли вірус інтегрує, вбудовує свій геном у геном клітини-хазяїна і тривалий час реплікується разом з останнім. Такий механізм є основою персистенції (латенції) – тривалого проживання вірусів у клітинах, а також складних процесів вірусного онкогенезу.

Культивування вірусів, патогенних для людини і тварин, проводять з метою лабораторної діагностики вірусних інфекцій, для вивчення особливостей пато- та імуногенезу захворювання, а також для отримання діагностичних, лікувальних препаратів та вакцин.

Віруси культивують у лабораторних тваринах, в ембріонах птахів та культурах клітин.

6.3.1. КУЛЬТИВУВАННЯ В ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИНАХ

Лабораторні тварини у вірусологічній практиці використовуються для виділення та ідентифікації виділеного вірусу з клінічного або секційного матеріалу. Для виділення вірусів придатні лише ті тварини, у яких зараження призводить до чітких клінічних проявів інфекції, патоморфологічних змін в органах і тканинах або до загибелі тварин. Для цього використовують різні породи (генетичні лінії) мишей, морських свинок, хом'ячків, кролів, щурів, рідко – мавп. Найбільш сприйнятливими до багатьох вірусів є дорослі білі миші. Особливою вірусологічною моделлю для виділення вірусів є ново-

народжені тварини, найчастіше – білі миші-сисунці (рис. 6.3).

Існують різні способи введення клінічного матеріалу лабораторним тваринам, великою мірою це визначається тропізмом вірусу. Так, культивування та виділення нейротропних вірусів найефективніше при зараженні тварин у мозок. Віруси-збудники гострих респіраторних інфекцій виділяють на тваринах після інтраназального введення матеріалу. Для вірусологічних досліджень широко використовують підшкірне, внутрішньом'язове, внутрішньовенне, внутрішньочеревне введення клінічного матеріалу лабораторним тваринам. Іноді застосовують зараження на рогівку або у камери ока. Як правило, через певний визначений час після зараження у тварин виявляють відповідні клінічні ознаки вірусного захворювання (табл. 6.1). При загибелі тварин роблять розтин із наступним патологоанатомічним і патогістологічним дослідженнями. Сучасні методи дозволяють використовувати суспензії окремих органів і тканин, що містять вірус, з наступною індикацією вірусних антигенів або вірусної нуклеїнової кислоти в РГА, ІФА, ПЛР. Іноколи при безсимптомній інфекції єдиним методом її підтвердження є виявлення у тварин специфічних антитіл.

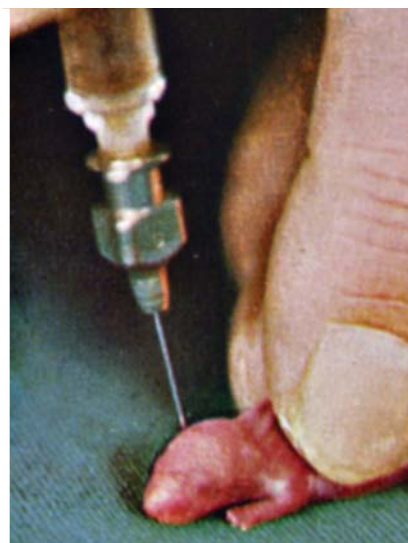
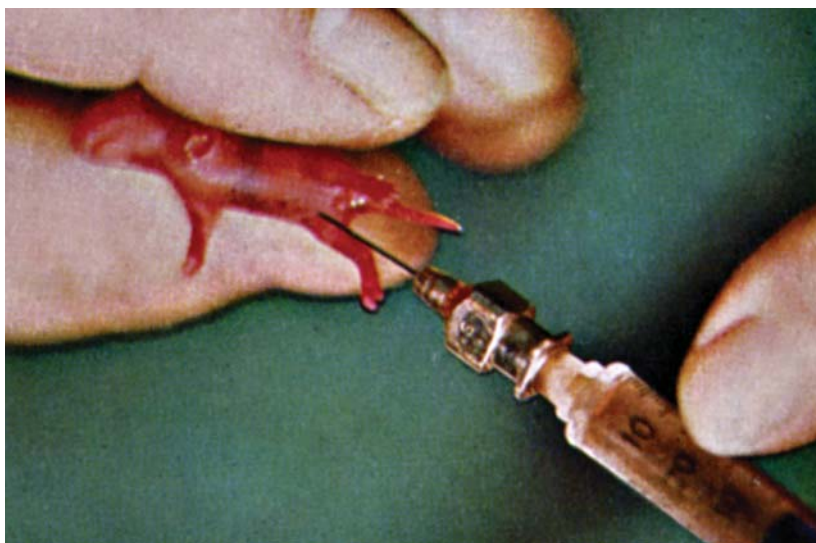


Рис. 6.3. Інфікування новонароджених мишей.

Таблиця 6.1. Культивування вірусів на лабораторних тваринах

Вірус	Матеріал для зараження	Лабораторні тварини	Спосіб зараження	Ознаки інфекції
Коксакі А	Клінічний матеріал: Змиви з носової частини глотки, СМР, суспензія фекалій, Секційний матеріал: фрагменти ЦНС, вміст кишок	Новонароджені білі миші	У мозок, під шкіру, внутрішньо-черевне	Мляві паралічі кінцівок, загибель; Генералізована міопатія
Коксакі В	Клінічний матеріал: Змиви з носової частини глотки, СМР, суспензія фекалій, Секційний матеріал: фрагменти ЦНС, вміст кишок	Новонароджені білі миші	У мозок, під шкіру, внутрішньо-черевне	Спастичні паралічі кінцівок, ураження ЦНС, підшлункової залози, печінки, серця, загибель.
Сказу	Секційний матеріал: фрагменти ЦНС	Білі миші (сисунці та дорослі)	У мозок	Тремор м'язів, дискоординація рухів, паралічі, судоми, загибель. У тканинах мозку тільця Бабеша – Негрі
Кліщового енцефаліту	Секційний матеріал: фрагменти ЦНС. Суспензія інфікованих кліщів.	Новонароджені білі миші	У мозок	Ураження ЦНС, параліч, загибель.
Герпесу простого	Клінічний матеріал: змиви з носової частини глотки, СМР	Білі миші-сисунці Кролі	У мозок, внутрішньо-черевне. На скарифіковану рогівку	Слабкість, атаксія, тремор, судоми, загибель. Кератокон'юнктивіт у кролів

Проте не для всіх вірусів існують адекватні моделі на лабораторних тваринах. Дуже часто застосування лабораторних тварин обмежене багатьма причинами, в тому числі складністю догляду та роботи з тваринами, значними економічними затратами та етичними застереженнями.

6.3.2. КУЛЬТИВУВАННЯ В КУРЯЧИХ ЕМБРІОНАХ

Цей метод використовується з 1931 року. Крім курячих, інколи застосовують ембріони японських перепілок та качок. Перевагами курячих ембріонів перед лабораторними тваринами стали їх доступність, дешевизна, відсутність етичних перепон та простота і зручність у роботі. Основним обмеженням щодо використання курячих ембріонів у вірусологічній практиці є відносно вузький спектр їх чутливості до вірусів, патогенних для людини. Застосовують курячі ембріони віком від 5 до 12–14

днів. При цьому вік ембріонів, спосіб їх зараження і терміни отримання вірусмісного матеріалу зумовлюються біологічними особливостями культивованих вірусів та їх тропізмом (табл. 6.2).

Для одержання курячих ембріонів запліднені яйця певного виду витримують у термостаті при температурі 37 °C і 60–70 % відносної вологості, що підтримується наявністю у термостаті лотків з водою. Щоб ембріональні оболонки не злипались, ембріони кілька разів на день перевертають вручну. Перед зараженням курячих ембріонів їх овоскопують (проглядають у спеціальному приладі) для визначення життєздатності. Ознаками живого ембріона є добре виражений судинний малюнок, наявність рухів самого ембріона, пульсація судин. Під час овоскопії визначають і позначають на шкарлупі місце розташування ембріона ("темне око" ембріона) та роблять інші позначки, необхідні для зараження обраним методом. Існує кілька способів зараження курячого ембріона: у порожнину амніона й алантоїса, на хоріоалантоїсну оболонку (ХАО) та у

Таблиця 6.2. Умови культивування деяких вірусів у курячих ембріонах

Вірус	Матеріал для зараження	Вік курячого ембріона	Спосіб зараження
Грипу А,В,С	Змиви з носової частини глотки	10–11 днів	У порожнину алантоїса та амніона
Віспи натуральної та вісповакцини	Вміст везикул, пустул, змиви з носової частини глотки	12–14 днів	На хоріоалантоїсну оболонку
Паротиту	Слина, СМР	7–8 днів	У порожнину амніона
Герпесу простого	Змиви з носової частини глотки, з кон'юнктиви, вміст везикул	12 днів	На хоріоалантоїсну оболонку
Венесуельського енцефаломієліту коней	Кров, СМР	5–6 днів	У жовтковий мішок
Західного та східного енцефаломієліту коней	Кров, СМР	9–11 днів	У порожнину амніона

жовтковий мішок (рис. 6.4). Роботу з курячими ембріонами проводять у стерильних умовах, стерильними інструментами. Об'єм досліджуваного матеріалу, що вводиться в ембріон, не перевищує 0,2 мл. Для виділення вірусу з одного клінічного зразка використовують не менше 4 курячих ембріонів.

Після зараження курячих ембріонів у будь-який спосіб їх поміщають у термостат для інкубації. Температура і тривалість інкубації залежать від біологічних властивостей вірусу, який виділяють. Після закінчення інкубації ембріони охолоджують та у стерильних умовах роблять їх розтин. Відповідно

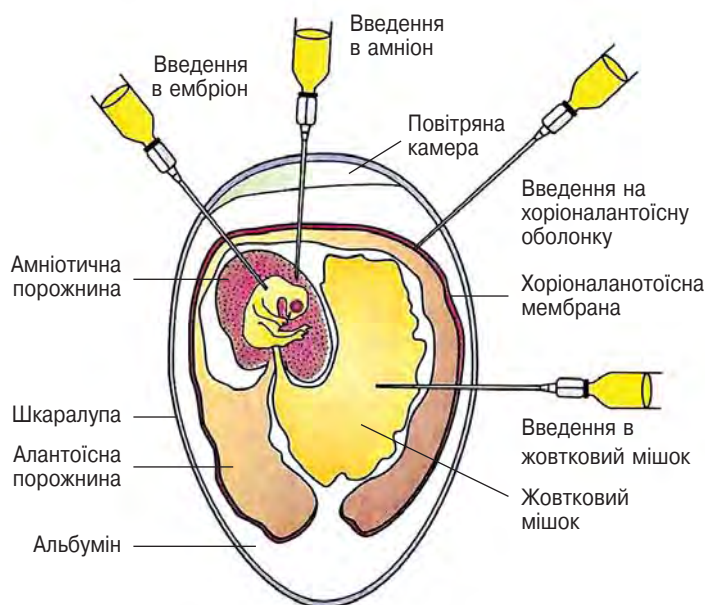


Рис. 6.4. Способи інфікування курячих ембріонів.

відбирають алантоїсну чи амніотичну рідину, або відшаровують ХАО. Жовткову оболонку розрізають і звільняють від жовтка, а потім промивають ізотонічним розчином натрію хлориду. Індикацію вірусів в амніотичній та алантоїсній рідині здійснюють в реакції гемаглютинації (РГА).

Суть РГА полягає в наступному. На поверхні деяких вірусів можуть знаходитися білки – гемаглютиніни, що здатні зв'язуватись з рецепторами еритроцитів певних видів тварин. При додаванні такого вірусу до зависі еритроцитів, вірус відіграє роль “клею” – специфічного ліганду, що єднає еритроцити між собою.

РГА здійснюють у спеціальних пластикових планшетах з лункоподібними заглибленнями. При склеюванні еритроцитів за рахунок вірусних гемаглютинінів вони осідають на дно лунки у вигляді парасольки, в разі відсутності гемаглютинації – осад еритроцитів щільний, у вигляді гудзика (рис. 6.5).

На ХАО виявляють вірусспецифічні ушкодження – бляшки або віспини (рис. 6.6). Виявити вірусні антигени чи нуклеїнові кислоти можна і спеціальними методами.

6.3.3. КУЛЬТИВУВАННЯ В КУЛЬТУРАХ КЛІТИН

Метод культур клітин був розроблений Дж. Ендерсом і співавторами в середині ХХ сторіччя. Під культурою клітин розуміють технологію вирощування клітин, взятих з різних органів і тканин людини або тварин в умовах *in vitro*. При культивуванні вірусів цей метод має значні переваги над методами культивування в організмі лабораторних тварин або в ембріонах птахів. Серед умов, які необхідно дотримувати для успішного вирощування клітин, найважливішими є: 1) дотримання правил асептики в роботі з клітинами; 2) використання для культивування клітин спеціального посуду з нейтрального скла або реакторів для отримання біотехнологічної продукції; 3) вирощування клітин у спеціальному живильному середовищі з додаванням антибіотиків та при температурі 36–38 °С.

Залежно від технології приготування культури клітин умовно діляться на первинні (або первинно-трипсинізовані), перещеплювані або стабільні, диплоїдні штами та органні культури.

Первинні культури отримують із ембріональних, нормальних, інколи пухлинних тканин людини чи тварин шляхом їх ферментативної дезінтеграції (наприклад, за рахунок трипсину). Ці культури можуть зазнавати до 10 поділів в умовах *in vitro*.

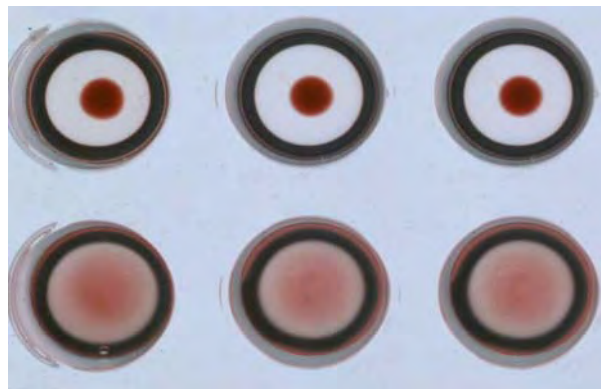


Рис. 6.5. Реакція гемаглютинації. **Вгорі** – відсутність гемаглютинації, **знизу** – склеювання еритроцитів.

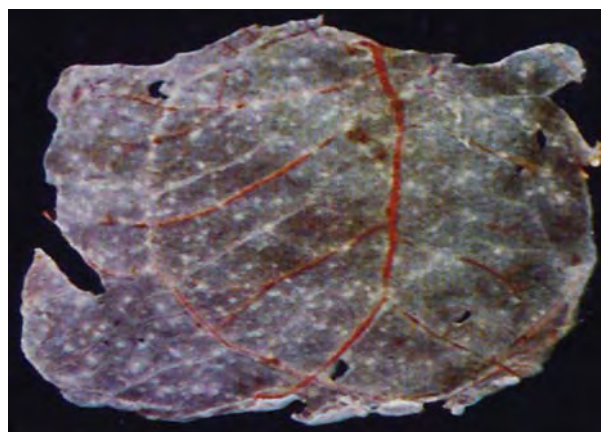


Рис. 6.6. Бляшки, викликані вірусом герпесу на хоріоалантоїсній оболонці.

Вони високочутливі до багатьох вірусів, непухлинні культури онкогенно безпечні, їх можна одержувати у великій кількості. Вадою таких культур клітин є можливість контамінації латентними вірусами та мікоплазмами.

Перещеплювані культури клітин – це клітини одного типу, здатні до необмеженого інтенсивного розмноження в умовах *in vitro*. Перещеплювані культури клітин отримують переважно із злоякісних пухлин або з нормальних тканин людини або тварини, які мають змінений каріотип. Перещеплювані культури мають певні переваги по відношенню до первинних культур, а саме: здатність необмежено тривало культивуватися, швидко розмножуватися і добре зберігатися в умовах глибокого заморожування. Все це надає можливість підтримувати стандартні лінії перещеплюваних культур у спеці-

альних банках клітинних культур десятки років і постачати їх в різні лабораторії світу.

Диплоїдні клітини – це клітини одного типу, здатні витримувати в умовах *in vitro* до 100 поділів (найчастіше 40–50), зберігаючи при цьому нормальний, диплоїдний набір хромосом. Диплоїдною називається морфологічно однорідна популяція клітин, стабілізована у процесі культивування *in vitro*, яка здатна перещеплюватись, але має обмежений термін життя. Вона зберігає у процесі культивування каріотип, властивий тканині, з якої отримана, вільна від контамінантів і не виявляє ознак онкогенності. Диплоїдні культури клітин широко використовуються у наукових вірусологічних лабораторіях, для підтримування еталонних штамів вірусів, а також для виробництва вакцин.

Органні культури – цілі шматочки органів, що зберігають морфофункціональні ознаки цих органів поза організмом в умовах *in vitro*. Застосовуються дуже обмежено. Методика вирощування органних культур складніша, ніж інших типів клітин. Найчастіше застосовують вирощування на поверхні згустків плазми, густого агарового покриття, або у рідкому поживному середовищі на спеціальних твердих каркасах чи на міліпорових фільтрах (методи “плат-

форми” або “плота”), як правило, у термостатах з регульованою подачею CO₂. Підтримуються органі культури тільки у спеціалізованих лабораторіях.

Простота культивування, швидкість відтворення результатів, наочність змін, що виникають при репродукції вірусів, вигідно вирізняють цю біологічну систему від інших. Із появою методу культури клітин лабораторна діагностика вірусних інфекцій за своєю ефективністю піднялася на новий, якісно вищий щабель. Наявність банків клітинних культур, антибіотиків, штучних живильних середовищ та розчинів, їх промислове виробництво створюють оптимальні умови для практичного використання культури клітин різного походження. У сучасній практичній вірусологічній лабораторії достатньо мати лише кілька ліній клітин, що характеризувалися б високою чутливістю до найбільш поширених вірусів і невибагливістю до умов культивування. Як правило, до цього обмеженого числа клітинних культур входять клітини епітеліального походження або фібробластоподібні лінії. Із епітеліальних клітинних культур найчастіше застосовують первинно-трипсинізовані культури нирок мавпи, поросят, ембріонів різних тварин тощо. Із перещеплюваних культур клітин використовують HEp-2, HeLa, VeRo, MDCK, Rh та деякі інші (рис. 6.7).

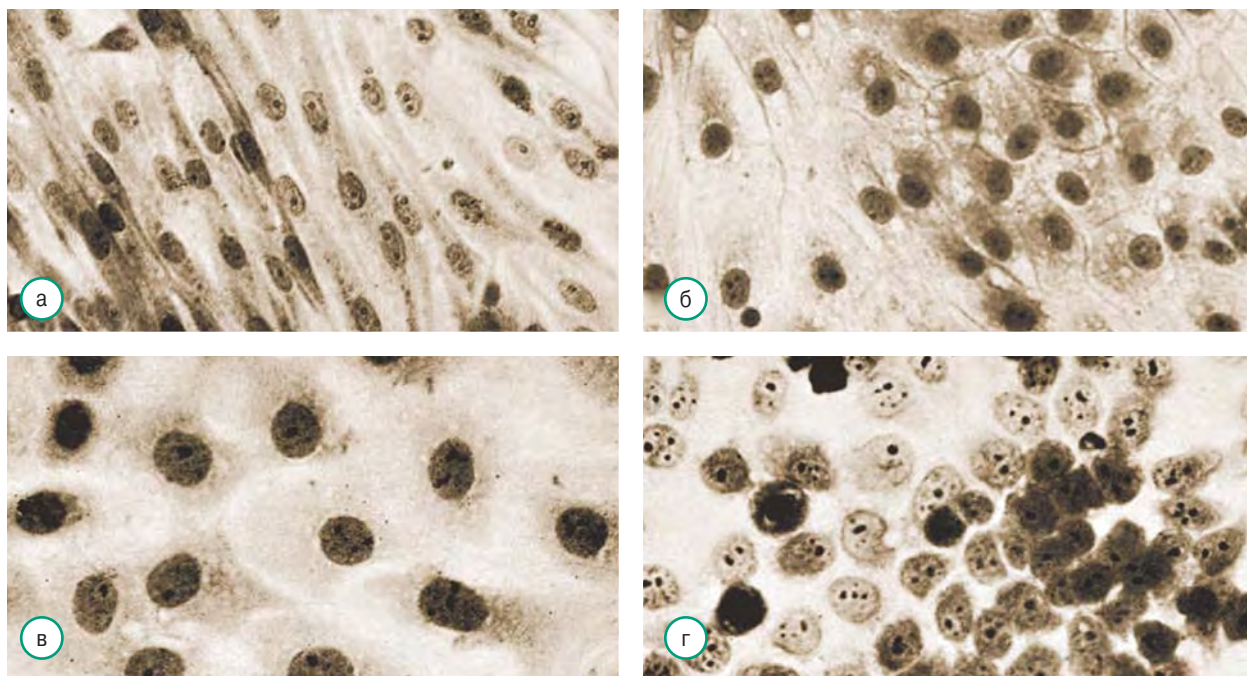


Рис. 6.7. Різні види культур клітин.

а – з нирок макаки резус; *б* – з нирок ембріона свині (RES); *в* – з нирок ембріона людини; *г* – пухлинні клітини HeLa.

Повна деструкція (поліовіруси)

Часткова деструкція:

- Симпластоутворення (РС-вірус)
- Гроноутворення (аденовіруси)
- Вогнищева деструкція моношару (вірус грипу)

Трансформація клітин (онковіруси)



Рис. 6.8. Різні типи ЦПД

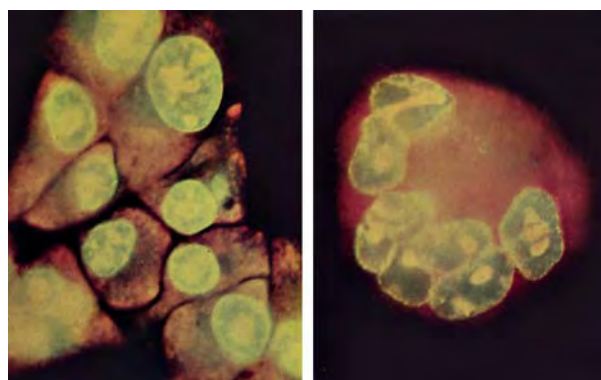


Рис. 6.9. Симпластоутворення

Лабораторну діагностику вірусних інфекцій з використанням методу культури клітин проводять у два етапи. На першому етапі здійснюють зараження культури клітин клінічним (секційним) матеріалом та виділення вірусу, а на другому – ідентифікацію виділеного вірусу. Про наявність вірусу в культурі клітин свідчать: цитопатична дія вірусу (ЦПД); бляшкоутворення, формування внутрішньоклітинних специфічних включень, реакції гемаглютинації та гемадсорбції, кольорова проба. Індикацію (виявлення) вірусу в культурі клітин можна здійснювати і такими сучасними методами, як РІФ, ІФА, ПЛР. Найчастіше у щоденній практиці вірусологічної лабораторії про наявність вірусу на першому етапі дослідження судять за спричиненою ним цитопатичною дією на моношар клітин, вирощених у пробірках, або флаконах, або у спеціальному пластиковому посуді для клітин.

ЦПД можна класифікувати на 2 групи: повна і часткова дегенерація інфікованої культури клітин (рис. 6.8). При повній дегенерації (наприклад, під дією пікорнавірусів) спостерігається зморщування, пікноз більшості клітин моношару, що утворений на склі, масове злизування інфікованих клітин зі скла.

При частковій дегенерації можуть розрізняють три основних типи ЦПД:

1. симпластоутворення (рис. 6.9) – злиття клітин між собою (наприклад, під впливом параміксовірусів та герпесвірусів);
2. гроноутворення – округлення клітин з частковим їх злиттям (наприклад, при аденовірусній інфекції);

3. вогнищевий тип деструкції моношару, з наявністю ділянок ушкоджених і злущених клітин (наприклад, під дією окремих штамів вірусів герпесу та віспи).

Для онкогенних вірусів можливий проліферативний тип ЦПД, при якому спостерігається надмірний ріст клітин моношару та їх багатощарове нарощування.

Надзвичайно характерним для багатьох вірусів є формування внутрішньоклітинних включень: внутрішньоядерних або цитоплазматичних. Динаміка їх формування, форма, розміри, кількість, субклітинна організація, наявність у них віруссpezifічних білків та нуклеїнової кислоти мають важливе діагностичне значення, оскільки відрізняються у вірусів різних таксономічних груп. Включення можна виявити у забарвлених або оброблених флюорохромами препаратах (рис. 6.10).

Феномен гемадсорбції полягає в адсорбції (прикріпленні) еритроцитів до поверхні модифікованої глікопротеїнами вірусів клітинної оболонки. Віруси складної будови, що мають гемаглютинуючі властивості, як правило, здатні до феномену гемадсорбції. Гемадсорбція застосовується у вірусологічній практиці тоді, коли ЦПД вірусів недостатньо чітке. Так наприклад, у разі виділення з клінічного матеріалу вірусів парагрипу 1, 3 і 4 типів у первинній культурі клітин нирок мавп ЦПД майже відсутня. У той же час клітини, інфіковані парагрипозними вірусами, адсорбують на своїй поверхні еритроцити морської свинки. І ця властивість є надійнішим індикатором наявності вірусу, ніж ЦПД (рис. 6.11).

Бляшкоутворення – здатність вірусів у присутності поживного покриття різного складу до локального розмноження у клітинній культурі з

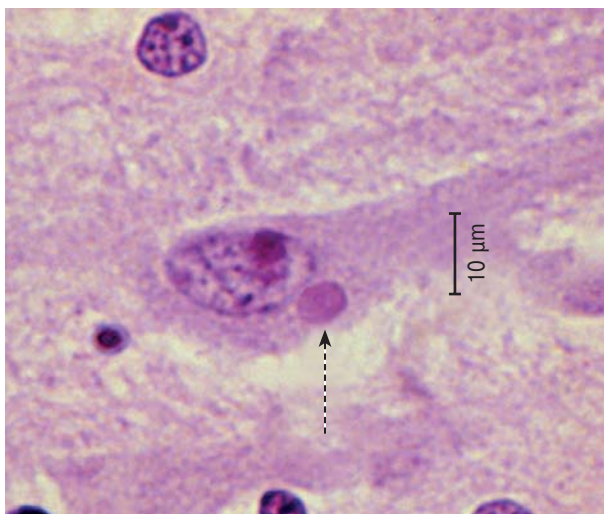


Рис. 6.10. Тільця Гварнієрі

наступним руйнуванням сусідніх клітин і формуванням у моношарі дефектів – вірусних бляшок. Кожна бляшка формується як результат розмноження однієї вірусної часточки та відповідає одній бляшкоутворюючій одиниці (БУО) інфекційної активності вірусу (рис. 6.12).

Кольорова проба (або метаболічна проба) відображає метаболічні зміни клітин у процесі репродукції в них вірусів, що впливає на показники рН середовища (реєструється за зміною кольору індикатора в культуральному середовищі). При репродукції вірусів нормальний метаболізм у клі-



Рис. 6.12. Бляшкоутворення під бентонітовим покриттям

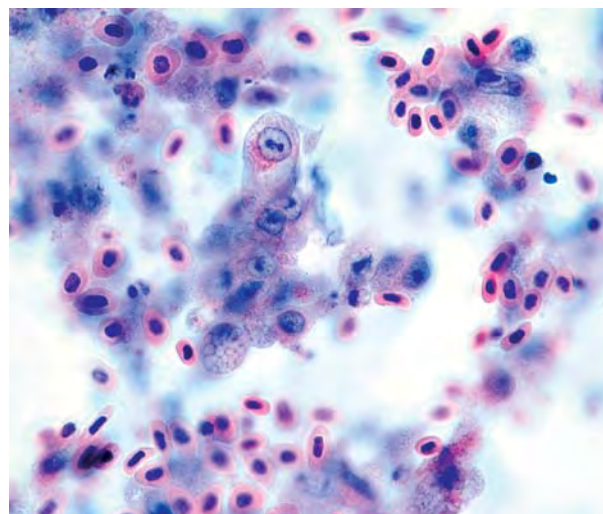


Рис. 6.11. Гемадсорбція на клітинах нирки бика, інфікованих вірусом парагрипу

тинах порушується, клітини гинуть, і середовище зберігає свій колір (колір індикатора не змінюється). Якщо вірусу в клітинах немає, то вони в процесі своєї життєдіяльності виділяють метаболіти, які змінюють рН середовища в кислий бік (середовище закислюється і індикатор змінює свій колір з червоного на жовтий або оранжевий).

6.3.4. ІДЕНТИФІКАЦІЯ ІЗОЛЬОВАНИХ ВІРУСІВ

Ідентифікація (визначення виду, типу) вірусів здійснюється в основному за допомогою імунологічних реакцій, в основі яких лежить взаємодія антигенів вірусів і специфічних до них антитіл (серологічна ідентифікація).

Серологічна ідентифікація вірусів, виділених в курячих ембріонах

Для ідентифікації вірусів, здатних викликати гемаглютинацію, найдоцільніше застосовувати реакцію гальмування гемаглютинації (РГГА). Суть цієї реакції полягає в тому, що антитіла стандартної сироватки (антигемаглютиніни) зв'язуються з гемаглютинінами вірусу і нейтралізують їх. Тому гемаглютинація не настає – гальмується. Реакція проста у постановці, не потребує додаткових систем для культивування вірусів. Результат можна отримати за 1–2 години.

Серологічна ідентифікація вірусів, виділених у культурі клітин

Найчастіше застосовують реакцію нейтралізації (РН) або реакцію гальмування гемадсорбції (РГГад). РН ґрунтується на властивості імунної стандартної сироватки, що додається до виділеного вірусу, блокувати його здатність до репродукції у чутливій культурі клітин. Здатність імунної сироватки блокувати інфекційну активність вірусу є наслідком взаємодії віруснейтралізуючих антитіл з відповідними антигенними детермінантами поверхневих вірусних білків, що відповідають за адсорбцію вірусу на клітині. Існують різні модифікації РН, у тому числі РН з використанням феномену бляшкоутворення, проте методика їх постановки в усіх випадках однакова:

готують нейтралізаційні суміші з рівних об'ємів вірусу і сироватки, струшують, витримують для формування комплексу "антиген – антитіло" в певних умовах, вносять у чутливу культуру клітин і через певний час підраховують результати (за розвитком ЦПД, бляшкоутворення тощо). РН є специфічною і дозволяє ідентифікувати вірус до серотипу.

РГГад – дозволяє ідентифікувати вірус ще до розвитку ЦПД у тих випадках, коли вірусні гемаглютиніни, зв'язані з поверхневими мембранами клітини, викликають гемадсорбцію. При цій реакції інфіковані культури клітин обробляють імунними сироватками, а далі вносять еритроцити. Якщо гемадсорбція не відбувається, це свідчить про відповідність вірусних антигенів використаним антитілами сироватки, що дозволяє здійснити серологічну ідентифікацію вірусу.

6.4.

КЛАСИФІКАЦІЯ І НОМЕНКЛАТУРА ВІРУСІВ

Віруси об'єднані в окреме царство – Vira. Нині відомо майже дві тисячі різних вірусів, що уражують еукаріотичні клітини, але не всі вони досконально вивчені. У 8-му Каталозі Міжнародного комітету з таксономії вірусів (МКТВ) за 2005 рік представлено 1950 вірусів. МКТВ вибрав за основу наступну номенклатуру для таксономічного розподілу вірусів:

1. Царство (Regnum).
2. Відділ (division).
3. Клас (Classis).
4. Порядок (Order).
5. Родина (Family).
6. Рід (Genus).
7. Вид (Species).

У сучасній мікробіології основне значення приділяють властивостям дозрілої позаклітинної стадії розвитку вірусів – віріона. Найважливішими критеріями для характеристики родин є морфологічні, фізичні та хімічні властивості віріонів, їх геном, білки, способи репродукції, антигенні та біологічні властивості. Назва родини обов'язково закінчується на -viridae. Назва підродини закінчується на -virinae. Назва роду закінчується на -virus. Наприклад, родина Retroviridae, підродина Orthoretrovirinae, рід Lentivirus. Віруси, патогенні для людини, що мають медичне значення, представлені у табл. 6.3.

Міжнародний комітет із таксономії вірусів впроваджує у практику бінарну номенклатуру, тобто вірусне позначення складається з родової та видової назви, як і для всіх інших форм життя.

Таблиця 6.3. Віруси – збудники захворювань людини і тварин

Родина	Вірус та його геном	Захворювання
<i>Група 1: ДНК-вмісні віруси (двониткова ДНК)</i>		
Poxviridae	Вірус натуральної віспи	Натуральна віспа
Herpesviridae	Віруси простого герпесу	Герпес, енцефаліт та ін.
	Вірус вітряної віспи – оперізуючого лишая	Вітряна віспа
	Вірус цитомегалії	Оперізуючий лишай
	Вірус Епштейна – Барр	Цитомегалія
	Вірус герпесу людини 6, 7, 8	Інфекційний мононуклеоз
		Синдром хронічної втоми

Продовження таблиці 6.3.

Родина	Вірус та його геном	Захворювання
Adenoviridae	Аденовіруси людини	ОРВІ
Polyomaviridae	Поліомавіруси людини	Лейкоенцефалопатії
Papillomaviridae	Папіломавіруси людини	Папіломатоз гортані, бородавки звичайні і підошовні, кондиломи статевих органів, карцинома шийки матки
<i>Група 2: ДНК-вмісні віруси (однониткова ДНК)</i>		
Parvoviridae	Парвовірус людини B19	Інфекційна еритема
<i>Група 3: РНК-вмісні віруси (двониткова РНК)</i>		
Reoviridae	Ротавіруси А, В, С, вірус Кемерово	Гострі гастроентерити, гарячка Кемерово
<i>Група 4: РНК-вмісні віруси (однониткова РНК плюс-типу)</i>		
Picornaviridae	Вірус поліомієліту, вірус Коксаки А, Коксаки В, ECHO, ентеровіруси 70, 71	Поліомієліт Асептичний менінгіт Енцефаліт Ентерит, гепатит, панкреатит, геморагічний кон'юнктивіт
Caliciviridae	Норовіруси	Гастроентерити
Гепатит Е- подібні віруси	Вірус гепатиту Е	Гепатит Е
Astroviridae	Астровіруси людини	Гастроентерити
Coronaviridae	Коронавіруси людини, вірус ТГРС (SARS)	ОРВІ, гастроентерити, тяжкий гострий респіраторний синдром
Flaviviridae	Група вірусів кліщового енцефаліту, японського енцефаліту, жовтої лихоманки, лихоманки Денге, віруси гепатитів С і G	Кліщовий енцефаліт Японський енцефаліт, жовта лихоманка, лихоманка Денге Гепатити С і G
Togaviridae	Вірус червоної висипки	Червона висипка (краснуха)
<i>Група 5: РНК-вмісні віруси (однониткова РНК мінус-типу)</i>		
Filoviridae	Вірус Марбург, вірус Ебола	Гарячки Марбург та Ебола
Paramyxoviridae	Віруси парагрипу. Вірус кору, вірус паротиту, РС-вірус	Парагрип, кір, епідемічний паротит, підгострий склерозуючий паненцефаліт, РС-пневмонія
Rhabdoviridae	Вірус сказу	Сказ
Ortomyxoviridae	Віруси грипу А,В,С	Грип
Bunyaviridae	Вірус каліфорнійського енцефаліту, вірус Тягиня, віруси москитної гарячки Сицилія, Неаполь, Ріфт-Валлі, вірус геморагічної гарячки Крим-Конго, вірус геморагічної гарячки з нирковим синдромом	Енцефаліт, гарячка Крим-Конго, гарячка з нирковим синдромом

Закінчення таблиці 6.3.

Родина	Вірус та його геном	Захворювання
Deltavirus	Вірус гепатиту D	Гепатит D
Arenaviridae	Віруси ЛХМ, Ласа, Мачупо, Гуанаріто, Сабіа	Лімфоцитарний хориомеїніт, гарячка Ласса, аргентинська геморагічна гарячка, Болівійська геморагічна гарячка, Венесуельська геморагічна гарячка, Бразильська геморагічна гарячка
<i>Група 6: РНК-вмісні віруси (однотикова РНК мінус-типу), що мають стадію зворотної транскрипції</i>		
Retroviridae	ВІЛ	ВІЛ-інфекція (СНІД)
<i>Група 7: ДНК-вмісні віруси (двотикова ДНК), що мають стадію зворотної транскрипції</i>		
Herpesviridae	Вірус гепатиту В	Гепатит В

6.5.

БАКТЕРІОФАГИ (ФАГИ)

Бактеріофаги (від грец. *bacteria* – бактерія і *fagos* – поїрач) – особливі представники царини Віра, що здатні розмножуватися в клітинах бактерій, актиноміцетів, синьо-зелених водоростей. Їх характерна літична дія на бактерії була відкрита на початку ХХ сторіччя (Ф. Творт, 1915, Ф. Д'Ерель, 1917). Вони мешкають там, де є чутливі до цих бактеріофагів бактерії, у тому числі в зовнішньому середовищі, а також у відкритих порожнинах тіла людини і тварин.

Ця група вірусів надзвичайно різноманітна. Для класифікації бактеріофагів використовують ті ж самі підходи, що й для інших вірусів. Особливу увагу приділяють характеристикам нуклеїнової кислоти. Нуклеїнова кислота у фагів може бути представлена ДНК або РНК, одно- або двоспіральною молекулою. Нуклеїнова кислота міцно упакована в головці бактеріофага, яка має кубічний тип симетрії. Сучасна класифікація бактеріофагів включає 13 родин, 22 роди і близько 5000 видів.

Найбільш поширена і найчастіше використовується на практиці морфологічна класифікація бактеріофагів, яка базується на особливостях їх будови (рис. 6.13).

Згідно з цією класифікацією, за особливостями будови фаги поділені на 6 морфологічних груп. До I групи відносять ниткоподібні фаги; до II – сферичні; до III – сферичні з рудиментом хвостика; до IV –

з коротким хвостиком; до V – з довгим хвостиком, що не скорочується; до VI – з довгим хвостиком, що скорочується.

Найбільш вивченою за структурними особливостями є шоста морфологічна група бактеріофагів (зокрема, Т-парні фаги кишкової палички), які складаються з головки та хвостика, здатного до скорочення завдяки скорочувальному білку, що міститься в його чохлах. Основними структурними компонентами Т-парних бактеріофагів є: ікосаедральна головка (діаметром до 100 нм) і хвостик спірального типу симетрії (довжиною до 250 нм і завширшки 25 нм.). Між головою та хвостиком розташований комірець, а на кінці хвостика є 6-кутова базальна пластинка, від якої відходять 6 шипів (зубців) і 6 ниток (фібрил). За допомогою шипів і фібрил бактеріофаг прикріплюється на поверхні бактеріальної клітини. Хвостик бактеріофага складається зі стрижня і чохла. Всередині стрижня є канал, через який фаг вводить у бактеріальну клітину свою нуклеїнову кислоту. До складу чохла входить скорочувальний актиноподібний білок. У деяких фагів у базальній пластинці і шипах міститься лізоцим, здатний розчиняти пептидоглікановий шар клітинної стінки бактерій. Структура і електронограма бактеріофага Т2 кишкової палички представлені на рис. 6.14.

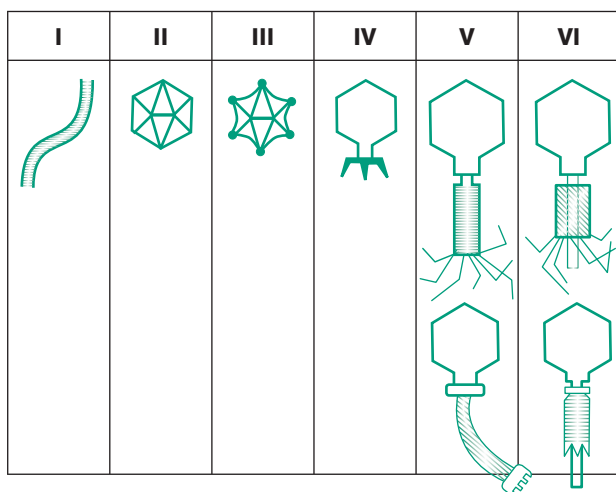


Рис. 6.13. Морфологічна класифікація бактеріофагів

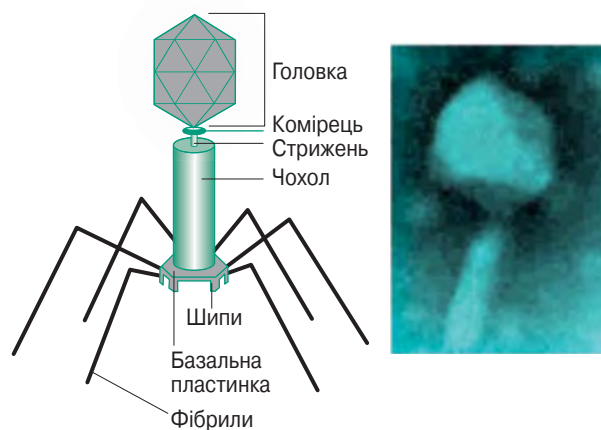


Рис. 6.14. Структура та електроннограма бактеріофага T2.

Резистентність бактеріофагів до дії фізичних і хімічних факторів помірна, вона варіює залежно від складності будови бактеріофага.

Найбільш резистентними є сферичні бактеріофаги другої морфологічної групи. Взаємодія бактеріофагів з бактеріями, подібно іншим групам

вірусів, відбувається стадійно. Першою стадією є адсорбція бактеріофагів на бактеріальній стінці. Одночасно можуть адсорбуватися десятки фагових частинок.

Сферичні бактеріофаги адсорбуються на джгутиках та секс-пілях бактерій (рис. 6.15).

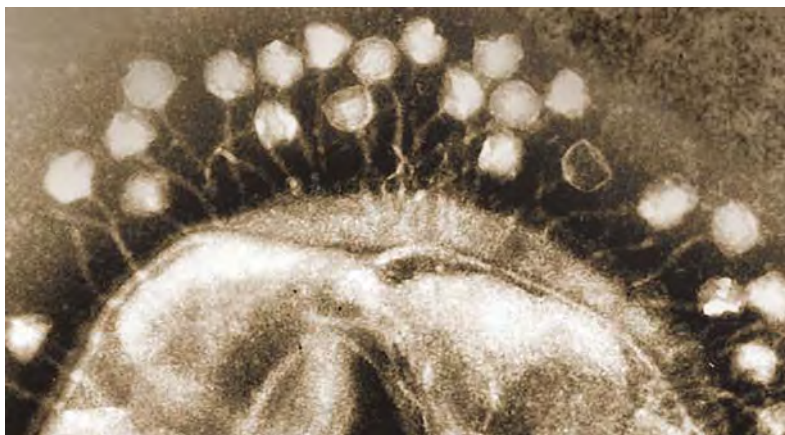


Рис. 6.15. Адсорбція бактеріофагів на бактеріях. Ліворуч – бактеріофаги T2. Праворуч – бактеріофаги T4 на *E.coli*.

Далі бактеріофаг вводить у бактеріальну клітину свою нуклеїнову кислоту (ДНК або РНК). Найбільш складним, активним з боку бактеріофага, цей процес є у 6-ї морфологічної групи, представники якої мають скоротливий чохол хвостика.

Після скорочення чохла хвостика бактеріофага через стінку бактерії-господаря активно вводиться стрижень, а далі відбувається ін'єкція нитки ДНК.

Таким чином реалізується так званий "феномен мікрошприца" (рис. 6.16).

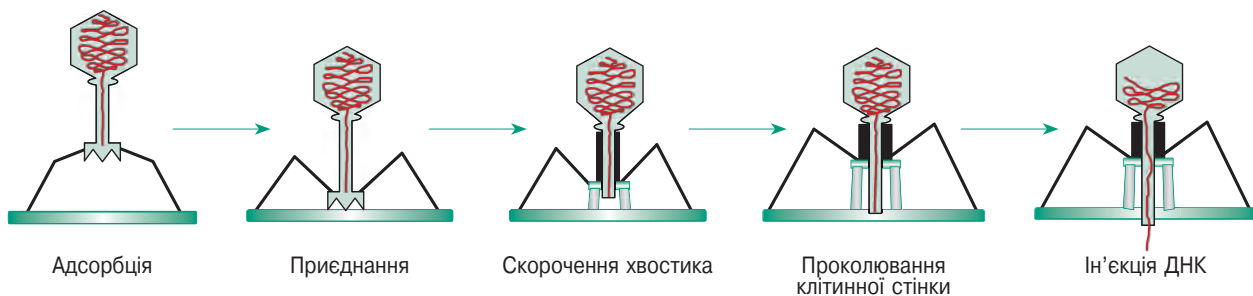


Рис. 6.16. Бактеріофаг Т2. Феномен мікрошприця.

Нуклеїнова кислота, що потрапила у бактеріальну клітину, несе інформацію про подальші стадії репродукції бактеріофага.

За характером взаємодії бактеріофагів з клітиною-господарем вони поділяються на вірулентні (літичні) та помірні. Вірулентні (літичні) бактеріофаги викликають продуктивну форму інфекції (бактеріофаг активно репродукується у бактерії-господарі). Вихід дозрілих бактеріофагів відбувається шляхом лізису клітини. Лізис здійснюється вільним лізоцимом і викликає загибель бактеріальної клітини.

Помірні бактеріофаги індукують редуktivну форму інфекції (геном бактеріофага проникає в клітину господаря, однак репродукції фага не відбувається, здійснюється так званий інтегративний механізм взаємодії: геном інтегрується в геном клітини-господаря, стає її складовою частиною. При цьому фаг переходить у стан профага, а інфікована клітина стає лізогенною.

Таким чином, профаг – це геном бактеріофага, асоційований з бактеріальною хромосомою. Профаг, який стає частиною хромосоми бактерії-господаря, не викликає її лізису, але спадково передається від клітини до клітини в необмеженому числі поколінь. У лізогенному стані бактеріальні клітини можуть додатково набувати нових ознак, що детерміновані геномом бактеріофага (наприклад, токсигенність). Таке явище – зміна властивостей мікроорганізмів під впливом профага – одержало назву фагової, або лізогенної, конверсії.

Під впливом фізичних і хімічних факторів (в основному мутагенних), а інколи спонтанно, профаг може активуватися, переходити у вегетативний стан і викликати продуктивну інфекцію з лізисом інфікованої клітини (явище лізогенії). Здатність ДНК помірних бактеріофагів інтегруватися з геномом бактерій широко використовують у генноінженерних дослідженнях.

Редуktivна форма інфекції може перебігати також за абортивним типом, коли взаємодія фага з клітиною переривається на якійсь стадії життєвого циклу, і фаг гине.

При продуктивному типі інфекції життєвий цикл фагів короткий. Так, для бактеріофага Т2 повний цикл репродукції закінчується через 13 хвилин. Із одного фага в інфікованій бактерії синтезується 200–300 нових віріонів.

Взаємодія бактеріофагів і бактерій характеризується специфічністю. За ступенем специфічності виділяють полівалентні бактеріофаги, що здатні викликати лізис культур бактерій однієї родини або роду; моновалентні бактеріофаги, які лізують культури бактерій лише певного виду; типоспецифічні бактеріофаги, здатні викликати лізис лише певних типів (варіантів) бактеріальної культури. Типоспецифічні бактеріофаги дозволяють проводити диференціацію бактерій всередині виду (фаготипування). Фаготипування використовують для ідентифікації чистих культур бактерій, встановлення джерела і шляхів поширення збудників (епідеміологічний аналіз).

Специфічність бактеріофагів є підставою для їх назв за видовими і родовими назвами чутливих бактерій. Так, наприклад, бактеріофаги, що лізують стафілоки, називають стафілококовими (рис. 6.17), стрептококи – стрептококовими, холерні вібріони – холерними і т.д.).

Бактеріофаги виділяють із зовнішнього середовища, організму людини і тварин, а також шляхом індукції із лізогенних культур. В лабораторних умовах бактеріофаги підтримують шляхом пасажів в культурах чутливих бактерій.

Інфекційну активність бактеріофагів визначають за допомогою титрування. Титрування в рідкому середовищі здійснюють за методом Апельмана (роблять серійні розведення бактеріофага в рід-

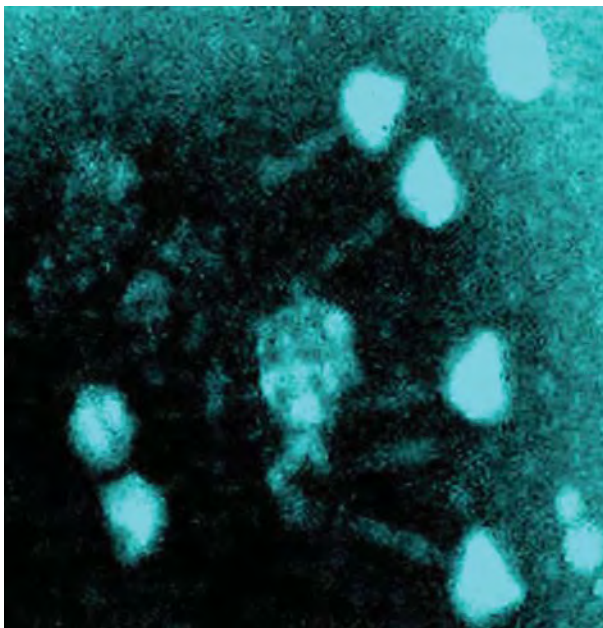


Рис. 6.17. Електроннограма стафілококового бактеріофага

кому поживному середовищі, після чого в кожен пробірку вносять культуру чутливих до даного фага бактерій. Відзначають найвище розведення, де ще відбувається лізис бактерій).

Точнішим (визначення окремих фагових частинок) є метод агарових шарів за Грація. Суть методу полягає в наступному. Спочатку в чашку Петрі наливають шар 2 %-ного живильного агару. Після застигання агару на нього вміщують 2 мл розплавленого і охолодженого до 45 °С 0,7 %-ного агару, в який попередньо додають краплину концентрованої суспензії бактерій і певний об'єм суспензії бактеріофага. Після застигання верхнього шару агару, чашку інкубують в термостаті. Бактерії розмножуються всередині м'якого, верхнього шару живильного агару, утворюючи сполонений непрозорий фон, на якому добре видимі колонії фага у вигляді прозорих плям – бляшок (рис. 6.18). За розміром, формою бляшки різних видів бактеріофагів можуть бути різними. Крім того, у генетичних варіантів одного виду бактеріофага бляшки також відрізняються, що дозволяє використовувати цей метод у молекулярно-генетичних дослідженнях.

Таким чином, крім теоретичного значення, вчення про бактеріофаги набуває важливого практичного значення у медицині. У медичній мікробіології



Рис. 6.18. Бляшки бактеріофага MS2 на газоні *E. coli* (за методом Грація).

та епідеміології набори стандартних фагів використовують для фаготипування збудників інфекційних захворювань бактеріальної природи. Фаги широко використовують в генноінженерній практиці та генетичних дослідженнях.

Важливе значення має також використання препаратів бактеріофагів з лікувально-діагностичною метою при різних інфекційних захворюваннях (дизентерія, холера, різні гнійно-запальні захворювання тощо). Потенціал фагів у цьому відношенні великий і ще не повністю використаний. Крім специфічної протимікробної активності, препарати бактеріофагів вирізняють майже повна безпечність і нешкідливість, можливість використання серед різних вікових груп населення. Найчастіше для фаготерапії і фагопрофілактики використовують:

- полівалентний сальмонельозний бактеріофаг;
- моновалентні бактеріофаги – черевнотифозний, дизентерійний, протейний, синьогнійний, холерний, стафілококовий, стрептококовий, колі-фаг (кишкової палички);
- комбіновані препарати полівалентних бактеріофагів – коліпротейний, піобактеріофаг (включає стафілококові, стрептококові, клебсієльозні, ешерихіозні, протейні і синьогнійні бактеріофаги) та ін.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ:

1. Як відбувається синтез компонентів вірусу?
2. Як вивчають морфологію і структуру вірусів?
3. В якому діапазоні знаходяться розміри вірусів?
4. У чому полягають розбіжності будови простих і складних вірусів?
5. Яке походження суперкапсиду вірусів?
6. Які бувають типи симетрії у вірусів?
7. У чому особливість будови вірусного геному?
8. Які існують етапи взаємодії вірусу з клітиною?
9. Які бувають типи взаємодії вірусу з клітиною?
10. Які віруси можна культивувати в лабораторних умовах?

7

РОЗДІЛ

ВПЛИВ ФІЗИЧНИХ, ХІМІЧНИХ ТА БІОЛОГІЧНИХ ФАКТОРІВ НА МІКРООРГАНІЗМИ

Життєдіяльність мікроорганізмів повністю залежить від впливу чинників зовнішнього середовища, в якому вони перебувають. Знання характеру впливу тих чи інших факторів оточуючого середовища на мікробну клітину мають виняткове практичне значення, оскільки дозволя-

ють регулювати життєдіяльність мікроорганізмів з урахуванням доцільності для людини: сприяти розвитку мікробів у біотехнологічних процесах чи згубно впливати на хвороботворні види в процесі профілактики і лікування інфекційних захворювань (рис. 7.1).

7.1.

ФІЗИЧНІ ФАКТОРИ

На життєдіяльність мікроорганізмів із числа фізичних факторів інтенсивно впливають температура, висушування, променева енергія, осмотичний тиск, реакція середовища (рН).

Вплив температури

Температура навколишнього середовища, при якій певна таксономічна група мікроорганізмів розвивається найшвидше, називається температурним оптимумом. Залежно від температурних параме-

трів, у межах яких ріст і розмноження відбуваються найкраще, всі мікроорганізми поділяють на три групи: *психрофіли*, *мезофіли*, *термофіли*.

Психрофіли – холодолюбні мікроорганізми, температурний оптимум яких знаходиться в межах 15–20 °С. До психрофільних мікроорганізмів належать більшість сапрофітних видів мікроорганізмів, що населяють ґрунти, прісні водойми і моря, організми холоднокровних тварин і риб. Із числа хвороботворних для людини мікроорганізмів до психрофілів можна віднести збудників кишкового



Рис. 7.1. Вплив факторів зовнішнього середовища на мікроорганізми і практичне використання в медицині

ієрсиніозу, псевдотуберкульозу, ботулізму, псевдомонад.

Мезофіли – мають температурний оптимум у діапазоні 30–37 °С, адаптовані до існування в організмах теплокровних тварин і людей. До них належать усі представники резидентної мікрофлори тіла людини і більшість патогенних для людини мікроорганізмів.

Термофіли – теплолюбні мікроорганізми, які найкраще ростуть при температурі 50–60 °С. Вони населяють воду геотермальних джерел, беруть участь у перепріванні торфу, компосту, сіна, зерна.

У нетермофільних мікроорганізмів при температурі 60 °С і більше розпочинаються процеси коагуляції білків цитоплазми. Тому більшість аспорогенних збудників хвороб людини в рідкому середовищі з температурою 60 °С гинуть протягом 30–60 хв. При підвищенні температури до 70 °С вегетативні форми бактерій гинуть протягом 5–10 хв., а при 100 °С – миттєво. Враховуючи особливості будови оболонок і низький вміст води, вищу резистентність

до дії температур виявляють спори мікроорганізмів. Так, спори збудників правця і ботулізму зберігають життєздатність після трьохгодинного кип'ятіння.

Вплив висушування

Вміст води у хімічному складі вегетативних форм бактеріальних клітин сягає 75–85 %. Зневоднення клітин веде до порушення фізіологічних процесів і загибелі. Більшість хвороботворних бактерій нормально функціонують при вологості оточуючого середовища понад 20 %.

Стійкість до висушування у різних видів мікроорганізмів коливається у широкому діапазоні, що має суттєве епідеміологічне значення, оскільки визначає терміни збереження життєздатності патогенними мікробами у навколишньому середовищі на шляхах передачі інфекції. Так, менінгококи у середовищі із зниженою вологістю гинуть за кілька годин, збудники холери – протягом 2-х діб, збудники туберкульозу зберігають життєздатність

у висохлому харкотинні понад 3 місяці. Найбільшу резистентність до висушування виявляють спори бактерій, що залишаються у висушеному стані живими протягом десятиріч.

Прискорене висушування у вакуумі із замороженого стану, навпаки, подовжує життєздатність мікроорганізмів і називається *ліофілізацією*. Ліофілізовані культури мікроорганізмів у герметизованому посуді при певному температурному режимі зберігаються без зміни біологічних властивостей роками. Ліофілізацію використовують у виробничому циклі виготовлення імунобіологічних препаратів.

Вплив променевої енергії

Високоенергетичні ультрафіолетові, рентгенівські та гамма-промені іонізують складові протоплазми живих клітин, зумовлюють утворення перекисних сполук, змінюють структуру молекул нуклеїнових кислот і згубно діють на мікроорганізми. Променева енергія використовується для знезаражування повітря, виробів медичного призначення одноразового використання, лікарських засобів.

Вплив осмотичного тиску

Більшість хвороботворних мікроорганізмів адаптовані до існування у навколишньому середовищі з осмотичним тиском фізіологічних рідин організму людей і тварин, який залежить від концентрації розчинених у них неорганічних і органічних речовин. За межами організму більшість бактерій проявляють осмотолерантність, тобто витримують значні відхилення зовнішнього осмотичного тиску, завдяки наявності механізмів регуляції внутрішнього осмосу шляхом активного транспорту іонів.

Осмотичний тиск і концентрація електролітів, яка його обумовлює, враховуються при виготовле-

ні штучних поживних середовищ для лабораторної діагностики інфекційних хвороб. Більшість бактеріальних патогенів швидко ростуть у середовищах з концентрацією NaCl 0,5–0,9 %. Мікроорганізми, що здатні розмножуватись при підвищених концентраціях мінеральних солей, називають *гало-толерантними*. Серед патогенних бактерій гало-толерантність виявляють стафілококи, які добре культивуються у поживних середовищах з концентрацією NaCl від 7,5 до 15 %.

Існує також група *галофільних* мікробів, представники якої здатні розмножуватись лише при високих концентраціях мінеральних солей. Прикладом є галофільні вібріони, мешканці морів і океанів, збудники гастроентеритів людини.

На відміну від осмотичного, атмосферний тиск істотного впливу на життєздатність прокаріотичних клітин не чинить.

Вплив pH середовища

Концентрація водневих іонів є найважливішим чинником, який визначає межі існування живих клітин. Більшість патогенних мікроорганізмів активно ростуть і розмножуються при значеннях pH, наближених до нейтральних (6,8–7,2). Мікроорганізми, що віддають перевагу кислим середовищам, називають *ацидофільними*. До таких належать лактобацили і біфідобактерії, які заселяють слизові відкритих порожнин тіла людини. Продуктами своєї життєдіяльності вони закислюють середовище до pH 5,5–6,0 і тим створюють несприятливі умови для розмноження небезпечних мікробів.

Мікроорганізми, які краще ростуть у лужному середовищі, називають *алкалофільними*. Алкалофільність виявляє холерний вібріон, який найкраще розмножується при pH 8,0–9,0 і швидко гине при слабокислій реакції.

7.2.

ХІМІЧНІ ФАКТОРИ

Хімічні речовини по-різному впливають на мікроорганізми. Одні з них можуть використовуватись як поживні, інші жодним чином не змінюють фізіологічної активності, а окремі зупиняють ріст і розмноження або знищують мікробні клітини. Дію речовин, що призупиняє розмноження бактеріальних клітин,

але не позбавляє їх життєздатності, називають *бактеріостатичною*. Нищівний вплив хімічних речовин на бактерії називають *бактерицидною* дією.

В основі токсичного впливу хімічних речовин на мікроорганізми лежать необоротні фізико-хімічні реакції між молекулами речовини й хімічними скла-

довими клітини. Згубний вплив хімічних речовин на мікроорганізми має велике практичне значення,

оскільки такі речовини широко використовуються у боротьбі зі збудниками інфекційних хвороб.

7.3.

БІОЛОГІЧНІ ФАКТОРИ

Серед факторів біологічного ряду, які впливають на життєдіяльність мікроорганізмів, передусім слід відзначити взаємний вплив одних видів мікроорганізмів на інші, оскільки в природних умовах мікроби існують в асоціаціях.

Сумісне існування двох різних живих організмів називається *симбіозом* (грецьке *simbiosis* – сумісне життя). Розрізняють асоціативний, тобто вигідний для обох чи хоча б для однієї зі сторін, і конкурентний симбіоз.

У природних біоценозах бактерії здатні продукувати бактеріоцини, а також антибіотики, спрямовані на знищення мікробів інших видів. Важливе значення має також згубна дія бактеріофагів – вірусів, що уражують бактерії.

У випадку перебування мікроорганізмів в організмі людини, крім міжмікробної взаємодії, вони наражаються на потужний вплив біологічних механізмів неспецифічного і специфічного імунного захисту.

7.4.

ПОНЯТТЯ АСЕПТИКИ, АНТИСЕПТИКИ І ДЕЗІНФЕКЦІЇ

Згубний вплив фізичних та хімічних факторів на мікроорганізми широко використовують у комплексі протимікробних заходів, націлених на боротьбу з захворюваннями мікробного походження і об'єднаних у поняття *антисептика, асептика і дезінфекція*.

Антисептика – сукупність способів знищення і пригнічення життєдіяльності потенційно небезпечних для людини мікроорганізмів у ранах, на шкірі, слизових оболонках та у порожнинах тіла з метою попередження розвитку та лікування інфекційних процесів.

Засновником антисептики вважають І. Земмельвейса, який у 1847 р. з метою зменшення захворюваності післяпологовим сепсисом запропонував обробляти руки акушерського персоналу хлорним вапном.

Залежно від мети, яку переслідують антисептичні заходи: чи то попередження розвитку інфекційного процесу, чи лікування інфекційного процесу – розрізняють профілактичну антисептику і терапевтичну антисептику.

До профілактичної антисептики належать протимікробні заходи, націлені на знищення мікроорга-

нізмів на шкірі рук хірургічного медперсоналу, шкірі операційного поля хворого, у свіжих ранах, на слизовій оболонці статевих шляхів перед пологами тощо.

Терапевтична антисептика лежить в основі лікування нагноєних ран, гнійно-запальних утворень м'яких тканин (фурункули, карбункули, абсцеси) та слизових оболонок, інфекційних дерматологічних хвороб.

У 1867 р. англійський хірург Дж. Лістер у розвиток методів антисептики, ґрунтуючись на дослідженнях Пастера про наявність у повітрі мікроорганізмів, запропонував зрошувати повітря 2,5 % розчином карболової кислоти, замочувати в ньому хірургічні інструменти і просякати перев'язувальний матеріал. Основним принципом, проголошеним Лістером, був: "Ніщо не повинно торкатись рани, не будучи знеплодженним". Цей принцип став основою асептики.

Асептика – комплекс антимікробних заходів де-контамінації об'єктів зовнішнього середовища, націлених на запобігання попадання мікроорганізмів в організм людини.

Асептика охоплює знезаражування хірургічних інструментів, шовних і перев'язувальних матеріа-

лів, операційної білизни, хірургічного одягу і рукавичок, повітря в операційних тощо.

Методи асептики й антисептики за характером впливу об'єднують у наступні групи:

- механічні методи (первинна хірургічна обробка і дренування ран, використання вакуумних відсмоктувачів, фільтрування повітря операційного блоку);
- фізичні методи (дія високих температур, УФ-опромінення, γ -опромінення, ультразвук);
- хімічні методи – використання хімічних речовин з бактерицидною дією (антисептики, стериланти, дезінфектанти).

Одним із заходів асептики й антисептики є дезінфекція – сукупність способів повного, часткового чи селективного знищення патогенних для людини мікроорганізмів на об'єктах зовнішнього середовища з метою розриву шляхів передачі збудників інфекцій із джерела інфекції до спри-

ятливого організму. За допомогою дезінфекції не завжди досягається повне звільнення об'єктів від усіх мікроорганізмів. Її метою є знищення не всіх, а потенційно шкідливих мікробів.

Розрізняють *вогнищеву* і *профілактичну* дезінфекцію. Вогнищеву дезінфекцію проводять у місці перебування інфекційного хворого чи бактеріоносія, тобто в епідемічному вогнищі. Дезінфекцію, яку проводять регулярно і багаторазово протягом дня, у приміщеннях, де перебувають люди – можливі носії патогенних мікроорганізмів, наприклад, у лікарняних палатах, туалетах загального користування, – називають *поточною*. В осередку інфекції після госпіталізації хворого, або лікарняній палаті – після переведення, виписки чи смерті хворого, одноразово проводять заключну дезінфекцію. Профілактичну дезінфекцію проводять за відсутності явного джерела інфекції. Заходами профілактичної дезінфекції є хлорування води у системі водопостачання, пастеризація молока, фруктових соків тощо.

7.5.

СТЕРИЛІЗАЦІЯ

Основним протимікробним заходом асептики є стерилізація. Стерилізація – сукупність фізичних і хімічних способів повного звільнення об'єкта стерилізації від усіх видів життєздатних форм мікроорганізмів.

Шляхом стерилізації досягається абсолютне вивільнення об'єктів зовнішнього середовища від усіх мікроорганізмів. У медичній практиці стерилізації підлягають лікарські та діагностичні препарати, що мають вводитися в організм людини, інструменти, за допомогою яких ці препарати вводять (шприци та ін'єкційні голки, внутрішньосудинні катетери), діагностична ендоскопічна апаратура, хірургічні інструменти, хірургічні шовні та перев'язувальні матеріали, повітря операційних та інші об'єкти, які при контакті з хворим можуть стати фактором передачі інфекції.

З метою стерилізації використовують механічну, теплову, променеву та хімічну обробку об'єктів.

Стерилізація фільтруванням (холодна стерилізація). Фільтруванню підлягають повітря приміщень операційних, боксів, у яких перебувають хворі повітряно-краплинними інфекціями, виробничих примі-

щень, де виробляють стерильні медичні препарати. З метою знезаражування повітря у цих приміщеннях встановлюють приточно-витяжну вентиляцію, яка забезпечує 40-кратний за годину обмін повітря з незначним надлишковим тиском повітря у приміщенні, обладнана фільтрами зі скловолокна, які забезпечують 100 % затримку зависі мікробів у повітрі.

Стерилізації фільтруванням підлягають також деякі рідкі лікарські препарати та поживні середовища, що не витримують нагрівання. Для стерилізації рідин Пастером і Шамберланом ще у 1884 р. запропоновано використовувати фарфорові фільтри, мінімальна величина пор у яких становила 1–2 мкм. У сучасних умовах з цією метою використовують мембранні фільтри, які виготовляють зі сполук целюлози і деяких синтетичних полімерів, величина пор у яких складає 0,2 мкм і менше. Застосування цього методу обмежене в'язкістю рідин. Крім того, слід враховувати, що віруси можуть долати механічний бар'єр фільтра, і тому подібна стерилізація є неповною.

Застосовуючи теплову стерилізацію, обирають методи з урахуванням впливу підвищеної темпера-

тури на фізико-хімічні й інші властивості матеріалу, з якого виготовлений об'єкт стерилізації.

Тиндалізація – роздрібнена стерилізація щоденним прогріванням до 56–58 °C по 60 хв. протягом 5 діб. Спосіб ґрунтується на поступальному знищенні вегетативних клітин мікроорганізмів і спор, які з часом проростають. Тиндалізації підлягають білковмісні рідини, в яких протеїни необхідно зберегти не денатурованими. Метод не завжди дозволяє досягти повної стерильності.

Кип'ятіння. Стерилізації кип'ятінням протягом 30–60 хв. підлягають цільнометалічні інструменти, гумові вироби медичного призначення. Застосування методу обмежене тим, що спори деяких видів бацил і клостридій витримують кип'ятіння понад 6 годин.

Стерилізацію сухим жаром здійснюють в електричних повітряних стерилізаторах (сухожарова шафа, піч Пастера). Цим методом знезаражують металеві інструменти, лабораторний скляний посуд, порошкоподібні гігроскопічні речовини. Вегетативні форми окремих видів бактерій витримують дію сухого розжареного до 100 °C повітря понад 1,5 години. Спори бактерій гинуть під дією сухого жару у 140 °C після 3-годинної експозиції. Тому надійними режимами стерилізації є прожарювання при 180 °C протягом 60 хв. або при 160 °C – 120 хв.

Стерилізація парою. Підвищена вологість є фактором, який підсилює чутливість мікроорганізмів до дії високих температур, тому що вода бере участь у процесі коагуляції білків. Так, стафілококи в умовах відсутності вологи здатні вижити при температурі 98 °C на протязі 8 годин. При 80 % відносної вологості повітря цей мікроорганізм гине під дією температури 90 °C за 2 хвилини. Тому стерилізація парою вважається одним із найефективніших засобів знезаражування.

Стерилізацію текучою парою при звичайному атмосферному тиску проводять в апараті Коха або автоклаві з відкритим випускним краном. Однак звичайна водяна пара не дозволяє прогріти об'єкт стерилізації більше ніж до 100 °C, тому стерилізацію текучою парою проводять шляхом щоденного 30-хвилинного прогрівання протягом трьох днів.

Більш надійним методом є знезаражування парою з підвищеним тиском. Водяна пара під надлишковим тиском в одну атмосферу має температуру 121 °C. Високотійкі до дії тепла спори клостридій ботулізму в таких умовах гинуть через 10 хвилин.

Стерилізацію парою під тиском проводять у спеціальних апаратах – автоклавах, робота з якими ви-

магає спеціальних навичок і строгого дотримання правил безпеки. Автоклавуванню підлягають бактеріологічні поживні середовища, перев'язувальний матеріал, хірургічна білизна та інструменти, сольові інфузійні розчини, скляний лабораторний посуд, відпрацьований заразний матеріал тощо.

Променеву стерилізацію проводять, використовуючи ультрафіолетове або гамма-опромінення. УФ-промені найчастіше використовують для знезаражування повітря, поверхонь стін і обладнання в операційних та інших приміщеннях. Максимальну бактерицидну дію надають УФ-промені з довжиною хвилі 254–257 нм. Механізм протимікробної дії УФ-променів полягає в окисленні сульфгідрильних груп ферментів і пошкодженні ДНК за рахунок енергії випромінювання. Для одержання УФ-випромінювання використовують ртутно-кварцеві випромінювачі. Використання УФ-променів з метою стерилізації обмежене їх низькою проникністю і поглинаючою активністю поверхонь предметів оточуючого середовища.

Гамма-промені мають найвищі проникаючі властивості з усіх видів фізичних випромінень. Їх висока енергія зумовлює утворення в мікробних клітинах вільних радикалів, ушкодження нуклеїнових кислот і ферментних систем. Для здійснення цього виду стерилізації необхідні складні і цінні з огляду на екологічну безпеку гамма-установки. Оскільки зупинити розпад радіоактивних елементів неможливо, таке обладнання працює цілодобово. Користуються ним виключно в умовах великих промислових підприємств, які виготовляють лікарські засоби, полімерні вироби медичного призначення тощо.

Як джерело випромінювання найчастіше використовують радіоактивні елементи кобальт-60 або цезій-137. Дозу опромінення визначають у мегарадах – одиницях, що відображають кількість поглинутої енергії одиницею маси опроміненого матеріалу. Стерилізуюча доза залежно від властивостей матеріалу коливається у межах 2,5–5 Мрад.

Хімічну стерилізацію використовують в умовах лікувально-профілактичних закладів для знезаражування гумових і полімерних виробів, які не витримують термічного впливу. З цієї метою найчастіше об'єкт стерилізації занурюють у 6 % розчин перексиду водню на 6 год. при 18 °C або на 3 год. при 50 °C. У медичну практику введено ряд інших рідких стериліантів із числа альдегідвмісних, перекисних, поверхнево-активних хімічних сполук.

У промислових умовах для одночасної стерилізації великої кількості виробів медичного призначення, як альтернативу гамма-стерилізації,

використовують хімічну газову стерилізацію. Обладнанням для реалізації цього методу є спеціальна герметична камера – газовий стерилізатор. Після розміщення в камері об'єктів стерилізації, за допомогою вакуумного насоса з камери видаляється повітря і порожнина заповнюється одним зі стерилізуючих газів: окисом етилену, окисом пропілену, бромистим метилом. Ці речовини чинять бактерицидну дію за рахунок заміщення атомів водню в сульфгідрильних, карбоксильних та аміногрупах бактеріальних білків.

Стерилізацію окисом етилену проводять при таких параметрах: 500 мг газу на 1 л об'єму при температурі +58 °С, відносній вологості 40 % протягом 4 годин. Використання методу ускладнене токсичністю бактерицидних газів для людини та вибухонебезпечністю.

Для використання в умовах лікувально-профілактичних закладів у медичній промисловості запропоновані портативні газові стерилізатори, бактерицидною діючою речовиною яких є озон, одержаний шляхом електрохімічної модифікації кисню повітря.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ:

1. Як можна класифікувати мікроорганізми за чутливістю до температури?
2. Як поділяють мікроорганізми за відношенням до осмотичного тиску?
3. Що таке асептика?
4. Що таке антисептика?
5. Які методи застосовують асептика й антисептика?
6. Що таке дезінфекція?
7. Які існують основні види дезінфекції?
8. Що таке стерилізація?
9. Які основні методи термічної стерилізації?
10. Якими методами, крім термічних, можна проводити стерилізацію?

8 РОЗДІЛ

ГЕНЕТИКА МІКРОБІВ

Генетика (від грецьк. *genesis* – походження) – наука про закони спадковості та мінливості організмів. Одним із важливих завдань генетики є розроблення методів керування спадковістю та спадковою мінливістю для отримання потрібних людині форм організмів. Для пізнання генетичних закономірностей широко використовують бактерії і віруси. Із позицій генетики вони мають такі привабливі риси:

- універсальність генетичного коду, що дозволяє екстраполювати отримані результати на інші живі істоти;
- простота побудови геному: відсутність диплоїдності і, відповідно, домінантних та рецесивних генів – будь-яка генетична зміна відразу знаходить відображення у фенотипі;
- відносна легкість культивування мікроорганізмів;
- велика швидкість розмноження;
- інтенсивна генетична мінливість та генетична гетерогенність їх популяцій.

8.1.

БУДОВА ГЕНОМУ БАКТЕРІЇ

Бактеріальний геном складається з репліконів – генетичних елементів, що здатні самостійно реплікуватися (відновлюватися). Репліконами є бактеріальні хромосоми та плазмід.

Носієм генетичної інформації є ДНК. Кожному білку відповідає свій ген – дискретна ділянка на ДНК з різною кількістю та різноманітною послідовністю нуклеотидів.

Генетична інформація, яка передається вертикально від батьківських клітин дочірнім, закодована у ДНК (дезоксирибонуклеїновій кислоті), що найчастіше представлена дволанцюговою молекулою. Основними доказами генетичної ролі ДНК у мікробів слугували два експерименти:

1. У 1944 р. О. Евері, К. Маклеод та М. Маккарті трансформували у пробірці непатогенний (без-

капсульний) штам *Pneumococcus (Streptococcus) pneumoniae* за допомогою екстракту патогенного (капсульного) штаму.

Трансформанти набули здатності викликати інфекцію у мишей. У цій роботі автори довели, що трансформуючим фактором є ДНК.

2. У 1952 р. А. Херші та М. Чейз опублікували дані про те, що під час інфікування *E. coli* бактеріофагом Т2 у клітину хазяїна проникає лише ДНК, тобто саме вона несе інформацію, яка визначає реплікацію фага, структуру його білків та морфогенез.

Завдяки цим роботам цілком утвердилось уявлення про ДНК як про універсальний носій генетичної інформації у бактерій та більшості бактеріофагів.

Компоненти ДНК. Молекула ДНК побудована з нуклеотидів. До складу кожного нуклеотиду входить азотиста основа, зв'язана N-глікозидним зв'язком з 2-дезоксирибозою (пентозою). Сполука, утворена основою та пентозою, називається нуклеозидом. Нуклеозиди, точніше, 2'-дезоксинуклеозиди у випадку ДНК, можуть приєднувати одну, дві чи три фосфатних групи у 3'- чи 5'-положеннях пентозного кільця, і такі сполуки називають дезоксинуклеотидами. У полінуклеотидному ланцюгу ДНК дезоксинуклеотиди з'єднані 3'-5'-фосфодієфірними зв'язками, які утворюються між кільцями дезоксирибози. Завдяки наявності фосфатної групи на 5'-кінці та гідроксильної групи на 3'-кінці ланцюг ДНК має певну полярність.

Основи у складі ДНК представлені пуринами – аденіном (6-амінопурином) та гуаніном (2-аміно-6-оксипурином), та піримідинами – цитозином (2-окси-4-амінопіримідином) та тиміном (2,4-діокси-5-метилпіримідином). Зазвичай для їх позначення використовують тільки початкові літери: А, Г, Ц, Т.

На початку 1950-х рр. Е. Чаргаф шляхом хімічного аналізу ДНК з багатьох організмів виявив, що частота зустрічання А відповідає частоті зустрічання Т і те саме є справедливим для Г та Ц. Величина відношення $(A + T):(G + C)$ слугує специфічною характеристикою даного організму. Зазначену відповідність можна пояснити здатністю даних основ утворювати водневі зв'язки: аденін спарюється з тиміном, утворюючи два водневих зв'язки, і гуанін утворює три водневі зв'язки з цитозином.

Антипаралельні ланцюги та подвійна спіраль. У 1953 р. Джордж Уотсон та Френсис Крік на підставі аналізу отриманих М. Уілкінсоном та Р. Франкліном рентгенограм ниток ДНК та з урахуванням правила Чаргаффа про кількісну відповідність А–Т і Г–Ц створили модель структури ДНК у вигляді двох ланцюгів, які мають протилежну спрямованість і взаємно закручені у правобічну спіраль, у якій гідрофоб-

ні основи повернуті всередину. Оскільки менші за розмірами піримідинові основи (Т чи Ц) спарюються з більшими за розмірами пуриновими основами (А чи Г відповідно), подвійна спіраль має постійний діаметр, який дорівнює приблизно 2,0 нм, що узгоджується з постулатом про незалежність загальної структури ДНК від конкретної послідовності основ.

8.1.1. БАКТЕРІАЛЬНА ХРОМОСОМА

У більшості прокаріотів гени, що необхідні для життєдіяльності та визначають видову специфічність, розташовані лінійно в єдиній, ковалентно замкненій кільцевій молекулі ДНК, яка називається хромосомою. Окрім хромосоми, генетична інформація бактерії може знаходитися у плазмідах чи бактеріофагах. Суму всіх цих генів називають геномом клітини. Таким чином, у молекулярно-біологічному значенні хромосома прокаріотів являє собою великий реплікон. Бактеріальна ДНК не організована в нуклеосоми та не оточена мембраною, але компактно локалізована у певній ділянці, яку називають нуклеоїдом (рис. 8.1).

У нуклеоїді немає рибсом. Вважають, що суперспіралізовані петлі ДНК нуклеоїду проникають в області цитоплазми, які містять РНК-полімеразу і рибосоми. В цілому вся структура нуклеоїду достатньо динамічна.

Гігантська (у кишкової палички – 8×10^9 дальтон) молекула двоспіральної ДНК нуклеоїду об'єднана з поліамінами, які урівноважують від'ємний електричний потенціал нуклеїнової кислоти. ДНК бактерій може бути в різних конформаційних станах. Вона являє собою своєрідну пружину, що може бути стиснута або розтягнута. Стиснуті молекули ДНК можуть бути суперспіралізованими. Тоді молекули ДНК компактизуються укладанням удвічі та вчетверо. Ці конформаційні зміни можна побачити за допомогою атомно-силової мікроскопії.

Шляхом лізису клітин при високих концентраціях солі можна виділити ДНК із бактерій, частково "розтягнувши" її молекулу. Будучи розподіленим на підкладці, нуклеоїд на електронних мікрофотографіях має вигляд численних петель, які виходять із загального центру (рис. 8.2). Довжина ДНК у кишкової палички (*E. coli*) сягає 13 мм.

Генетичний код у бактерій – універсальний і вроджений (для 20 амінокислот існує 61 кодон).

ДНК бактерій складається із цистронів (генів). У кишкової палички хромосома складається з 4300 генів. Особливістю генетичної структури бактерій,

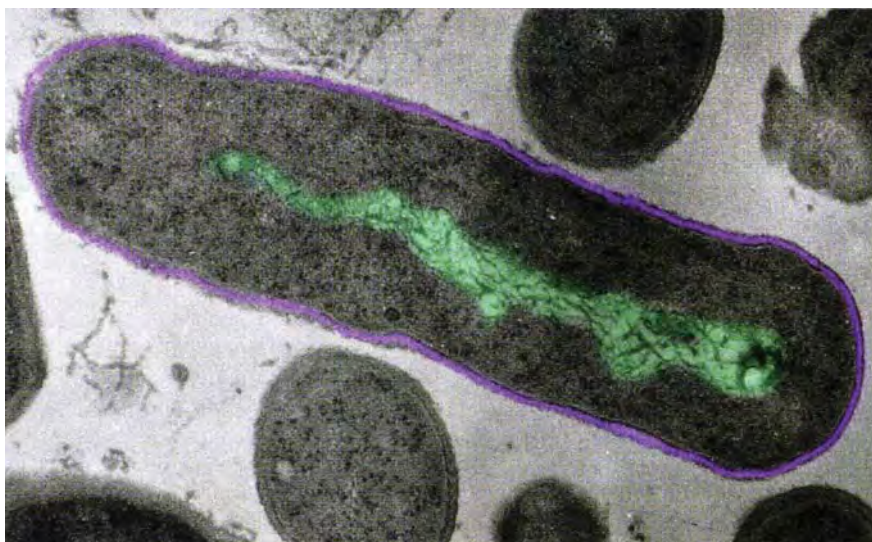


Рис. 8.1. Нуклеоїд у бактеріальній клітині (електронограма, оброблена комп'ютером)



Рис. 8.2. ДНК з нуклеоїду *Escherichia coli*.

на відміну від еукаріотів, є відсутність інтронів (у спільного предка “прогенота” інтрони, вважають, були, а у прокаріотів вони втрачені в процесі еволюції). Тому у прокаріотів відсутній клівідж і сплайсинг на рівні утворення мРНК.

Втрата інтронів надала прокаріотам певні переваги (швидкість реплікації, транскрипції і трансля-

ції, менший ступінь генетичних помилок у процесі реплікації і трансляції). Але при цьому прокаріоти втратили здатність до вертикальної прогресивної еволюції, бо інтрони розглядаються як основний матеріал при утворенні нових функціонуючих генів.

Гени бактерій об'єднані в окремі функціональні комплекси – оперони. Роботу оперона (на прикладі

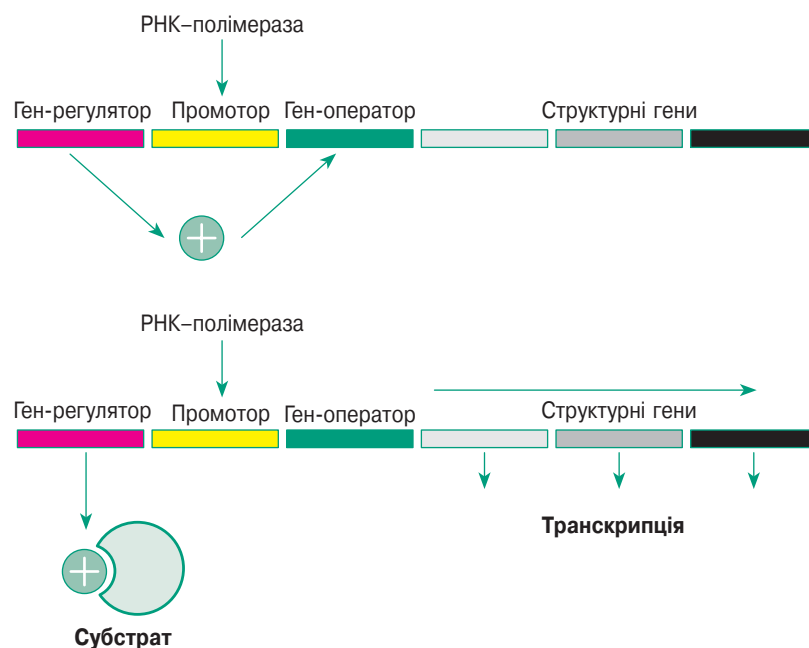


Рис. 8.3. Схема роботи оперона.

лас-оперона) вперше описали Жакоб і Моно, за що у 1965 році одержали Нобелівську премію. Тим самим було започатковано нову сферу досліджень – молекулярну біологію.

Оперон складається з гена-регулятора, промотора, гена-оператора і структурних генів, які об'єднуються спільною стратегією дії. Ген-регулятор кодує білок-репресор, який зв'язується з геном-оператором і блокує його. Репресія знімається субстратом, тоді запускаються в роботу структурні гени, що синтезують ферменти, здатні розкласти субстрат (рис. 8.3). Це є основою так званої модифікаційної мінливості, швидкої адаптації бактерій до умов, що змінюються.

Оскільки нуклеоїд не оточений мембраною, ново-синтезована мРНК відразу взаємодіє з рибосомами у цитоплазмі, відбувається негайне утворення полісом і здійснюється трансляція. Таке об'єднання транскрипції і трансляції у часі становить важливу відмінність прокаріотичних клітин від еукаріотичних.

Бактеріальний геном містить 3 групи генів: 1) гени “домашнього господарства”; 2) видоспецифічні гени; 3) додаткові (факультативні) гени – IS-послідовності, транспозони, плазміди, помірні і дефектні фаги.

До позахромосомних факторів спадковості відносять плазміди, транспозони та IS-елементи (*insertion sequences*) (табл. 8.1).

Таблиця 8.1. Порівняльна характеристика плазмід, транспозонів та IS-елементів.

	Генетичний елемент	Розмір ДНК	Кількість генів	Автономна реплікація
1.	IS-елементи	800–1400 пар нуклеотидів	Лише гени для транспозиції, які кодують фермент транспозазу	Не здатні
2.	Транспозони	2000–2500 пар нуклеотидів	Гени для транспозиції і стійкості до антибіотиків	Не здатні
3.	Плазміди	3000–5000 пар нуклеотидів	40–50 генів	Здатні

8.1.2. ПЛАЗМІДИ

Плазміді – це незалежні генетичні елементи, що містять додаткові гени (необхідні лише у специфічних умовах). Розміри природних плазмід варіюють від 1 т.п.н. до кількох сотень т.п.н. Плазміді є незалежними репліконами, їх ДНК у більшості випадків замкнена в кільце. Плазміді реплікуються автономно. Вони безпосередньо не об'єднані з бактеріальною хромосомою (є позахромосомними факторами спадковості). Особливі плазміді (епісоми) здатні, крім того, об'єднуватися з хромосомою. При поділі бактеріальної клітини позахромосомні плазміді розподіляються між дочірніми клітинами випадково – одна з клітин-нащадків може отримати плазмід, а інша – ні.

Плазміді регулюють власну реплікацію та кількість утворюваних копій, а також кодують різноманітні функції. Вони складаються з модулів, до числа яких належить обов'язковий основний реплікон, що містить точку початку реплікації, і гени, які забезпечують і контролюють перебіг реплікації. Більшість плазмід кодують певні функції, які дозволяють клітинам-господарям виживати в тих чи інших умовах середовища. Цією властивістю плазмід великою мірою обумовлена фізіологічна варіабельність бактерій.

За місцем локалізації та стратегією функціонування плазміді поділяються на:

- інтегровані з хромосомою;
- позахромосомні;
- трансмісивні (кон'югативні), містять tra-ген;
- не трансмісивні;
- такі, що мобілізуються трансмісивними плазмідами.

Серед плазмід, що мають медичне значення, виділяють:

- R-плазміді;
- F-плазміді;
- Col-плазміді;
- Hly-плазміді;
- Ent-плазміді.

Нераціональне використання антибіотиків у медицині спричинило поширення бактерій, стійких одночасно до багатьох (до десяти) антибіотиків. Стійкість до антибіотиків часто поширюється усередині даної бактерійної популяції, оскільки обумовлена генами, що знаходяться у складі плазмід резистентності, або R-плазмід. Гени стійкості нерідко входять до складу транспозонів – рухливих генетичних елементів, якими обмінюються різні плазміді або плазміді й хромосоми.

Інші плазміді, які мають медичне значення, несуть гени вірулентності або токсинів (Ent-плазміді). Так, плазміді *E. coli* можуть містити гени ентеротоксинів; у деяких бактерій вони обумовлюють утворення пілів (фімбрій), які є чинником вірулентності і опосередковують прикріплення до клітини-хазяїна. Hly-плазмід – це плазмід, яка детермінує синтез гемолізину і обумовлює вірулентність деяких бактерій. Це лише окремі приклади важливого для медицини впливу плазмід на властивості бактерії-хазяїна.

Багато плазмід несуть гени синтезу білків, спрямованих проти інших бактерій. До таких білків належать бактеріоцини (Col-плазміді), що виділяються деякими бактеріями та викликають загибель бактерій того самого виду або споріднених видів, але не діють на клітини, які містять “бактеріоциногенні” плазміді.

F-плазміді – плазміді “фертильності” – зумовлюють наявність у бактерій F-пілів та їх здатність обмінюватися генетичним матеріалом шляхом кон'югації.

Окрім вищезгаданого, плазміді можуть нести гени синтезу різних сполук: антибіотиків, систем рестрикції/модифікації, ферментів катаболізму, речовин, що викликають утворення пухлин у рослин, і ферментів азотфіксації. Таким чином, із природними плазмідами значною мірою пов'язана фізіологічна різноманітність бактерій.

8.1.3. ТРАНСПОЗОНИ

Важливим чинником мінливості ДНК служать транспозони – мобільні елементи ДНК, які здатні пересуватися або всередині хромосоми з одного сайту в інший, або в позахромосомну ДНК в межах однієї клітини. Деякі транспозони, які називаються кон'югативними і позначаються СТn, можуть переміщатися в інші клітини в процесі, що схожий на кон'югацію. Транспозувальні елементи безпосередньо впливають на геном хазяїна, оскільки вбудовуються всередину генів або у близько прилеглі ділянки, порушуючи генну структуру чи підпорядковуючи експресію цих генів новим регуляторним елементами. Мобільні елементи викликають багато хромосомних мутацій і обумовлюють їх високу частоту.

Складні транспозони містять на кінцях інвертовані повтори, іноді у вигляді IS-елементів, і включають, окрім гена транспозази, додаткові гени. Транспозони позначають буквами **Tn**, після яких зазвичай розташовують цифри, наприклад Tn1, Tn5 або Tn10. Транспозони, що містять гени стійкості до антибіотиків, як правило, виявляються в R-плазмідах, які часто містять кілька різних транспозонів. Передачею транспозонів частково обу-

мовлене швидке набуття патогенними бактеріями множинної лікарської стійкості.

випадкової послідовності з декількох нуклеотидів у місці інтеграції IS-елементу.

8.1.4. IS-ЕЛЕМЕНТИ

IS-елементи (від англ. *Insertion Sequences* – вставні послідовності) часто зустрічаються в клітинах прокаріотів, їх фагах та плазмідах. Вони були відкриті на початку 1970-х рр. П. Старлінжером, Г. Седлером і Дж. Шапіро під час вивчення мутацій незвичайного типу (із сильно полярним ефектом) у *gal*-опероні *E. coli*. Існують різні IS-елементи, і бактерії зазвичай містять у хромосомі по кілька копій кожного з них.

На обох кінцях ці елементи містять необхідні для переміщення, майже ідентичні інвертовані послідовності в *цис*-положенні. У центральній частині всі IS-елементи містять один ген, який позначається *tnp*. Виняток становить елемент IS1, що включає дві таких рамки. Продукт гена *tnp* названий **транспозазом**, він каталізує перенесення IS-елемента у новий локус. При цьому відбувається подвоєння

8.1.5. ПОМІРНІ БАКТЕРІОФАГИ

Помірні бактеріофаги (див. розділ 6.5) – бактеріофаги, які викликають лізогенію. Помірні бактеріофаги інфікують клітину, але не викликають її лізису. Після введення нуклеїнової кислоти в клітину хазяїна помірні фаги здатні надалі або піти літичним шляхом, аналогічно вірулентному фагу, або перейти в особливий стан, що отримав назву “профаг”. При цьому ДНК бактеріофага, що потрапила в клітину, вбудовується у бактеріальну хромосому або переходить у плазмідоподібний стан і передається спадково від клітини до клітини. Така культура бактерій називається лізогенною. Під дією різних чинників, а іноді спонтанно може відбуватися перетворення профага на вегетативну форму, що супроводжується розмноженням бактеріофага, лізисом клітини і виходом бактеріофагів з клітини.

8.2.

ФОРМИ МІНЛИВОСТІ БАКТЕРІЙ

У бактерій розрізняють 2 види мінливості – фенотипову і генотипову (рис. 8.4).



Рис. 8.4. Види мінливості бактерій

8.2.1. МОДИФІКАЦІЇ

Фенотипова (модифікаційна) мінливість – це зміна фенотипових ознак бактерій під впливом зовнішніх факторів. Носить адаптивний характер. Генотип при цьому не змінюється. Модифікації є наслідком пластичності клітинного метаболізму. Вони не передаються спадково і з часом згасають, тобто повертаються до початкового фенотипу через більше (тривалі модифікації) або менше (короточасні модифікації) число поколінь.

Генетична мінливість зачіпає генотип. В її основі лежать мутації і рекомбінації.

8.2.2. МУТАЦІЇ

Мутаціями називають раптову стрибкоподібну зміну генотипу організму, що передається спадково, внаслідок чого виникають організми – мутанти. Вони можуть бути індуковані та спонтанні.

Індуковані мутації здійснюються під впливом мутагенних чинників, деякі з них відомі: наприклад, УФ-випромінювання, температура, акридинові барвники, сполуки іприту, деякі антибіотики (мітоміцин, брунеоміцин, налідиксова кислота), навіть продукти обміну самої мікробної клітини (табл. 8.2).

Табл. 8.2. Мутагенні фактори і механізми їх дії

Мутагенний фактор	Механізм дії
5-бромурацил	Аналог тиміну, заміщення
Азотиста кислота	Дезамінує нуклеотиди
Акридинові барвники	Комплекс з ДНК, інтеркаляція
Нітрозосполуки (нітрозогуанін, нітрозосечовина)	Множинний ефект, супермутаген
УФ-промені (260 нм)	Утворення в ДНК тимінових димерів
Іонізуюче опромінення	Руйнування ДНК, летальний ефект
Транспозони	Вимкнення генів, додаткова генетична інформація

Проте частіше спостерігаються так звані спонтанні мутації, причина яких не з'ясована.

Мутації розрізняються за кількістю задіяних нуклеотидів: це може бути велика перебудова у ДНК або локальна, на рівні пари нуклеотидів, точкова мутація.

Великі мутації:

- Делеція – випадіння великої кількості нуклеотидів.
- Інверсія – поворот ділянки ДНК на 180 °С.
- Дуплікація – подвоєння (повторення) ділянки ДНК.
- Дислокація – перестановка сегментів хромосоми.

При великих мутаціях змінюється кілька пар нуклеотидів. Це в більшості випадків спричинює загибель бактерій.

Точкові мутації:

- точкова делеція – виключення одного нуклеотиду
- вставка – додавання одного нуклеотиду

- транзиція – заміна однієї пари нуклеотидів іншою парою
- трансверсія – зміна місцями нуклеотидів однієї пари.

При точкових мутаціях, як і при великих, генетично змінюються властивості мікробів.

У результаті точкових мутацій синтез білка може бути повністю заблокований за рахунок “безглузлого” кодону, або синтезуватиметься змінений (неактивний) білок, що призведе або до втрати якоїсь фенотипової ознаки у мутанта, або, рідше, до появи у нього нової ознаки. Отримання індукованих мутацій (мутантів) – один з основних способів вивчення генетики мікроорганізмів.

Ефекти мутацій можуть бути усунені або шляхом репарації ушкодженої ділянки гена, або за допомогою супресорних мутацій, тобто мутацій в інших генах, що знімають або нейтралізують ефект первинної мутації. Для цього існує спеціальний еволюційно сформований механізм генетичної репарації.

Доля мутантних організмів залежить від ступеня збереження їх життєздатності. Мутації у мікроорганізмів, пов'язані з набуттям лікарської стійкості, надають їм важливих селективних переваг в умовах повсюдного застосування антибіотиків та різних інших хіміопрепаратів.

8.2.3. РЕКОМБІНАЦІЇ

Трансформація – це явище передачі генетичної інформації бактерії-реципієнта за допомогою ізолюваної дезоксирибонуклеїнової кислоти бактерії-донора. Трансформація спричинює появу у трансформованої клітини (трансформанта) та її потомства нових ознак, характерних для донорської клітини – джерела ДНК. Явище трансформації було відкрито у 1928 р. англійським ученим Ф. Гриффітом, який спостерігав

успадковане відновлення синтезу капсульного полісахариду у пневмококів при зараженні мишей сумішшю убитих нагріванням капсульних бактерій (S-форма) та живих безкапсульних бактерій (R-форма). Організм миші в цих експериментах відіграв роль своєрідного детектора, оскільки набуття капсульного полісахариду супроводжувалося здатністю викликати смертельний для тварини інфекційний процес (рис. 8.5). У подальших експериментах було з'ясовано, що трансформація відбувається, навіть якщо замість цілих убитих клітин до R-форми пневмококів додавали екстракт із S-форми. У 1944 р. О.Евері із співробітниками (США) виявив, що чинником, який забезпечує трансформацію, є молекули ДНК. Ця робота була першим дослідженням, яке довело роль ДНК як носія спадкової інформації.

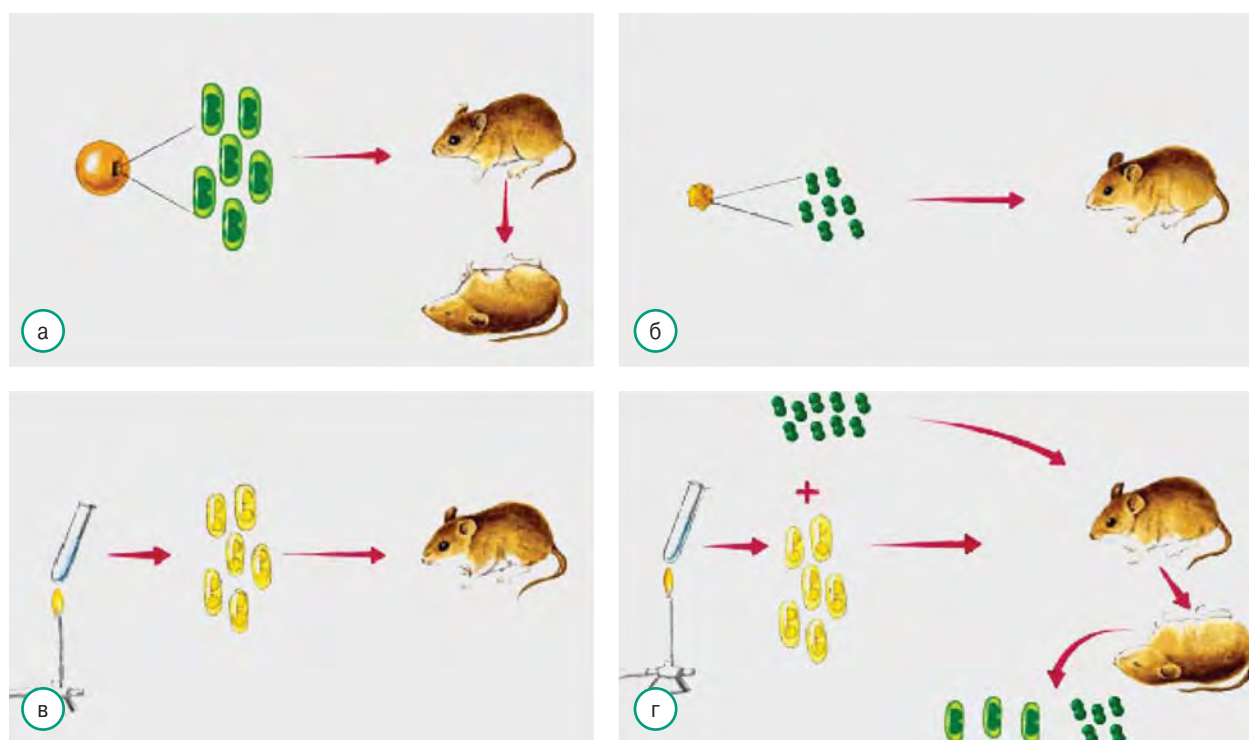


Рис. 8.5. Схема експерименту Гриффіта (за Стентом):

а – миша, якій введена культура патогенного капсульованого штаму S пневмококів, гине;

б – миша, якій введена культура непатогенного безкапсульного R- мутанта нормального S-штаму, не гине;

в – миша, якій введена культура S-штаму, убитого заздалегідь нагріванням, не гине;

г – миша, якій введена суміш живої культури R-мутанта та убитої нагріванням культури нормального S-штаму, гине.

В останньому випадку присутність убитих нагріванням S-бактерій викликала трансформацію живих R-бактерій, внаслідок чого в них відновилася здатність до утворення капсули і патогенність.

Окрім пневмококів, трансформація виявлена і вивчена на деяких інших бактеріях. Використання в експериментах генетичних ознак (наприклад, стійкість до дії клітинних отрут, потреба у певних чинниках росту), що легко враховуються, а також застосування ДНК з радіоізотопною міткою дозволили дати трансформації кількісну оцінку. Трансформацію у бактерій розглядають як складний процес, що має такі стадії:

1. фіксація молекул ДНК клітиною-реципієнтом;
2. проникнення ДНК всередину клітини;
3. включення фрагментів трансформувальною ДНК у хромосому клітини-реципієнта;
4. формування “чистих” трансформованих варіантів.

Фіксація ДНК відбувається на особливих ділянках клітинної поверхні (рецепторах), кількість яких обмежена. Після дуже короткого терміну (у межах 1 хв.) після фіксації, частина ДНК проникає в клітину. Клітини однієї бактеріальної культури можуть різко розрізнятися за проникністю для ДНК. Ті з них, які здатні включати чужорідну ДНК, називаються компетентними. Число компетентних клітин у популяції незначне і залежить від генетичних особливостей бактерій і фази росту бактеріальної культури. Розвиток компетентії пов'язують із синтезом особливого білка, що забезпечує проникнення ДНК у клітину.

Після проникнення до клітини двониткової ДНК одна нитка розпадається до моноолігонуклеотидів, друга – вбудовується в хромосому клітини-реципієнта. Подальша реплікація такої гібридної структури призводить до вищеплення “чистих” клонів трансформантів, у потомстві яких закріплена ознака, що кодується ДНК донора.

Застосування трансформації дозволило провести генетичний аналіз бактерій, у яких не описано інших форм генетичного обміну (кон'югації, трансдукції). Крім того, трансформація – зручний метод для з'ясування впливів на біологічну активність ДНК фізичних або хімічних змін її структури. Подальший розвиток науки дозволив використовувати для трансформації не тільки фрагменти бактеріальної хромосоми, але й ДНК бактеріальних плазмід і бактеріофагів. Цей метод широко використовується для внесення до клітини гібридної ДНК у дослідженнях із так званої генної інженерії.

Трансдукція – перенесення спадкового матеріалу від клітини-донора до клітини-реципієнта за допомогою помірного бактеріофага. Трансдукція була відкрита Д. Ледербергом і Циндером у 1953 році у *S. typhimurium*. Переносником інформації виявився бактеріофаг *S. typhimurium*. Явище трансдукції

обумовлюється лише помірними бактеріофагами, оскільки вірулентні фаги не лізогенізують культуру бактерії, а руйнують її. Трансдукція може закінчитися по-різному: якщо ДНК донора не включиться в хромосому реципієнта, то при поділі клітини така ДНК передається тільки одній дочірній клітині. Це – абортивна трансдукція. Якщо ж трансдукуючий елемент донора включається (інтегрує) в хромосому реципієнта, то явище називається фаговою конверсією; при цьому бактеріофаг може нести різні ділянки хромосоми та включати їх також у різні частини геному реципієнта (так звана трансдукція). В іншому випадку помірний фаг певного виду включає трансдукційний фрагмент завжди у строго визначений локус хромосоми (специфічна трансдукція).

У явищі трансдукції розрізняють такі етапи:

1. розщеплення бактерійної хромосоми під впливом фага;
2. вбудовування ділянки хромосоми бактерії в геном фага;
3. перенос фагом цього фрагменту до бактерії-реципієнта;
4. інтеграція внесеного фрагменту ДНК з хромосомою бактерії-реципієнта.

Кон'югація – це передача хромосомного матеріалу клітини-донора клітині-реципієнту в процесі прямого контакту. Умовою кон'югації є присутність плазмід F (плазмід фертильності, *sex*-плазмід) у хромосомі донора. Така культура бактерій називається Hfr (*high frequency recombination*), або “чоловічим” штамом, на відміну від культури реципієнта, позбавленої F- плазмід і названої “жіночим штамом”. Кон'югація була виявлена Д. Ледербергом і Татумом у 1946 р. у результаті тривалих цілеспрямованих досліджень. Вони довели, що кон'югація відбувається з частотою 10^{-7} .

Пізніше Хейс (1952) довів ДНК-походження плазмід F та її здатність перебувати як в автономному від хромосоми стані (культура F), так і з'єднуватися з нею (культура Hfr). Лише в цьому останньому положенні чинник обумовлює активну передачу хромосоми клітини-донора клітині-реципієнтові.

Кон'югація має наступні етапи:

1. зближення клітин;
2. утворення між ними особливих містків з порожнистих білкових трубочок, що знаходяться на поверхні F⁺ клітин (так звані *sex*-пілі);
3. передача через цей канал хромосомного матеріалу (рис. 8.6).

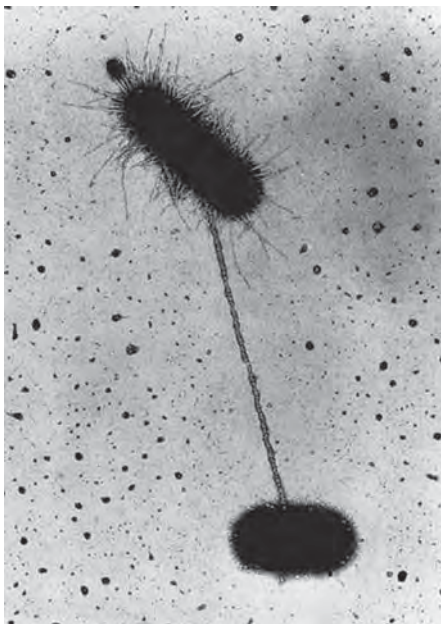


Рис. 8.6. Процес кон'югації у бактерій (електронограма Charles C. Brinton, Jr.)

Перенесення всієї хромосоми триває близько 90 хвилин. Якщо виникне розрив містка, то передана буде тільки частина хромосоми. Розірвати кон'югаційний місток можна за допомогою інтенсивного струшування. Завдяки цьому можна визначити, які генетичні ознаки (а отже, й гени) передаються в процесі кон'югації за певний проміжок часу, яка послідовність з'єднання генів у геномі бактерій. Це один із поширених методів побудови генетичних карт бактерій (рис. 8.7). Рекомбінація генів шляхом кон'югації відбувається рідко: тільки у 0,001 % схрещувань, і не всі штами мають цю здатність. Так, із 2000 штамів кишкової палички виявлено тільки 50, що мають цю властивість.

8.2.4. ДИСОЦІАЦІЯ БАКТЕРІЙ

У 1921 році Аркрайт і Поль де Крайф описали своєрідну форму мінливості, яка характеризується одночасною зміною властивостей бактерій на рівні окремих колоній. Це явище було назване дисоціацією. Дисоціація – своєрідне явище внутрішньовидової

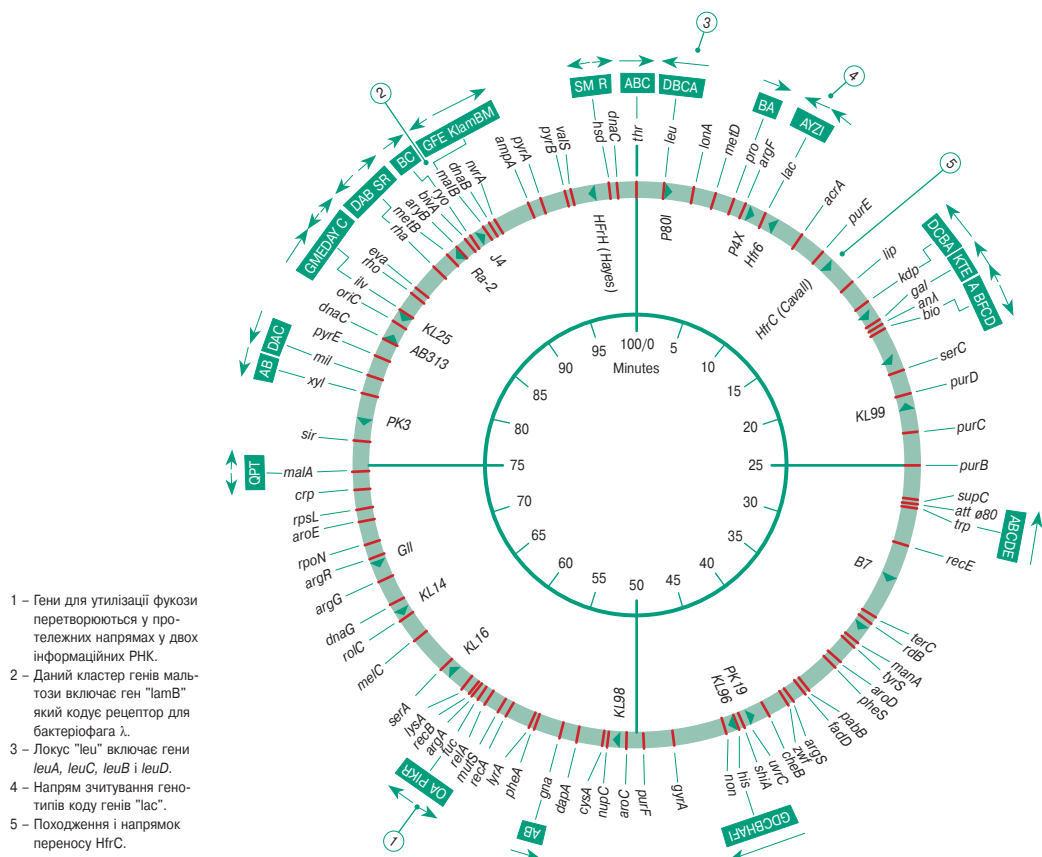


Рис. 8.7. Генетична карта *E. coli*.

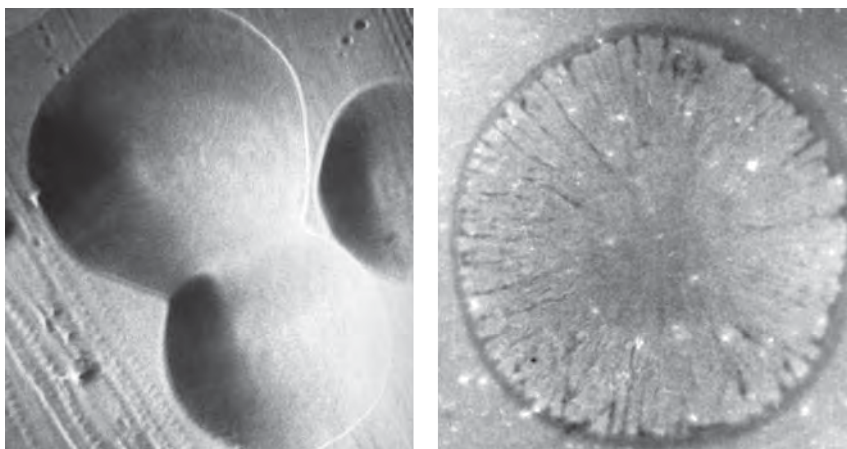


Рис. 8.8. S-форма (ліворуч) та R-форма (праворуч) колоній бактерій

мінливості бактерій під впливом несприятливих умов існування. В основі цього явища – запрограмовані в геномі мутації. Дисоціація проявляється у вигляді утворень двох типів колоній при розсіванні чистої культури бактерій на твердому поживному середовищі. Один тип – R-колонії (англ. *rough* – нерівний) характеризується нерівними краями і шорсткою поверхнею; другий тип – S-колонії (англ. *smooth* – гладенький) мають округлу форму та гладеньку поверхню (рис. 8.8). Процес дисоціації, тобто розщеплення за названими ознаками бактеріальних клітин, що формують обидва типи колоній, зазвичай має односпрямований перебіг: від S- до R-форми, іноді через проміжні стадії утворення слизових M-колоній. Зворотний перехід R- до S-форми спостерігається рідко.

Мутації, які спричиняють S-R-дисоціації, належать до інерційних, оскільки вони виникають після вбудовування позахромосомних чинників спадковості, зокрема помірних фагів, у бактеріальну хромосому. Біологічне значення R-S-дисоціації полягає в

набутті бактеріями певних селективних переваг, які забезпечують їх існування в організмі людини або у зовнішньому середовищі. До них належить більша стійкість S-форм до фагоцитозу макрофагами, бактерицидної дії сироватки крові. R-форми мають більшу стійкість до чинників навколишнього середовища. Вони довше зберігаються у воді, молоці.

Водночас S-R-форми дисоціації у багатьох випадках ускладнюють бактеріологічну діагностику ряду інфекційних захворювань, наприклад, дизентерії Зонне, ешерихіозу, викликаного *E. coli* 0124.

У процесі дисоціації одночасно із зміною морфології колоній змінюються біохімічні ознаки бактерій, їх стійкість до фізичних та хімічних чинників зовнішнього середовища, антигенні та патогенні властивості бактерій, зокрема, продукція токсинів.

Для більшості патогенних бактерій характерний ріст у вигляді S-форми колоній. Виняток становлять бактерії туберкульозу, чуми, сибірки, туляремії, *Cl. perfringens*, *Cl. novyi*, *Cl. tetani*.

8.3.

ГЕНЕТИЧНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ

8.3.1. РЕСТРИКЦІЙНИЙ АНАЛІЗ

Дозволяє визначити генетичну спорідненість штамів; виявити ділянки, піддані мутаціям; отримати рестрикційну карту певного виду мікробів.

Даний метод ґрунтується на застосуванні ферментів, що мають назву рестриктаз.

У геномі конкретної таксономічної одиниці знаходиться строго певне (генетично детерміноване) число ділянок упізнання для певної рестриктази.

Якщо виділену з конкретного мікроба ДНК обробити певною рестриктазою, то це спричинить утворення строго визначеної кількості фрагментів ДНК фіксованого розміру. Про розмір кожного типу фрагментів можна дізнатися за допомогою електрофорезу в агарозному гелі: дрібні фрагменти переміщуються в гелі швидше, ніж більші за розміром фрагменти, і довжина їх пробігу більша. ДНК у гелі забарвлюють бромистим етидієм та фотографують в УФ-випромінюванні. У такий спосіб можна отримати рестрикційну карту певного виду мікробів.

Зіставляючи карти рестрикції ДНК, виділених з різних штамів, можна визначити їх генетичну спорідненість, виявити належність до певного виду або роду, а також знайти ділянки, піддані мутаціям.

Цей метод використовується також як початковий етап методу визначення послідовності нуклеотидних пар (секвенування) та методу молекулярної гібридизації.

8.3.2. МЕТОД МОЛЕКУЛЯРНОЇ ГІБРИДИЗАЦІЇ

Дозволяє виявити ступінь схожості різних ДНК. Застосовується під час ідентифікації мікробів для визначення їх точного таксономічного положення.

Метод ґрунтується на здатності дволанцюгової ДНК при підвищеній температурі (90 °C) в лужному середовищі денатурувати, тобто розплітатися на дві нитки, а при пониженні температури на 10 °C знову відновлювати початкову дволанцюгову структуру. Метод потребує наявності молекулярного зонда.

Зондом називається одностанцюгова молекула нуклеїнової кислоти з радіонуклідною міткою, з якою порівнюють досліджувану ДНК.

Для проведення молекулярної гібридизації досліджувану ДНК розплітають зазначеним вище способом, одну нитку фіксують на спеціальному фільтрі, який потім поміщають у розчин, що містить радіоактивний зонд. Створюють умови, сприятливі для утворення подвійних спіралей. У разі наявності комплементарності між зондом і досліджуваною ДНК вони утворюють між собою подвійну спіраль, що можна виявити за допомогою підрахунку ступеня радіації.

8.3.3. ПОЛІМЕРАЗНА ЛАНЦЮГОВА РЕАКЦІЯ (ПЛР)

ПЛР дозволяє виявити мікроб у досліджуваному матеріалі від хворого без виділення чистої культури – за наявністю в матеріалі ДНК мікробів.

Для проведення цієї реакції з досліджуваного матеріалу виділяють ДНК, у якій визначають наявність специфічного для даного мікроба гена. Виявлення гена здійснюють його накопиченням. Для цього необхідно мати праймери комплементарного 3'-кінцям ДНК початкового гена.

Накопичення (ампліфікація) гена виконується так. Виділену з досліджуваного матеріалу ДНК нагрівають. При цьому ДНК розпадається на 2 нитки. Додають праймери. Суміш ДНК і праймерів охолоджують. При цьому праймери, за наявності в суміші ДНК шуканого гена, зв'язуються з його комплементарними ділянками. Потім до суміші ДНК і праймера додають ДНК-полімеразу та нуклеотиди. Встановлюють температуру, оптимальну для функціонування ДНК-полімерази. У цих умовах, у разі комплементарності ДНК гена і праймера, відбувається приєднання нуклеотидів до 3'-кінців праймерів, у результаті чого синтезуються дві копії гена. Цей цикл повторюють знову і знову, при цьому кількість ДНК гена збільшуватиметься кожного разу удвічі. Проводять реакцію у спеціальних приладах – ампліфікаторах (термоциклерах). Ампліфіковану НК виявляють після електрофорезу в агарозному гелі. ПЛР широко застосовується для діагностики вірусних і бактеріальних інфекцій.

8.3.4. РИБОТИПУВАННЯ ТА ОПОСЕРЕДКОВАНА ТРАНСКРИПЦІЄЮ АМПЛІФІКАЦІЯ РИБОСОМАЛЬНОЇ РНК

Послідовність нуклеотидних основ в оперонах, які кодують рРНК, відрізняється консервативністю, властивою кожному виду бактерій. Ці оперони представлені на бактеріальній хромосомі у кількох копіях. Фрагменти ДНК, отримані після її оброблення рестриктазами, містять послідовності генів рРНК, які можуть бути виявлені методом молекулярної гібридизації з міченою рРНК відповідного виду бактерій. Кількість і локалізація копій оперонів рРНК і рестрикційний склад сайтів як усередині рРНК-оперона, так і по його фланках варіюють у різних видів бактерій. На підставі цієї властивості побудований метод риботипування, який дозволяє проводити генетичний моніторинг виділених штамів бактерій. На даний час риботипування проводиться в автоматичному режимі у спеціальних приладах.

Опосередкована транскрипцією ампліфікація рРНК використовується для діагностики мішаних інфекцій. Цей метод базується на виявленні за допомогою молекулярної гібридизації ампліфікова-

них рРНК, специфічних для певного виду бактерій. Дослідження проводиться в три етапи:

1. ампліфікація пулу рРНК на матриці, виділений з досліджуваного матеріалу ДНК за допомогою ДНК-залежної РНК-полімерази;
2. гібридизація накопиченого пулу рРНК з комплементарними видоспецифічними рРНК олігонуклеотидами, міченими флюорохромом або ферментами;

3. визначення продуктів гібридизації методами денситометрії, імуноферментного аналізу (ІФА).

Реакція проводиться в автоматичному режимі в установках, у яких одночасно визначення рРНК, що належать до різних видів бактерій, досягається розділенням ампліфікованого пулу рРНК на кілька проб, до яких вносяться комплементарні видоспецифічні рРНК та мічені олігонуклеотидами для гібридизації.

8.4.

ГЕНЕТИКА ВІРУСІВ

Віруси є генетичними паразитами, що мають незвичайну будову: геном і більш чи менш складну оболонку, основною функцією якої є доставка вірусного геному всередину клітини-хазяїна. Як облигатні внутрішньоклітинні паразити віруси примушують

клітину-хазяїна синтезувати компоненти вірусної частки і/або бути носієм вірусного геному. Геном вірусу може існувати в клітині у формі провірусу, тобто молекули ДНК (геномної або ДНК-копії геномної РНК), інтегрованої в ДНК хромосоми хазяїна.

8.4.1. ОСОБЛИВОСТІ ГЕНОМІВ ВІРУСІВ

Геноми вірусів містять ДНК чи РНК і мають молекулярну масу від $1,5 \times 10^6$ (парвовіруси) до $1,2 \times 10^8$ (поксвіруси). Геноми більшості вірусів є гаплоїдними, тобто містять тільки одну копію кожного гена. Винятком є ретровіруси, які мають диплоїдний геном – дві однакові молекули нуклеїнової кислоти, що містяться в одному віріоні.

Форми організації генетичного матеріалу вірусів різноманітні: геноми можуть бути одно- чи двонитковими, лінійними або кільцевими (циклічними), сегментованими (фрагментованими) чи суцільними (нефрагментованими); нитки нуклеїнових кислот, з яких складається геном, можуть мати позитивну (“+”) або негативну (“-”) полярність (табл. 8.3).

Таблиця 8.3. Форми організації генетичного матеріалу вірусів

Структура геному		Приклади вірусів людини
<i>ДНК-вмісні віруси можуть мати:</i>		
1	Одониткову лінійну ДНК (“+” і “-” нитки знаходяться в різних віріонах, але транскрибується лише “-” нитка)	Парвовіруси
2	Двониткову кільцеву ДНК	Папіломавіруси, поліомавіруси
3	Двониткову циклічну ДНК, частково одониткову: довга “-” нитка ДНК є повною, коротка “+” нитка – неповною (її дефект складає 15–50 % довжини кільця)	Вірус гепатиту В (ВГВ)
4	Двониткову лінійну ДНК	Аденовіруси, поксвіруси, герпесвіруси
<i>РНК-вмісні віруси можуть мати:</i>		
1	Одониткову лінійну нефрагментовану РНК з “+” полярністю	Пікорнавіруси

Продовження таблиці 8.3.

Структура геному		Приклади вірусів людини
2	Однониткову лінійну нефрагментовану РНК з “–” полярністю	Рабдовіруси (вірус сказу), вірус кору та інші параміксовіруси
3	Однониткову лінійну фрагментовану РНК з “–” полярністю	Віруси грипу
4	Двониткову лінійну фрагментовану РНК з “±” полярністю	Реовіруси
5	Диплоїдний геном – дві ідентичні копії однониткової лінійної нефрагментованої РНК з “+” полярністю	Вірус імунodefіциту людини та інші ретровіруси.
6	Однониткова кільцева РНК	Дельтавірус гепатиту

Вірусні геноми можуть мати моноцистронну чи поліцистронну структуру. Цистрон – це ділянка геномної нуклеїнової кислоти, в якій закодована структура одного поліпептидного ланцюга. Звичайно цистронами називають структурні гени, що кодують білки, з яких складається вірусна частка. У моноцистронних геномах гени розташовуються лінійно, вони не накладаються один на одного. У поліцистронних геномах гени перекриваються, тобто накладаються один на одного. У такому геномі деякі гени мають мозаїчну структуру, тобто в їх складі містяться як екзони, так і інтрони. Екзонами називають ділянки генів, у яких закодована нуклеотидна послідовність зрілих інформаційних РНК (іРНК) – молекул, що несуть інформацію про первинну структуру білка. Інтрони – це ділянки генів, які не несуть інформації про структуру даного білка.

Усі вірусні геноми мають промотори, а також структурні гени або комбінацію структурних та регуляторних генів. Промотори – це ділянки нуклеїнових кислот, розташовані попереду структурних генів. Вони є місцями зв’язування РНК-полімераз. Промотори контролюють транскрипцію вірусних генів, тобто їх експресію (синтез білків, що закодовані у структурах певних генів). Регуляторні гени кодують неструктурні регуляторні білки (не входять до складу віріонів), які впливають на транскрипцію. Так звані енхансери її посилюють, репресори – пригнічують. Наприклад, у ретровірусів (ВІЛ, HTLV-1, HTLV-2) енхансери входять до складу так званих “довгих кінцевих повторів”, LTR (*long terminal repeats*), які розташовуються на обох кінцях геномної РНК (рис. 8.9).

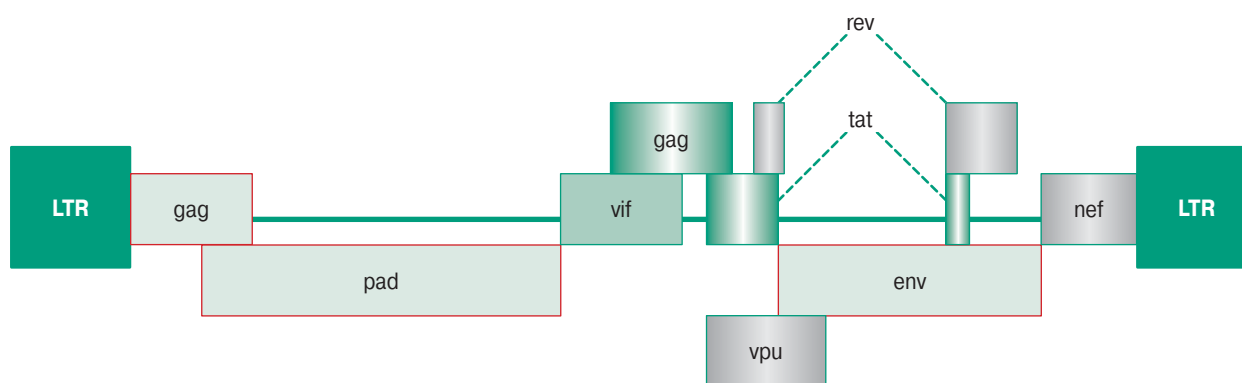


Рис. 8.9. Принципова структура геному вірусу імунодефіциту людини I типу (ВІЛ-1). Лінійний нефрагментований “+” РНК геном є поліцистронним. Деякі гени накладаються один на одного. Гени *gag*, *pol* і *env* кодують структурні білки. Регуляторні гени *tat*, *rev*, *nef*, *vpr*, *vpu* і *vif* кодують неструктурні регуляторні білки. Гени *tat* і *rev* мають мозаїчну структуру. Довгі кінцеві повтори (LTR) містять промотори і енхансери. Геном має 16 рамок читування.

Однониткові вірусні РНК поділяють на молекули з позитивною (“+”) або негативною (“-”) полярністю. Вірусна “+” РНК функціонує всередині інфікованої клітини-господаря як інформаційна чи матрична РНК (мРНК). Вона зв’язується з рибосомами й ініціює трансляцію, тобто синтез вірусних білків. Вірусна “-” РНК не здатна ініціювати трансляцію. Вона має послідовності нуклеотидів, які є комплементарними послідовностям мРНК. Безпосередньо “-” РНК не може зв’язуватися з рибосомами і служити матрицею для синтезу білка. Тому віруси, що мають “-” РНК геном, містять у складі віріона РНК-залежну РНК-полімеразу (транскриптазу). Цей фермент є необхідним для початку реплікації вірусу. Він забезпечує транскрипцію, тобто утворення молекули мРНК, яка є позитивною копією негативною геномної РНК. Така мРНК є матрицею для синтезу вірусних білків.

Матричні РНК вірусів (“+” РНК) мають характерні послідовності нуклеотидів на кінцях молекул. Зазвичай на 3'-кінці мРНК розташовується поліаденоїлова послідовність, а на 5'-кінці – так звана “шапочка”. Поліаденоїлові послідовності (poly-A) захищають мРНК від швидкого руйнування клітинними ферментами і беруть участь у трансляції. 5’ “шапочка”, чи “кеп” (cap), забезпечує початкове зв’язування мРНК з рибосомою і також перешкоджає ферментному руйнуванню молекули “+” РНК. Деякі віруси, наприклад, ортоміксовіруси, в результаті своєї транскрипції утворюють інформаційні РНК, які не мають “кепу”. Такі вірусні транскрипти не можуть зв’язуватися з рибосомами. Проте віруси грипу мають ферменти, які відщеплюють 5'-кінці клітинних мРНК, що містять “кеп”, і приєднують ці “шапочки” до вірусних транскриптів. Після такого “кепування” вірусні мРНК стають здатними транслюватися на рибосомах клітини-хазяїна. Пікорнавіруси і каліцівіруси на 5'-кінцях своїх “+” РНК замість “шапочки” мають спеціальні геномні білки (VPg), ковалентно зв’язані з РНК. Ці геномні білки існують у якості затравок для реплікації, тобто утворення дочірніх вірусних геномів.

Деякі РНК-віруси мають фрагментований (сегментований) геном. Більшість геномних фрагментів являють собою індивідуальні гени, що кодують один білок, але деякі фрагменти кодують більше ніж один білок. Наприклад, сьомий фрагмент генома вірусу грипу А кодує два матриксні білки: М1 і М2, а восьмий фрагмент – неструктурні білки NS1 та NS2. Різні білки, що кодуються одним геномним фрагментом, утворюються в результаті сплайсингу вірусної мРНК або завдяки тому, що мають свою

окрему рамку зчитування. Сплайсингом називають процес ферментативного видалення з пре-РНК інтронів – ділянок, які не несуть інформації щодо певного білка, із наступним зшиванням решти ділянок, що кодують амінокислотні послідовності цього білка (екзонів). Така ситуація є проявом одного з механізмів збільшення інформативної ємності вірусного геному. Необхідність існування таких механізмів обумовлена малими розмірами вірусних часток і, відповідно, малим об’ємом вірусних геномів. Ці механізми властиві майже для всіх вірусів, проте різні віруси використовують різні можливості: перекривання генів, зсув рамки зчитування генетичної інформації під час транскрипції (синтез РНК на матриці ДНК) або трансляції (синтез білка на матриці РНК), сплайсинг та інші.

Ретровіруси є унікальними живими організмами, які здійснюють так звану “зворотну транскрипцію”, тобто синтез ДНК-копії вірусного РНК-геному за допомогою ферменту РНК-залежної ДНК-полімераз, що зветься зворотною транскриптазою, чи ревертазою. Процес зворотної транскрипції дозволяє цим РНК-вмісним вірусам утворювати ДНК-копії вірусного геному, які можуть інтегруватися (вбудовуватися) у хромосомні ДНК клітин-хазяїнів.

Кільцева структура вірусної ДНК необхідна для інтеграції з хромосомною ДНК клітини-хазяїна. Вона захищає вірусний геном від дії ферментів нуклеаз.

8.4.2. ФОРМИ МІНЛИВОСТІ ВІРУСІВ

Вірусам властиві як неспадкова, так і спадкова форми мінливості. До неспадкової мінливості належать модифікації, що являють собою фенотипові зміни, які не супроводжуються порушеннями стабільності геному. Модифікаціями є включення до складу капсиду чи суперкапсиду речовин клітини-хазяїна (ліпідів, вуглеводів) або білків інших вірусів при їх спільній реплікації (феномени фенотипічного змішування і фенотипічного маскування).

До спадкової мінливості вірусів належать мутації та генетичні рекомбінації. Мутації – це зміни первинної структури геному, які успадковуються і спричиняються хімічними (хлор- чи азотвмісні органічні речовини), фізичними (радіоактивне, рентгенівське чи ультрафіолетове випромінювання) чи біологічними мутагенами. За механізмом змін генетичного матеріалу процеси, що призводять до мутацій, поділяють на делеції (зникнення певного фрагмента геному), транслокації (переміщення цього фрагмента з однієї ділянки геному в іншу), інверсії (обертання фрагмента геному навколо

своєї осі), дуплікації (дублювання фрагмента геному) та інсерції (вставки фрагмента чи його копії в новому місці усередині геному). За впливом на життєдіяльність вірусів мутації поділяють на *нейтральні, умовно-летальні і летальні*. За впливом на напрямок змін фенотипу їх поділяють на *прямі* (змінюють фенотип) і *обернені* мутації (відновлюють вихідний фенотип). За об'ємом генетичного матеріалу, що змінюється стосовно усього геному, мутації поділяють на *генні* (в межах одного гена) і *геномні* (змінюється кількість генів у геномі, або структура більше ніж одного гена). За об'ємом змін генні мутації можуть бути *точковими* (зміни одного нуклеотиду), а також *триплетними* або *політриплетними* (зміни відповідно одного або кількох кодонів). Усі типи генних мутацій можуть призвести до зсуву рамки зчитування. Вони є основою імунологічного феномена, що зветься антигенним дрейфом. Цей феномен полягає у поступовій зміні антигенної специфічності вірусних білків і супроводжується відповідним поступовим зниженням авідності антитіл людини до цих вірусних антигенів.

Генетичні рекомбінації – це перерозподіл генетичного матеріалу у дочірніх вірусів на основі обміну фрагментами геномних нуклеїнових кислот між різними вірусами або між вірусами і клітинами-господарями. За способом перерозподілу генетичного матеріалу процеси, що призводять до рекомбінації, поділяють на *кросинговер* (перехрещення), *транскрипцію “у вигляді стрибка”*, *транслокацію* та *інсерцію з наступною делецією*.

Кросинговер спостерігається у ДНК-вірусів. Він здійснюється завдяки перехрещенню геномів батьківських вірусів, коли нитки ДНК батьківських вірусів розриваються і з'єднуються між собою. Якщо у кросинговері беруть участь два дефектні віруси, ушкодження молекул ДНК яких не збігаються, в одного з рекомбінантних дочірніх вірусів може цілком відновитися нормальний геном.

Транскрипція “у вигляді стрибка” властива для РНК-вірусів. Молекула ферменту РНК-полімерази під час копіювання однієї нитки лінійної “+” РНК в молекулу “–” РНК може “перестрибнути” на іншу сусідню молекулу “+” РНК і продовжити зчитування генетичної інформації вже з другої матриці. При цьому послідовність нуклеотидів гібридної молекули “–” РНК, що утворилася таким чином, буде комбінацією копій двох матричних молекул “+” РНК.

Транслокація є характерною для РНК-вірусів, що мають фрагментований геном (вірусів грипу). Протягом одночасної інфекції однієї клітини-господаря двома родинними вірусами, що мають різну струк-

туру гомологічних геномних фрагментів, відбувається обмін 1–2 фрагментами РНК між дочірніми вірусами. Транслокація є основою імунологічного феномена, що зветься антигенним шифтом. Цей феномен полягає у швидкій і повній зміні антигенної специфічності одного чи двох поверхневих білків рекомбінантного вірусу.

Інсерція з наступною делецією властива для вірусів, що здатні інтегрувати свій геном у геном клітини-господаря. До них належать ретровіруси і деякі ДНК-віруси (гепадна-, герпес-, аденовіруси). Спочатку відбувається інсерція вірусної ДНК в геном клітини. Далі вірусний геном виходить з генома клітини. При цьому може здійснитися делеція клітинного гена, тобто його відрив і включення до складу вірусної ДНК. Такий процес має назву прямої рекомбінації. Якщо після цього вірус, що містить фрагмент геному першої клітини, потрапляє в іншу клітину-хазяїна, він після нової інтеграції залишає в геномі цієї другої клітини ДНК першої клітини. Цей процес називається оберненою рекомбінацією і може призвести до пухлинної трансформації другої клітини-господаря.

8.4.3. ДИСОЦІАЦІЯ ВІРУСІВ

Феномен дисоціації вірусів докладно вивчено на прикладі ентеровірусів. Доведено, що ентеровірусні популяції закономірно складаються з двох генетичних варіантів, які мають різний афінитет до природного сорбенту бентоніту. Один з варіантів ($A_{\text{бент}}^-$) сорбується лише при кислих рН (<5,0), другий ($A_{\text{бент}}^+$) – як при кислих, так і при лужних рН. Відсоткове співвідношення цих варіантів неоднакове у різних типів ентеровірусів.

Під час репродукції у клітині відбувається закономірне розщеплення (дисоціація) на ці два варіанти. Віріон з характеристикою $A_{\text{бент}}^+$ дає потомство, більшість якого має батьківську характеристику і незначну кількість (< 1 %) віріонів з характеристикою $A_{\text{бент}}^-$ (рис. 8.10).

Варіанти $A_{\text{бент}}^+$ і $A_{\text{бент}}^-$ мають неоднакові біологічні властивості. Вони розрізняються за вірулентністю, імуногенністю, здатністю долати плацентарний бар'єр та ембріопатогенністю, інтерферогенністю, гемаглютинуючою активністю, резистентністю та іншими властивостями. На поверхні віріонів $A_{\text{бент}}^+$ знайдені ліпідні фрагменти (рис. 8.11).

При проведенні генетичних досліджень були виявлені розбіжності і в геномі дисоціантів. Зокрема, є відмінності в нуклеотидній послідовності гену VP1,

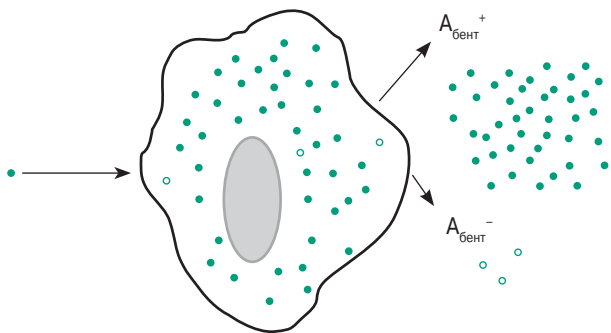


Рис. 8.10. Схема дисоціації ентеровірусів. Після репродукції в клітині віріонів Абент⁺ серед потомства є частина віріонів Абент⁻.

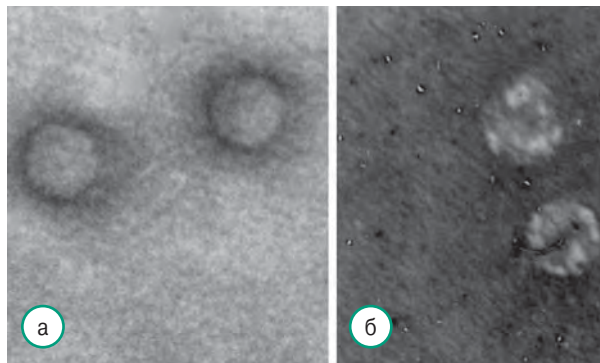


Рис. 8.11. Порівняльні електроннографи віріонів Абент⁻ (а) та Абент⁺ (б). На поверхні віріонів Абент⁺ адсорбовані ліпіди клітинної мембрани.

що зумовлює розбіжності в амінокислотному складі та конформаційній структурі капсидного білка VP1. В основі дисоціації вірусів, подібно до дисоці-

ації бактерій, лежить мутаційний механізм, стратегічно запрограмований у геномі і спрямований на збереження виду вірусів в різних умовах існування.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ:

1. Назвіть переваги бактерій і вірусів з точки зору генетики.
2. Дайте характеристику геному бактерій.
3. Що собою являє бактеріальна хромосома?
4. Який принцип роботи оперона?
5. Перечисліть позахромосомні генетичні елементи бактерій.
6. Що таке модифікаційна мінливість?
7. Які основні типи мутацій відбуваються у бактерій?
8. Які типи рекомбінацій існують у бактерій?
9. Що таке феномен дисоціації?
10. Які ви знаєте генетичні методи діагностики?

9 РОЗДІЛ

БІОТЕХНОЛОГІЯ

9.1.

ВИЗНАЧЕННЯ БІОТЕХНОЛОГІЇ

Поняття “біотехнологія” (грец. *bios* – життя, *teken* – майстерність, *logos* – наука) стосується науково-виробничої діяльності людини, під час якої з біологічних об’єктів або за їх допомогою одержують технологічні продукти. Мікроорганізми є одними з основних об’єктів, що використовуються у біотехнології. Як кінцевий продукт у цих технологіях використовують змінений мікробами субстрат, продукти метаболізму й самі мікробні клітини. Традиційні біотехнології застосовують чисті культури

мікроорганізмів із заданими властивостями – “культурні раси”, високоактивні варіанти, одержані при селекції та шляхом генетичних модифікацій. Одним з основних напрямків біотехнології є розробка лікувально-профілактичних та діагностичних препаратів.

До нових напрямків належать молекулярні біотехнології із застосуванням іммобілізованих ферментів та культур мікроорганізмів і генномодифікованих мікроорганізмів. Основою для одержання таких мікроорганізмів є генна інженерія.

9.2.

МІКРООРГАНІЗМИ В БІОТЕХНОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСАХ

У мікробіотехнологічних процесах широко застосовують дріжджі *Saccharomyces cerevisiae*, *S. carlsbergensis*, *S. uvarum* та ін. Їх використовують у хлібо-

пекарстві, пивоварінні, виробництві вин, отриманні соків, кормового білка, поживних середовищ для вирощування бактерій і культур еукаріотичних клітин.

У молочній промисловості застосовують різні раси молочнокислих стрептококів, лактобактерій, а також біфідобактерій і грибів. Бактерії роду *Acetobacter* застосовуються для одержання оцтової кислоти; роду *Bacillus* – для отримання ферментів (*B. subtilis*); засобів захисту рослин (*B. thuringiensis*); роду *Clostridium* – для зброджування вуглеводів в ацетон, етанол, бутанол; псевдомонади (*P. denitrificans*) – для отримання вітаміну B₁₂; *Corynebacterium glutamicum* – для отримання амінокислот.

Бактерії родів *Thermoaerobacter* та *Zymomonas* здатні зброджувати вуглеводи з утворенням великої кількості етанолу, який застосовується як пальне. На основі анаеробного розкладу клітковини метаногенними археобактеріями продукують метан (біогаз).

У сільському господарстві застосовують культури бактерій *Rhizobium* і *Bradorhizobium*, здатних фіксувати атмосферний азот.

Як гормон, що регулює ріст та розвиток рослин, застосовують гіберелінову кислоту – продукт метаболізму гриба *Giberella fujikuroi*.

Для боротьби з комахами-шкідниками використовують бактерії *Bacillus thuringiensis*. Методами генної інженерії ген білкового токсину *Bacillus thuringiensis* перенесено в клітини картоплі й одержано сорти, стійкі до колорадського жука.

Для боротьби зі шкідливими комахами застосовують також рослинні бакуловіруси (віруси ядерного поліедрозу). Амінокислоти, а також білок одноклітинних організмів, одержані мікробними технологіями, застосовують у кормовиробництві.

Мікроорганізми застосовують у системах санітарної очистки. На очисних спорудах накопичуються природні сукупності мікроорганізмів, так званий “активний намул”. Спеціальні культури мікроорганізмів здатні асимілювати не тільки органіку, але й токсичні неорганічні сполуки. Ці ж бактерії використовують у системах локальної каналізації (біоуалети). Мікробні біотехнології використовують для одержання діагностичних і лікувально-профілактичних препаратів.

Біотехнологічні діагностичні препарати – це насамперед препарати антигенів мікроорганізмів (діагностикуми). На основі мікробних ферментів створені аналітичні тест-системи для виявлення рівня глюкози та інших метаболітів у крові чи інших рідинах організму.

Профілактичні препарати – це вакцини на основі живих мікроорганізмів, інактивованих мікробних клітин, окремих компонентів клітин чи специфічних мікробних білків.

Серед лікувальних препаратів найбільше значення мають антибіотики. Основним продуцентом антибіотиків є гриби *Penicillium chrysogenum* (пеніциліни), актиноміцети *Cephalosporium acremonium* (цефалоспорици), роду *Streptomyces* (аміноглікозиди, тетрацикліни, макроліди), бактерії *Bacillus polymyxa* (поліміксини).

Важливі фармакологічні препарати кортикостероїди, статеві гормони одержують із рослинних стероїдів, шляхом їх хімічної модифікації грибами роду *Rhizopus* та бактеріями *Corynebacterium simplex*.

До складу препаратів-пробіотиків (препаратів для корекції нормальної мікрофлори людського організму) входять біфідобактерії, лактобактерії, пропіонобактерії, *E. coli*, деякі види бацил. Препарати пробіотиків застосовують у вигляді чистих культур (біфідобактерин, колібактерин), суміші культур (біфікол, мультипробіотики) або при виготовленні продуктів з визначеними лікувально-профілактичними властивостями (біокефір, біойогурт).

Із застосуванням мікробіологічних біотехнологій одержують інтерферони, імуномодулятори (ліпополісахарид, препарати з бактерій штаму БЦЖ, пірогенал), лімфокіни. Ці препарати застосовують для лікування вірусних інфекцій, злоякісних пухлин, порушень імунітету. Як лікувальні препарати застосовують мікробні ферменти, полісахаридні компоненти кровозамінників, вітаміни.

До препаратів, одержаних біотехнологічними методами, належать також лікувальні й діагностичні бактеріофаги, моноклональні антитіла.

9.3.

ПРИНЦИПИ ОДЕРЖАННЯ БІОТЕХНОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

Виробнича схема отримання біотехнологічної продукції складається з основних етапів:

1. пошук мікроорганізмів-продуцентів, селекція високоактивних штамів;
2. культивування промислових штамів мікроорганізмів;

3. виділення, концентрація і очистка кінцевої речовини;
4. виготовлення, стандартизація і контроль готового продукту (препарату).

Промисловий штам повинен рости на дешевих субстратах; швидко розмножуватися; синтезува-

ти багато потрібних і мало непотрібних побічних продуктів; мати фізіологічну стабільність в умовах виробництва; бути фагостійким і нешкідливим для людей та довкілля. Промислові мутантні або отримані методами генетичної інженерії штами мікроорганізмів (суперпродуценти) продукують потрібні речовини у сотні і тисячі разів більше, ніж їх природні попередники.

Культивування мікроорганізмів для біотехнологічних цілей ведеться на спеціальних середовищах у ферментерах великих об'ємів в умовах стерильності. Розрізняють глибинне культивування, коли мікроорганізми ростуть у всьому об'ємі ферментера, та поверхневе – коли мікроорганізми ростуть на поверхні середовища. У сучасних технологічних лініях застосовують принцип хемостата – коли до ферментерів автоматично подається поживне середовище і відводяться продукти технологічного процесу для подальшої переробки.

Метаболіти, що виділяються мікробними клітинами у середовище, називають екзопродуктами. Ендопродукти одержують при руйнуванні самих мікробних клітин.

Сучасні молекулярні біотехнології застосовують препарати ферментів, як правило, мікробного походження. Широко використовуються іммобілізовані ферменти, тобто ферменти, адсорбовані на носіях, через які пропускаються компоненти біотехнологічних процесів. Завдяки ферментам відбу-

ваються біохімічні зміни субстрату й одержується кінцевий продукт.

Мікробіологічний контроль біотехнологічного виробництва.

Функціонування мікробіологічних виробництв потребує постійного контролю – мікробіологічного та біохімічного. Мікробіологічний контроль передбачає:

1. Забезпечення і підтримання умов, необхідних для нормальної життєдіяльності мікробів-продуцентів.
2. Контроль виробничого процесу та готової продукції.
3. Своєчасне виявлення мікробів-шкідників, встановлення джерела їх появи.

Для забезпечення стабільності готового препарату, особливо живих культур мікроорганізмів, застосовують метод ліофільного висушування із замороженого стану. При зберіганні таких препаратів застосовують принцип “холодового ланцюга”, коли для препарату з моменту випуску, при транспортуванні та зберіганні забезпечуються оптимальні температурні умови.

Мікробні ферменти та метаболіти знайшли застосування у медицині.

Джерела одержання деяких ферментів та області їх застосування показані у табл. 9.1.

Таблиця 9.1. Мікробні ферменти та їх застосування

Фермент	Джерело одержання	Область застосування
Глюкозооксидаза	Гриби	Визначення рівня глюкози в крові та сечі
Уратоксидаза	Гриби	Визначення рівня сечової кислоти
Амілази Протеази Ліпаза	Гриби, бактерії	Фармакологічні засоби для покращення травлення
Протеаза	Бактерії	Препарати для лікування ран
Стрептокіназа	Бактерії	Препарати для розчинення тромбів у кровоносних судинах
Аспарагіназа	Бактерії	Препарат для лікування лейкозів

Мікробні біотехнології застосовуються для одержання вітамінів, амінокислот, карбонових кислот

тощо. Мікроби-продуценти цих речовин і їх застосування показані у табл. 9.2.

Таблиця 9.2. Деякі речовини, які одержують біотехнологічними методами

Речовина	Мікроб-продуцент	Застосування
Рибофлавін, Вітамін В12 Аскорбінова кислота	Ashbia goshii, Propionibacterium shermanii, Ervinia herbicola	Медицина, харчова промисловість
Лізин, глютамінова кислота	Corynebacterium glutamicum, Brevibacterium flavum	Медицина, харчова промисловість
Глюконова кислота	Acetobacter	Медицина (кальцій-глюконат, глюконат заліза)
Лимонна кислота	Aspergillus niger	Медицина, харчова промисловість
Полісахариди (декстран)	Leuconostoc mesenteroides	Медицина (високомолекулярні розчини-кровозамінники)

9.4.

ГЕНОІНЖЕНЕРНІ БІОТЕХНОЛОГІЇ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ МІКРООРГАНІЗМІВ

Найчастіше мікроорганізмами-реципієнтами, що застосовуються у мікробіологічних генноінженерних біотехнологіях, є бактерії *E. coli*, *B. subtilis*, дріжджі *S. cerevisiae*.

Генноінженерні методи застосовують для одержання діагностичних і профілактичних препаратів з білків мікроорганізмів, які не вдається культивувати в лабораторіях або коли мікроорганізм вископатогенний і небезпечний при промисловому виробництві.

Основні етапи одержання рекомбінантного штаму мікроорганізмів.

1. Одержання гена, який потрібно пересадити в мікроорганізм. Гени людини одержують із клітин, які у великій кількості продукують необхідний білок. Для цього спочатку з клітин методами препаративної біохімії виділяють відповідну матричну РНК. На цій РНК одержують ДНК-копію, за допомогою ретровірусної РНК-залежної ДНК-полімерази. Невеликі гени можна одержати шляхом хімічного синтезу.

2. Пересадка гена у вектор. Вектором називають генетичну структуру, за допомогою якої необхідний ген переносять у мікроорганізм. Найчастіше векторами є бактеріальні плазміди. Універсальни-

ми векторами є плазміди pBR322, pUC19, а також бактеріофаг ламбда *E. coli*. Для пересадки гена в плазміді її “розрізають” ферментом – рестриктазою. Рестриктаза розрізає молекулу ДНК так, що утворюються “липкі кінці” – кінцеві ділянки ДНК, до яких легко приєднуються комплементарні нитки ДНК. До “липкого кінця” приєднують одержаний на попередньому етапі ген. За допомогою ферменту лігази плазмід-вектор знову зшивають у кільце.

3. Введення вектора у бактерію-реципієнт. У компетентні клітини, здатні сприймати чужу ДНК, вектор можна ввести: шляхом трансформації, методами мікроін'єкцій, електропорації (при електричному розряді у стінці бактерій утворюються тимчасові пори, через які проникає вектор), “генетичного обстрілу” (вектор адсорбують на поверхні мікрочастинок золота або вольфраму, а ці частинки вводять у клітину шляхом мікрровибуху у середовищі). Якщо пересадка гена була вдалою, одержаний штам клітин починає синтезувати необхідні речовини. Для того щоб таку речовину застосувати як медичний препарат, необхідно її сконцентрувати, очистити від компонентів клітин і середовища.

У таблиці 9.1. представлені основні продукти, одержані генноінженерним шляхом, які використовують у сучасній медицині.

Таблиця 9.1. Основні генноінженерні продукти, що використовуються в медицині

Назва білка	Основні комерційні назви фармацевтичних препаратів	Використання
Інсулін	Хумулін, новолін	Гормон-регулятор обміну глюкози, застосовується для лікування діабету
Гормон росту людини (соматотропний)	Протропін, гуматроп	Стимулює ріст, лікування гіпофізарного нанізму (карликовості)
Фактор росту кісток	–	Стимуляція росту кісткових клітин, лікування остеопорозу
Альфа-інтерферон	Рекомбінантний альфа-інтерферон людини, роферон, реальдерон	Імуномодулятор, лікування вірусних інфекцій і злоякісних пухлин
Бета-інтерферон	Рекомбінантний бета-інтерферон людини, бетаферон, ребіф	Імуномодулятор, лікування вірусних інфекцій, злоякісних пухлин, аутоімунних захворювань, розсіяного склерозу.
Гамма-інтерферон	Рекомбінантний гамма-інтерферон людини, актімун	Імуномодулятор, лікування вірусних інфекцій і злоякісних пухлин, розсіяного склерозу
Інтерлейкін-2	Рекомбінантний – інтерлейкін-2 людини, пролейкін	Імуномодулятор, стимулятор клітинного імунітету, лікування імунодефіцитів і злоякісних пухлин
Фактор некрозу пухлин (TNF)	–	Імуномодулятор, викликає загибель злоякісних клітин, лікування раку
Активатор тканинного плазміногену (TPA)	Актилізе	Розчинення кров'яних згустків, використовується при хворобах серця і після операцій на серці.
Фактор згортання крові VIII	Рекомбінант	Стимуляція згортання крові, лікування гемофілії
Фактор росту епідермісу	–	Регуляція обміну кальцію, лікування ран і опіків
Фактор стимуляції гранулоцитів	Філграстин, нейпоген	Стимуляції утворення нейтрофілів у кістковому мозку, лікування злоякісних пухлин та попередження інфекцій.
Еритропоетин	Прокрит, епоген	Стимуляція еритропоезу, лікування анемії, особливо у хворих з гемодіалізом.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ:

1. Що таке біотехнологія?
2. Які препарати можна отримати за допомогою біотехнології?
3. Назвіть основні етапи виробничої схеми отримання біотехнологічної продукції.
4. Які основні вимоги до промислових штамів мікроорганізмів?
5. Як відбувається промислове культивування мікроорганізмів?
6. Назвіть основні напрями мікробного контролю.
7. Яким чином забезпечується стабільність готового препарату?
8. Що таке принцип “холодового ланцюга”?
9. Назвіть основні генноінженерні продукти, що використовуються у медицині.
10. Перечисліть основні етапи отримання рекомбінантних штамів мікроорганізмів.

10 РОЗДІЛ

ПРОТИМІКРОБНІ ПРЕПАРАТИ

10.1.

ХІМІОТЕРАПІЯ ЯК НАУКА. ІСТОРІЯ РОЗВИТКУ

Задовго до відкриття світу мікроорганізмів лікарі виношували ідею боротьби з інфекційними захворюваннями за допомогою різних речовин неорганічного і органічного походження. У XVI сторіччі італієць Д. Фракастора висунув принцип лікування шляхом знищення “живого контакту” в організмі хворого, а швейцарський лікар Т. Парацельс емпірично лікував ртуттю хворих на сифіліс. Однак відсутність об’єктивних знань про природу захворювань унеможливлювала створення чіткої теорії. Формування мікробіології як науки створило реальні умови для пошуку специфічних засобів боротьби зі збудниками хвороб. Робота науковців у цьому напрямку призвела до формування самостійної медико-біологічної науково-практичної дисципліни – хіміотерапії.

Хіміотерапія – направлена дія на патологічний процес, викликаний мікроорганізмами чи іншими

паразитами, за допомогою лікарських засобів, спрямованих на знищення збудника або на пригнічення його розмноження і обмеження патогенного впливу.

Слід підкреслити, що термін “хіміотерапія” стосується лікування захворювань тільки паразитарного походження. Оскільки клітини злоякісних пухлин мають ознаки паразитизму, то хімічні сполуки, що здатні пригнічувати їх життєдіяльність, теж відносять до хіміотерапевтичних засобів. Застосування лікарських засобів у процесі лікування хвороб іншого походження включають у поняття “фармакотерапія”. Датою зародження хіміотерапії вважають 1891 р., коли російський лікар Д. Л. Романовський уперше довів можливість специфічної дії хініну на збудника малярії в організмі людини.

Засновником наукової хіміотерапії є німецький учений П. Ерліх (1854–1915 рр.), який разом зі своїми співробітниками-хіміками вів цілеспрямований син-

тез нових хімічних сполук з метою створення речовин із протимікробними властивостями. Захопившись ідеєю “магічної кулі” – речовини, здатної в організмі людини влучати у паразита, П. Ерліх дослідив на заражених експериментальних тваринах понад 600 хімічних сполук. Результатом цієї титанічної роботи стало відкриття у 1909 р. сполуки миш’яку – сальварсану, що проявляв високу ефективність у лікуванні сифілісу і поворотного тифу. Наступний визначний етап розвитку хіміотерапевтичної науки пов’язаний з іменем німецького вченого-бактеріолога, лауреата Нобелівської премії Г. Домагга, який у 1935 р. ввів у хіміотерапевтичну практику “червоний стрептоцид” і тим започаткував численну групу сульфаніламідних протимікробних засобів.

Найважливішим досягненням у розвитку хіміотерапії стало відкриття антибіотиків. У 1929 р. англійський бактеріолог А. Флемінг випадково виявив здатність плісневих грибів затримувати ріст золотистого стафілокока і довів наявність протимікробної речовини у фільтраті бульйонної культури *Penicillium notatum*. Однак А. Флемінгу не вдалося виділити цю речовину у чистому вигляді. У 1940 р. це зробили професори Оксфордського університету Х. Флорі та Е. Чейн (виходець з України). За родовою назвою гриба-продуцента сполука отримала назву “пеніцилін” і відкрила нову еру у боротьбі з інфекційними хворобами. За відкриття пеніциліну А. Флемінг, Х. Флорі та Е. Чейн у 1945 році були удостоєні Нобелівської премії.

У Росії З. Ф. Єрмольєва, Г. Ф. Гаузе, в Україні – В. С. Деркач, зробили на той період великий внесок у вчення про антибіотики. В. С. Деркач отримав

синтетичний антибактеріальний препарат саназин і біологічним шляхом одержав протипухлинний антибіотик неоцид.

Цілеспрямований пошук продуцентів протимікробних речовин серед мікроорганізмів ґрунту вів професор Руджерського університету (США), народжений в Україні (с. Нова Прилука Липовецького району Вінницької обл.), З. Ваксман. Його багаторічна робота увінчалась відкриттям у 1942 р. першого антибіотика аміноглікозидного ряду – стрептоміцину. Це відкриття також було відзначено Нобелівською премією. З. Ваксманом був запропонований термін “антибіотик” (від грецьк. *anti* – проти, *bios* – життя) і одне з перших вдалих визначень антибіотиків (1953): “Антибіотики – це хімічні речовини, що утворюються мікроорганізмами, які здатні у розчинах пригнічувати ріст або навіть руйнувати клітини бактерій та інших мікроорганізмів”.

Серед інших вітчизняних науковців значний внесок у розвиток хіміотерапії зроблено М. Ф. Гамалією, який виділив із культури синьогнійної палички антибіотик піокластин.

Колективом науковців Інституту мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного під керівництвом академіка В. Г. Дроботько у 1948 р. винайдено препарат грибкового походження – мікроцид, а пізніше розроблено ряд антибіотиків рослинного походження (іманін, новоіманін, сальвін). Великий внесок у дослідження антибіотиків належить академіку В. В. Смірнову. Завдяки праці названих вище і багатьох інших учених-мікробіологів арсенал хіміотерапевтичних засобів сучасності нараховує понад 6000 штучно синтезованих і природних сполук.

10.2.

ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ

Хіміотерапевтичні препарати – лікарські засоби, які безпосередньо або після відповідних перетворень в організмі людини згубно діють на збудників хвороби. Хіміотерапевтичними засобами можуть бути лише сполуки, що мають спорідненість до хімічних складових збудників хвороб і чинять на них селективну токсичну дію, не спричиняючи шкідливого впливу на клітини організму людини. З метою визначення можливості використання хімічної сполуки в якості хіміотерапевтичного засобу П. Ерліх увів в обіг поняття хіміотерапевтичного індексу.

Хіміотерапевтичний індекс – відношення максимально переносимої організмом людини дози речовин без виникнення симптомів токсичного впливу до мінімальної дози тієї ж речовини, що має лікувальну дію. Визнано доцільним використовувати в хіміотерапевтичній практиці ті хімічні сполуки, які мають хіміотерапевтичний індекс більше трьох.

Арсенал хіміотерапевтичних засобів у наш час досить широкий. За специфічністю протипаразитарної дії хіміотерапевтичні препарати поділяють на наступні групи: протибактеріальні; протигрибкові; антипротозойні; протівірусні; протипухлинні; антигельмінтні.

Злоякісні пухлини і гельмінти не є предметом вивчення медичної мікробіології, тому протипухлинні і антигельмінтні препарати тут розглядатися не будуть. Хіміотерапевтичні препарати з протимікробною дією класифікують за хімічною структурою.

Сульфаніламід. В основі молекули препаратів цієї групи знаходиться циклічна структура параамінопохідних сульфанілової кислоти. За механізмом дії ці препарати є антиметаболітами. У життєдіяльності мікроорганізмів значну роль відіграє параамінобензойна кислота (ПАБ), що необхідна для синтезу фолієвої кислоти, а остання, у свою чергу, бере участь у синтезі пуринових основ і в подальшому – нуклеїнових кислот. Сульфаніламід, будучи надто схожий за хімічною структурою із ПАБ, надходить у клітину бактерії і блокує синтез фолієвої кислоти. У медичній практиці використовують стрептоцид, сульфадимезин, сульфадиметоксин, сульфаметоксазол, етазол, сульфален, які вирізняються швидкістю всмоктування зі шлунково-кишкового тракту та виведення з організму. До препаратів цього ряду виявляють найбільшу чутливість стрептококи, шигели, протей, ешерихії. Сульфаніламід діють тільки бактеріостатично.

Похідні нітрофурану мають у молекулі п'ятичленне фуранове кільце з нітрогрупою біля одного з атомів вуглецю. У медичній практиці широко застосовують: фурацилін, фуразолідон, фуразолін, фурадонін, фурагін, солафур, ніфурател, ніфуроксазид.

Механізм протимікробної дії похідних нітрофурану пов'язаний зі здатністю пригнічувати окислювально-відновлювальні ферменти бактерій. Спектр протимікробної дії нітрофуранів охоплює грампозитивну кокову флору, менінгококи, сальмонели, шигели. Відомі сполуки, які мають протигрибкові властивості, як-то нітрофунгін. Нечутливими до дії препаратів цього ряду є протей, збудники туберкульозу, спороутворюючі анаеробні мікроорганізми та віруси. Паличка синьо-зеленого (синьогнійна паличка) гною здатна утилізувати нітрофуранові сполуки і використовувати їх як джерело енергії, і тому нерідко контаміновані цими мікроорганізмами розчини фурациліну в умовах хірургічних стаціонарів виконують роль резервуарів псевдомонадної інфекції.

Похідні імідазолу і триазолу являють собою п'ятичленну структуру, що містить у циклі атоми азоту. Серед препаратів, які знайшли найбільше застосування, є такі препарати, як: метронідазол, тинідазол, нітазол, тіберал. Механізм їх дії полягає у зв'язуванні відновлених нітрогруп з мікробною

ДНК і припиненні зв'язку із синтезом бактеріальної нуклеїнової кислоти. Ця група препаратів виявляється ефективною при лікуванні захворювань, викликаних найпростішими (урогенітальний трихомоніаз, амебіаз) і неспороутворюючими облигатними анаеробами (бактероїди, кампілобактери). В останні роки синтезовано цілу групу імідазольних і триазольних похідних, які мають протигрибкові властивості. До них належать мікозолон, міконазол, кетоконазол, клотримазол, флуконазол, ітраконазол. Механізм протигрибкової дії цих препаратів полягає у блокуванні синтезу ергостерину, що входить у структуру цитоплазматичної мембрани грибів.

Похідні хіноліну, хіноксаліну та хінолону. В основі молекули усіх препаратів цієї групи знаходиться ядро з двох шестичленних циклів. Шляхом хімічних модифікацій такої структури одержано велику кількість хіміопрепаратів різноманітного спектра протимікробної дії, механізм якої ґрунтується на ушкодженні генетичного апарату мікробних клітин та припиненні синтезу ДНК за рахунок блокування ДНК-гіраз.

До цієї групи відносять протималярійні засоби хлорохін, мефлохін, плаквеніл. Як антисептик використовують препарат широкого спектра протибактеріальної дії діоксидин. Ряд сполук мають обмежений спектр протибактеріальної дії, але при введенні в організм у високій концентрації накопичуються у сечі, і тому їх використовують для лікування бактеріальних уражень сечовидільних шляхів (нітросолін, грамурин, налідиксова та піпемідієва кислоти). Тиліхінол і ентєросептол високоефективні у лікуванні інфекцій шлунково-кишкового тракту. Революційним кроком у розвитку хіміотерапії вважають створення фторованих похідних хінолону, які виявляють бактерицидну дію на широкий спектр патогенних бактерій, у тому числі резистентних до антибіотиків. У медичній практиці з їх числа ефективно використовують норфлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, гатифлоксацин та ін.

Похідні ізоніотинової кислоти являють собою шестичленну циклічну сполуку, в одному з положень якої міститься атом азоту. Сполуки цієї групи діють бактеріостатично на збудників туберкульозу і складають основу протитуберкульозної хіміотерапії. Інші мікроорганізми до них малочутливі або нечутливі. До них належать ізоніазид, фтивазид, етіонамід, протіонамід, салюзид та ін.

Діамінопіримідини у шестичленному циклі мають два атоми азоту і дві аміногрупи в якості радикалів.

Група нараховує лише два, проте високоефективні, лікарські засоби. Триметоприм у комбінації з сульфаніламідною сполукою сульфаметоксазолом під назвами бісептол і бактрим використовують для

лікування великого переліку захворювань бактеріальної природи. Піриметамін – антипротозойний препарат, один із небагатьох, що проявляє ефективність у лікуванні токсоплазмозу.

10.3.

АНТИСЕПТИКИ ТА ДЕЗІНФЕКТАНТИ

На відміну від хіміотерапевтичних препаратів, антисептики не потрапляють у судинне русло організму людей, а запобігають накопиченню небезпечних мікроорганізмів на непошкодженій шкірі, в ранах, на слизових оболонках і у порожнинах тіла. Дезінфектанти націлені на знищення патогенних і умовно-патогенних мікробів на об'єктах середовища, яке оточує людину. Існує група засобів гігієнічної дезінфекції шкіри людини.

За сучасною анатомо-терапевтичною хімічною класифікаційною системою (АТС) лікарських засобів ВООЗ спеціалізована підгрупа “Антисептичні і дезінфікуючі засоби” віднесена до анатомічної групи “Дерматологічні засоби”. Однак, враховуючи необхідність використання антисептичних препаратів майже у всіх галузях медицини, цією групою перелік антисептиків не обмежується. Численні антисептичні засоби включені до анатомічних груп “Засоби, що діють на респіраторну систему”, “Засоби, що впливають на сечовидільну систему”, “Засоби для застосування у стоматології”, “Засоби, що застосовуються в офтальмології” тощо.

Нерідко основною протимікробною діючою речовиною різних антисептичних і дезінфікуючих засобів є одна і та ж хімічна сполука. Тому зручно класифікувати препарати цієї групи саме за хімічним походженням.

Галоїдвмісні сполуки. З їх числа медичне застосування мають препарати хлору і йоду. Хлорвмісні антисептики, розчиняючись у воді, вивільняють активний хлор і утворюють хлорноватисту кислоту, яка, розпадаючись, вивільняє активний кисень. Під дією активного хлору і кисню ушкоджуються сульфгідрильні групи мікробних білків, у т.ч. ферментів. Бактерицидна активність хлорвмісних антисептиків визначається часткою активного хлору. Хлорвмісні препарати поділяють на неорганічні та органічні сполуки. Із неорганічних сполук протимікробну активність виявляють гіпохлорит кальцію (хлорне вапно) і гіпохлорит натрію. Хлорне вапно містить

від 28 до 38 % активного хлору. Розчини хлорного вапна використовують для грубої дезінфекції санітарних вузлів, вигрібних ям, скотомогильників і т.п. Використання препарату обмежується його різким неприємним запахом і низькою стійкістю. При зберіганні у сухому місці хлорне вапно втрачає 3 % активного хлору протягом 30 днів, а вміст активного хлору менше 15 % робить його непридатним для використання.

Гіпохлорит натрію використовують у вигляді 4–5 % розчинів для знезаражування апаратури медичного призначення. До групи дезінфектантів органічних сполук хлору відносять хлораміни, дихлорізоціанурову кислоту та її солі, а також гідантоїни. Хлорамін містить до 30 % активного хлору. У вигляді 0,5 % водного розчину його використовують для дезінфекції рук. 2 % розчини застосовують для дезінфекції приміщень.

Новими хлорвмісними вітчизняними дезінфектантами є хлоран та хлорантоїн, що випускаються у порошку і таблетках для виготовлення 0,2 % розчинів, якими знезаражують медичні інструменти й апаратуру. Дихлорізоціанурова кислота містить до 70 % активного хлору. Таблетки і гранули її натрієвої солі мають назву клорсепт. Робочі розчини усіх хлорвмісних антисептиків малостійкі, а роботу з ними слід здійснювати з використанням засобів захисту органів дихання і очей.

Йод уперше застосовано для обробки ран у 1885 році. Механізм протимікробної дії йоду полягає у галогенізації бактеріальних білків. Настоянка йоду має універсальний спектр протимікробної дії, ефективно знищує грампозитивні і грамнегативні бактерії, гриби, віруси. Незалежно від виду мікроорганізму, бактерицидний ефект досягається в процесі 1-хвилинного контакту розчину йоду та інфекційних збудників. Негативною якістю цього препарату є виражена загальнотоксична і місцево подразнююча дія, яка проявляється у високій частоті йодних контактних дерматитів, виникненні

хімічних опіків шкіри. Широке застосування у лікуванні гнійних ран, обробці шкіри операційного поля знайшли комплексні препарати йоду з органічними сполуками, які носять назву йодофорів. У них йод перебуває в іонізованому стані. Іонізований йод, на відміну від молекулярного, не чинить загально-токсичного впливу, зберігаючи протимікробну дію на протязі значно більших експозицій, ніж розчини йоду. Найширше з йодофорів використовують йодинол, йодонат, йодовідон та йодопірон.

Окислювачі. До цієї групи належать перманганат калію, перекис водню. Препарати мають універсальний спектр протимікробної дії, механізм якої полягає в окисненні сульфгідрильних і гідроксильних груп білків і ліпідів бактерій. Перманганат калію використовують у вигляді 0,01–2 % водних розчинів для антисептичних ванн, промивання ранової поверхні. Перекис водню у вигляді 3 % водного розчину – для обробки ран, у вигляді 6 % розчину – для знезаражування інструментів.

Для знезаражування шкіри рук хірургічного медперсоналу використовують препарат екстемпорального приготування первомур, який містить перекис водню та мурашину кислоту. При змішуванні речовин утворюється надмурашина кислота, яка надає потужну окислюючу дію на складові бактерій, вірусів. Важливою є наявність споридної дії у цього препарату.

Перекисні сполуки входять до складу комплексних дезінфікуючих засобів дезоксон і віркон. Основними недоліками окислювачів є те, що вони при зберіганні швидко руйнуються і втрачають протимікробні властивості. Інактивацію цих препаратів спостерігають у присутності органічних речовин (сироватка крові, гнійний вміст ран), що також істотно знижує їх антисептичний ефект. Загальним недоліком галоїдів і окислювачів є те, що їх окислювальний вплив рівною мірою здійснюється як на мікробні клітини, так і на речовину предметів, на яких знаходяться мікроорганізми. Тому контакт із препаратами цієї групи хірургічного інструментарію та медичного обладнання супроводжується швидкою корозією металевих, окисленням гумових та полімерних частин, що обмежує застосування галоїдів і окислювачів в якості дезінфектантів та стериліантів.

Солі важких металів. Помічено, що у срібному посуді вода ніколи не зацвітає і навіть набуває лікувальних властивостей. Через три години після внесення у воду, яка знаходиться у срібній ємкості, зависі кишкової палички і сальмонел, живих мікроорганізмів не виявляється. Бактерицидний

вплив металів, майже нерозчинних у воді, носить назву олігодинамічної дії, механізм якої полягає в адсорбції позитивно заряджених іонів металів на поверхні негативно зарядженої поверхні бактерій. Високу бактерицидну активність має ряд неорганічних та органічних сполук металів, що утворюють альбумінати з білками клітин і денатурують їх. Раніше з метою знезаражування широко застосовували двухлористу ртуть (сулема). Але у зв'язку зі здатністю цього препарату всмоктуватись через шкіру і високу токсичність цей препарат вилучений з використання. На сьогодні в медичній практиці зі сполук ртуті застосовують мертіолат – як консервант у вакцинних препаратах і косметичних засобах та як засіб знезаражування контактних лінз в офтальмології.

Як антисептики використовують препарати срібла. Нітрат срібла (ляпіс) застосовують для лікування кон'юнктивітів, обробки ерозій і тріщин слизових у вигляді 1–2 % розчинів. Протаргол є розчинним у воді протеїнатом, що містить до 8 % срібла. Колоїдний розчин, який містить 70 % срібла, називають коларголом. З інших неорганічних солей металів у складі комплексних антисептичних засобів використовують окис і сульфат цинку.

Феноли. Механізм протимікробної дії цих препаратів полягає у порушенні цілостності клітинної стінки і денатурації бактеріальних білків. Спектр протимікробної дії фенолів охоплює грампозитивні і грамнегативні бактерії, мікобактерії туберкульозу, гриби, найпростіші, рикетсії, віруси. Малочутливими до фенолів є псевдомонади, спороутворюючі анаеробні мікроорганізми. Як антисептики використовуються похідні фенолу гексахлорофен, резорцин, тимол, ваготил, триклозан.

Альдегіди. Мають потужну бактерицидну дію на весь спектр мікроорганізмів за рахунок високої хімічної реактогенності. Сполуки цього ряду швидко алкілюють аміно-сульфгідрильні та карбоксильні групи білків, що спричиняє коагуляцію останніх. Особливо цінною є наявність у альдегідів споридної дії. Першим у ряду альдегідів слід назвати формальдегід – альдегід мурашиної кислоти. При кімнатній температурі ця сполука являє собою газ, який використовують для знезараження речей у дезінфекційних камерах, а також для “холодної” стерилізації виробів медичного призначення, виготовлених із термолабільних матеріалів, у газових стерилізаторах.

Янтарний альдегід входить до складу окремих комплексних засобів дезінфекції та стерилізації виробів медичного призначення, у т.ч. ендоскопічно-

го обладнання. Завдяки наявності у молекулі двох хімічно активних альдегідних груп найвищу протимікробну дію виявляє глутаровий альдегід, що є основною діючою речовиною численних дезінфектантів і стерилантів (деконекс, сайдекс, корзолін, лізоформін та ін.). Недоліком препаратів цього ряду є висока леткість і токсичність для організму людини, що вимагає працювати з ними тільки за відсутності пацієнтів, використовувати засоби індивідуального захисту органів дихання і шкіри.

Спирти. Механізм протимікробної дії спиртів полягає у зневодненні мікробних клітин, коагуляції білків і вимиванні ліпідів з клітинних оболонок. До дії спиртів чутливі вегетативні форми грампозитивних і грамнегативних бактерій. Нечутливими до спиртів є спори бактерій, гриби і прості віруси. Описані випадки, коли розчини спиртів слугували фактором передачі спор клостридій анаеробної газової інфекції. Найбільше у медичній практиці використовують етиловий, пропіловий та ізопропіловий спирти. Етиловий спирт виявляє найвищу протимікробну активність у 70 %-ному водному розчині, має здатність підсилювати протимікробні властивості інших антисептиків, і тому у багатьох антисептичних лікарських засобах його використовують як розчинник. Пропіловий та ізопропіловий спирт за протимікробною активністю перевищують етанол. Їх широко застосовують самостійно і у складі композиційних дезінфектантів, наприклад, декосепт, октідерм, кутасепт – для знезараження шкіри рук.

Кислоти і луги. Серед сполук цього ряду найвищу протимікробну активність виявляють сильно дисоційовані органічні кислоти, а саме надмурашинна та наддоцтова. Надмурашина кислота згадана вище як сполука, що утворюється при змішуванні перекису водню і мурашиної кислоти і є діючою основою препарату первомур. Вадою цього антисептику є невисока стійкість і швидка інактивація при зберіганні. Більша стійкість у наддоцтової кислоти, яка входить до складу антисептиків дезоксон, вофастерил, перстерил. Надкислоти у концентрації 1–5 % миттєво знищують увесь спектр патогенних мікроорганізмів, в т.ч. мікобактерії і спори бактерій. Недоліком цих сполук є здатність подразнювати шкіру і викликати корозію металів. У групу кислот і лугів слід включити розчин аміаку, який використовують для знезараження шкіри рук хірургів.

Барвники. До анілінових барвників, які здавна використовують як протимікробні засоби, належать діамантовий зелений, метиленовий синій та етакридину лактат. Спектр протимікробної дії цих препаратів обмежений грампозитивною неспоро-

утворюючою бактеріальною флорою, тобто стафілококами і стрептококами.

Поверхнево-активні речовини. До них належать хімічні сполуки, здатні сорбуватися на межі поділу двох фаз, наприклад, рідкої і твердого тіла. При цьому шар молекул поверхнево-активної речовини (ПАР) на межі двох фаз зменшує поверхневий натяг. Такі молекули дифільні, тобто мають гідрофільну частину, яка на межі поділу двох фаз орієнтована у бік рідкої фази, і гідрофобну, яка, навпаки, у просторі розташовується з боку твердої фази. Залежно від того, який електричний заряд несе гідрофільна частина молекули ПАР, їх поділяють на катіонні (несуть позитивний заряд), аніонні (негативно заряджені), амфотерні (мають обидва типи зарядів), неіоногенні (не мають іонізованих груп). Усі без винятку ПАР завдяки поверхневій активності мають мийочі властивості. Їх молекули адсорбуються гідрофобною частиною на поверхні бактерій, зв'язуються з фосфоліпідами клітинної стінки і цитоплазматичної мембрани, що веде до збільшення проникності останніх, виходу вмісту цитоплазми назовні, аутолізу клітин. Найвищу протимікробну активність виявляють катіонні ПАР, оскільки поверхня мікробних клітин несе загальний від'ємний електричний заряд.

Із числа сполук з подібною структурою у медичній практиці застосовують бензалконію хлорид, біглюконат хлоргексидину, декамін, декаметоксин, цетавлон, N-цетилпіридинію хлорид, роккал (катамін АБ), етоній. Перераховані сполуки мають широкий спектр протимікробної дії і в різноманітних лікарських формах використовуються як антисептичні дезінфікуючі засоби у всіх галузях медицини.

Широту медичного застосування поверхнево-активних сполук наочно ілюструє перелік лікарських засобів на основі вітчизняного антисептику декаметоксину. Декаметоксин чинить бактерицидну, вірусцидну, фунгіцидну і антипротозойну дію. Доведена висока протимікробна активність препарату по відношенню до стрептококів, стафілококів, дифтерійних паличок, кампілобактерій, клостридій, збудника сибірки, неспороутворюючих анаеробів, хламідій, вірусів грипу, простого герпесу, трихомонад, грибів-дерматофітів. У препараті поряд з протимікробною активністю виявлені десенсибілізуючі, імуномодуючі, протизапальні та спазмолітичні властивості.

У вигляді таблеток для сублінгвального застосування "септефрил" декаметоксин використовують для лікування запальних процесів слизової порожнини рота і глотки, санації від носійства збудників дифтерії та менінгококів. Спиртовий 0,05 %

розчин декаметоксину з назвою аурисан застосовують для лікування гострих і хронічних отитів. У вигляді 0,02 % водного ізотонного хлоридом натрію розчину під назвою декасан, препарат застосовують для лікування бронхоектатичної хвороби, абсцесів легень, хронічних тонзилітів, флегмон, парапроктитів, панариціїв, кандидозних і трихомонадних кольпітів. Очні краплі декаметоксину офтадек з успіхом застосовують для лікування бактеріальних уражень оболонок органа зору. Ан-

тифунгін, що являє собою 0,1 % розчин декаметоксину у 40 % етанолі, використовують для лікування грибкових уражень шкіри і профілактичного знезараження мікротравм. У складі гранульованої лікарської форми полідеканіт декаметоксин рекомендований для лікування кишкових інфекцій. Для профілактичної гігієнічної дезінфекції шкіри рук медперсоналу, працівників харчової промисловості і служби побуто застосовують горостен, основною діючою речовиною якого теж є декаметоксин.

10.4.

АНТИБІОТИКИ, ОТРИМАННЯ, КЛАСИФІКАЦІЯ

За час, що минув з відкриття перших антибіотиків, поняття “антибіотики” значно розширилося. Це пов’язано з відкриттям антибіотиків не тільки мікробного, але й іншого походження, одержанням напівсинтетичних та повністю синтетичних антибіотиків, відкриттям антибіотиків, спрямованих проти злоскісних клітин. Сучасне визначення антибіотиків: це хіміотерапевтичні препарати біологічного походження або їх напівсинтетичні похідні і синтетичні аналоги, що здатні у низьких концентраціях вибірково ушкоджувати або вбивати мікроби чи клітини злоскісних пухлин, пригнічувати в організмі хворого збудників захворювань або затримувати ріст злоскісних новоутворень.

10.4.1. ДЖЕРЕЛА ТА СПОСОБИ ОТРИМАННЯ АНТИБІОТИКІВ

Антибіотики отримують від різних продуцентів: бактерій, грибів, рослин, мохів і лишайників. Джерелами антибіотиків є бактерії *Pseudomonas aeruginosa* (піоціанін, піоціаназа), *Bacillus brevis* (граміцидин), *Bacillus polymixa* (поліміксин), гриби *Penicillium notatum*, *Penicillium chrysogenum* (пеніцилін), *Penicillium griseofulvum* (гризеофульвін). Гриби роду *Cephalosporium* (*C. acremonium*, *C. sulmosynnematum*), схожі на пеніциліни, продукують цефалоспорини.

Найбільшу кількість антибіотиків (більше 80 %) продукують актиноміцети *Streptomyces griseus* (стрептоміцин), *Streptomyces venezuelae* (хлороміцетин), *Streptomyces aureofaciens* (ауроміцин, біоміцин, хлортетрациклін), *Streptomyces rimosus* (терацідин, окситетрациклін), *Streptomyces erythraeus* (еритроміцин), *Streptomyces lincolniensis* (лінкоміцин), *Streptomyces kanamyceticus* (канаміцин), *Streptomyces nour-*

sei (ністатин), *Proactinomyces fluctiveri var ristomycin* (ристоміцин), *Streptomyces lavendulae* (циклосерин), *Streptomyces levoris* (леворин), *Streptomyces nodosum* (амфотерицин), *Streptomyces antibioticus* (олеандоміцин), *Streptomyces orientalis* (ванкоміцин), *Actinomyces subsp. fradine* (альбоміцин), *Actinomyces fradine* (неоміцин), *Micromonospora purpurea* (гентаміцин), *Streptomyces mediterranei* (рифампіцин).

Антибіотики рослинного походження – фітонциди, отримані з листя евкаліпта (хлорофіліпт), з цибулі, часнику, редьки; тваринного походження – лізоцим, еритрин, прополіс. Багато антибіотиків отримують напівсинтетичним методом. Спочатку шляхом біосинтезу отримують природний антибіотик, а потім його первинну молекулу видозмінюють шляхом хімічних модифікацій, приєднуючи різні радикали, унаслідок чого може бути посилена протимікробна дія. Наприклад, напівсинтетичні пеніциліни – метицилін, оксацилін, біцилін, ампіцилін, амоксицилін та інші – одержують при приєднанні радикалів до 6-амінопеніциланової кислоти. На основі 7-аміноцефалоспоринової кислоти отримані цералотин, цефалоризин та ін. Хімічним синтезом отримані хлорамфенікол (синтоміцин), саназин, тетрациклін.

10.4.2. КЛАСИФІКАЦІЯ АНТИБІОТИКІВ ЗА МЕХАНІЗМОМ ДІЇ НА МІКРОБНУ КЛІТИНУ

Антибіотики здатні активно впливати на різні структури і метаболічні процеси мікробних клітин (мішені дії антибіотиків). Залежно від цього розрізняють певні групи антибіотиків.

10.4.2.1. Інгібітори синтезу клітинної стінки

1. Пеніциліни – перші з впроваджених у практичну медицину антибіотиків. Природні пеніциліни проявляють бактерицидну дію на грампозитивні та обмежені штами грамнегативних бактерій.

Основні мішені пеніцилінів – пеніцилінзв'язувальні білки, кількість яких досить значна (наприклад, у *Escherichia coli* їх налічують 9). Основна серед них – транспептидаза, яка опосередковує з'єднання аланіну й гліцину на термінальних ділянках пептидного ланцюга. Молекули пеніцилінів структурно гомологічні ацил-D-аланіл-D-аланіну, що дає їм можливість взаємодіяти з ферментом та інгібувати синтез пептидогліканів. Серед інших пеніцилінзв'язувальних білків слід згадати карбоксипептидази, що також беруть участь у синтезі муреїну, та аутолітичні ензими, відповідальні за видалення деградуючих компонентів клітинної стінки та роз'єднання дочірніх клітин після поділу. Інактивація транспептидаз та активація аутолітичних ензимів призводять до швидкого руйнування пептидогліканів, що робить клітину чутливою до будь-якої зміни осмотичного тиску з подальшим лізісом. У деяких умовах бактерія може виживати, утворюючи L-форми з дефектною клітинною стінкою. У медичній практиці застосовують природні і напівсинтетичні пеніциліни.

Природні пеніциліни. З них застосовують бензилпеніцилін (пеніцилін G) – перший антибіотик, що виявився ефективним при лікуванні генералізованих інфекцій, а також біциліни та феноксиметилпеніцилін (пеніцилін V). Терапевтичні можливості природних пеніцилінів обмежені їх нездатністю проникати в клітини більшості грамнегативних бактерій, лабільністю до дії бактеріальних β-лактамаз (пеніциліназ) та неможливістю призначення всередину (чутливі до кислого середовища шлунка). Препарати також не можна призначати особам, що мають підвищену чутливість до них.

Напівсинтетичні пеніциліни. Проривом виявилось відкриття в 1957 р. “ядра” пеніциліну – 6-амінопеніциланової кислоти (продукту розпаду пеніциліну під дією пеніцилінази), яке дало можливість отримання напівсинтетичних препаратів. Напівсинтетичні пеніциліни малотоксичні, легко проникають у тканини й рідини організму, деякі з них можна вживати всередину. Препарати 1-го покоління – стійкі до дії пеніцилінази (метицилін, оксацилін, клоксацилін, нафцилін) та амінопеніциліни широкого спектра дії (ампіцилін, циклоцилін та ін.); 2-го й

3-го покоління – карбоксипеніциліни (карбеніцилін, тикарцилін та ін.); пеніциліни 4-го покоління – уреїдо- та амідопеніциліни (мециліни).

Пеніциліни вузького спектра дії (метицилін, оксацилін, клоксацилін, флуоксацилін) активні переважно щодо грампозитивних мікроорганізмів, включаючи штами, що продукують пеніциліназу.

Пеніциліни широкого спектра дії. Амінопеніциліни (ампіцилін, амоксицилін, півампіцилін, талампіцилін та ін.) активні щодо грампозитивних коків, грамнегативних бактерій аеробних мікроорганізмів (коків, бактерій). Неактивні щодо пеніцилінутворюючих штамів. Карбоксипеніциліни, наприклад карбеніцилін (піопен) і тикарцилін, а також уреїдо- або ацилампіциліни (азлоцилін, мезлоцилін, піперацилін) активні щодо грампозитивних і грамнегативних аеробних та анаеробних мікроорганізмів, особливо видів *Pseudomonas* і *Proteus*.

Потенційовані пеніциліни. У зв'язку зі збільшенням кількості бактерій, які продукують β-лактамази, і зростанням їх ролі у патології людини були розроблені потенційовані пеніциліни. Окрім пеніцилінового кільця, ці препарати включають інгібітори β-лактамаз. Інгібітори містять β-лактамне кільце, високоафінне до пеніциліназ (що захищає молекулу антибіотика від інактивації цими ферментами), але не виявляють бактерицидної активності. Найбільшого поширення набули клавуланова кислота та сульбактам. Серед потенційованих пеніцилінів добре зарекомендували себе, наприклад, комбінації ампіциліну з сульбактамом, амоксициліну або тикарциліну з клавулановою кислотою.

2. Цефалоспорины – найпопулярніші антибактеріальні препарати, разом з пеніцилінами утворюють групу β-лактамних антибіотиків, оскільки їх молекула містить β-лактамне кільце. Цефалоспорины мають бактерицидну дію. Вони легко модифікуються, і нині відомо більше 30 цефалоспоринових антибіотиків. Найпоширенішою є класифікація, що відображає послідовність їх впровадження.

Цефалоспорины 1-го покоління (цефазолін, цефалотин, цефалексин, цефрадин, цефепірин, цефадроксил та ін.) – активніші щодо грампозитивних бактерій, руйнуються бета-лактамазами.

Цефалоспорины 2-го покоління (цефутоксим, цефопситин, цефаклор, цефоранід та ін.) – активніші щодо грамнегативних бактерій, більш резистентні до дії бета-лактамаз.

Цефалоспорины 3-го покоління (цефотаксим, цефтріаксон, цефтазидим, цефперазон, цефтизоксим, цефіксимін та ін.) високостійкі до дії бета-лактамаз.

Цефалоспорины 4-го та 5-го поколінь (цефепім, цефтобіпрол та ін.) – діють в основному на грампозитивні, деякі грамнегативні бактерії і синьогнійну паличку, резистентні до дії бета-лактамаз.

3. Інші β-лактамні антибіотики

Монобактами (наприклад, азтреонам) містять тільки β-лактамне ядро, але позбавлені тiazолідинового циклу. Вони стійкі до β-лактаз та активні щодо вузького спектра аеробних грамнегативних бактерій, які включають види *Pseudomonas* і *Serratia*. Подібно до інших антибіотиків, що містять β-лактамне кільце, азтреонам впливає на синтез клітинної стінки бактерій (висока афінність до пеніцилінзв'язувального білка).

Карбапенеми (наприклад, іміпенем) відрізняються від пеніцилінів тим, що у молекулі сполук атом сірки в тiazолідиновому циклі замінений атомом вуглецю. Препарати мають широкий спектр дії і високу бактерицидну активність; серед стійких бактерій необхідно відзначити лістерії, пастерели (*P. multocida*), псевдомонади та стрептококи групи D. Іміпенем має найширший антимікробний спектр дії серед усіх антибіотиків, що містять β-лактамне кільце. Активний щодо грампозитивних і грамнегативних коків (крім метицилінрезистентних стафілококів), грамнегативних паличок (окрім *Xanthomonas maltophilia* і деяких штамів *Pseudomonas cepacia*), *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa* та анаеробних бактерій, включаючи *B. fragilis*. До його дії чутливі гонококи і штами *H. influenzae*, резистентні до пеніциліну та ампіциліну.

4. Бацитрацини – пептидні антибіотики. Виділено не менше 10 близькоспоріднених пептидів. Застосовуваний у медичній практиці препарат містить в основному бацитрацин А, який проявляє бактерицидний ефект, пов'язаний з порушеннями полімеризації пептидогліканів за рахунок пригнічення функцій фосфорильованих ліпідів. Активність препарату спрямована проти грампозитивної мікрофлори (грамнегативні бактерії, виключаючи нейсерії, зазвичай резистентні). Бацитрацин порівняно токсичний, але погана резорбтивна здатність дозволяє використовувати препарат при лікуванні інфікованих ран.

5. Ванкоміцин – глікопептид. Ванкоміцин блокує синтез пептидогліканів клітинної стінки (зв'язується з D-аланіл-D-аланіном); ефективний проти багатьох грампозитивних бактерій. Через складну будову молекули структура вивчена недостатньо. Оскільки препарат погано всмоктується у кишечнику, а внутрішньом'язові ін'єкції супроводжуються больовими відчуттями, його зазвичай

застосовують внутрішньовенно. Ванкоміцин, як і ристоміцин, кліндаміцин та лінкоміцин, – антистафілокові антибіотики.

6. Циклосерин. Препарат впливає на ферменти біосинтезу, індуючи синтез L-циклосерину замість D-аланіну; кінцевий продукт не здатний вбудовуватися у міжпептидні містки молекули пептидоглікану. Препарат проявляє бактериостатичну дію щодо грампозитивних і грамнегативних бактерій; його особливість – здатність інгібувати ріст *M. tuberculosis* (діє на штами, резистентні до стрептоміцину, фтивазиду й тубазиду).

10.4.2.2. Антибіотики, що порушують функції цитоплазматичної мембрани мікроорганізмів

1. Поліміксини. За хімічною структурою є складними сполуками, що включають деривати поліпептидів з активністю катіонних детергентів. Бактерицидна дія пов'язана з порушенням осмотичної резистентності мембрани цитоплазми. Спектр антимікробної дії включає грамнегативну мікрофлору (ешерихії, шигели, протей, клебсієли, псевдомонади та ін.). У медичній практиці застосовують лише поліміксини В та Е (колістин) зовнішньо.

2. Полієнові антибіотики включають ністатин, леворин та амфотерицин В. Використовують як протигрибкові препарати; механізм дії – зв'язування ергостеролу цитоплазматичної мембрани з подальшим виходом низькомолекулярних сполук із клітини. Розвиток резистентності спостерігають порівняно рідко.

Ністатин застосовують як зовнішньо (для лікування кандидозних уражень шкіри і слизових оболонок), так і всередину (при кандидозі ШКТ).

Амфотерицин В призначають при системних мікозах.

3. Граміцидини – викликають порушення цілісності цитоплазматичної мембрани; обмежено застосовують як бактериостатики при інфекціях, викликаних грампозитивними коками й бацилами.

10.4.2.3. Інгібітори синтезу білка

Найчисленніша та найрізноманітніша за хімічною структурою група антибіотиків представлена головним чином природними сполуками. Основний механізм дії більшості препаратів – порушення функціональних властивостей рибосом.

1. Аміноглікозиди – один із найвідоміших класів антибіотиків. Першим відкритим представни-

ком цього класу був стрептоміцин. Відомо понад 50 препаратів, що поділяються, як і цефалоспори-ни, на покоління.

Аміноглікозиди 1-го покоління – стрептоміцин, канаміцин, мономіцин, неоміцин.

Аміноглікозиди 2-го покоління – гентаміцин.

Аміноглікозиди 3-го покоління – сизоміцин, то-браміцин, амікацин, нетилміцин і дидезоксикана-міцин В.

Аміноглікозиди реагують із 30S субодиноцею бактеріальної рибосоми, утворюючи необоротний комплекс з одним із рибосомальних білків. У такий спосіб блокуються функції рибосоми в цілому.

Спектр активності аміноглікозидів включає багато грампозитивних і грамнегативних бактерій; до аміно-глікозидів малочутливі деякі стрептококи та пневмо-коки, абсолютно резистентні ентерококи, провіденції, бактероїди та інші анаероби. Деякі аміноглікозиди (стрептоміцин, канаміцин) пригнічують ріст туберку-льозної палички, а також найпростіших – амеб, лей-шманій, токсоплазм (мономіцин, канаміцин).

Аміноглікозиди показані при резистентності мікроорганізмів до інших препаратів або за не-обхідності швидкого досягнення бактерицидно-го ефекту. Вони проявляють синергізм з іншими антибіотиками, насамперед з β-лактамами, але майже не всмоктуються при вживанні всередину.

2. Тетрацикліни – антибіотики широкого спектра дії. Мають бактериостатичну дію. Механізм дії: вза-ємодія з бактеріальними 30S рибосомами з подаль-шим блокуванням приєднання транспортної РНК до комплексу “рибосома – матрична РНК” і порушен-ням вбудовування нових амінокислот у поліпептид-ний ланцюг. На даний час природні тетрацикліни (хлортетрациклін, окситетрациклін, тетрациклін) практично не застосовують, їх витіснили напівсин-тетичні препарати (найбільш відомі – доксициклін та міноциклін). Тетрацикліни активні щодо грампози-тивних і грамнегативних бактерій, а також мікоплазм і внутрішньоклітинних паразитів – рикетсій, легіонел і хламідій. Проте препарати не проникають у бакте-ріальні клітини, які містять специфічні R-плазміді. Тетрацикліни зберігають також своє значення як за-соби лікування холери, бруцельозу, туляремії та ін.

3. Левоміцетин (хлорамфенікол). Антибіотик широкого спектра дії. Активний по відношенню до багатьох грамнегативних і грампозитивних бакте-рій, рикетсій, спірохет, хламідій. Один із небага-тьох хіміотерапевтичних засобів, до якого чутливі грамнегативні анаероби, залишається препаратом вибору при лікуванні висипного тифу, лихоманки Скелястих гір, менінгітів, викликаних *H. influenzae*. Дія бактериостатична. Механізм дії: взаємодія із

50S-субодиноцею бактеріальної рибосоми з по-дальшим інгібуванням активності пептидилтранс-ферази (локалізована в 50S-субодиноці), що від-повідальна за утворення пептидних зв'язків. Може інактивуватися хлорамфеніколтрансферазою, що міститься у деяких R-плазмідах.

4. Макроліди містять макроциклічне лактонне кільце з приєднаними комбінаціями незвичайних цукрів (аміоцукри, безазотисті цукри або одно-часно ті й інші). Широкого клінічного застосування набули природні макроліди: еритроміцин, олеан-доміцин і спіраміцин. Зараз стають популярними напівсинтетичні макроліди – рокситроміцин, дири-троміцин, кларитроміцин, флуритроміцин. Спектр активності: переважно активні відносно пеніцилін- і тетрациклінрезистентних штамів бактерій, а також внутрішньоклітинних паразитів – рикетсій, хламідій та ін. Макроліди – препарати вибору за наявності гіперчутливості до β-лактамних антибіотиків. Дія бактериостатична, механізм дії – пригнічення пеп-тидилтрансферазної активності. Можуть бути не-ефективні у бактерій з мутаціями в 50S-субодиноці рибосом або таких, що містять R-плазміді, здатні метилювати 23S-субодиноцію РНК.

5. Азаліди. На даний час великі перспекти-ви має близький до макролідів клас азалідів, які містять 15-членне лактонне кільце. Так, відомий азитроміцин (реалізується під торговими марками “сумамед” і “цитромакс”), що поєднує широкий спектр активності з надзвичайно сприятливими фармакокінетичними властивостями, які дозволя-ють йому депонуватися у фагоцитах і проявляти ефект відносно поглинених бактерій, а також легко проникати в різні клітини організму.

6. Лінкозаміди. Типовий представник – лінкомі-цин. Спектр активності та характер антибактеріаль-ної дії схожі з такими у макролідів. Цікавим фактом є резистентність усіх штамів кишкової палички до дії препарату. У терапії інфекцій, викликаних анаероб-ними бактеріями, застосовують синтетичний аналог кліндаміцин (7-хлор-7-дезоксилінкоміцин), але його використання пов'язане з ризиком надмірного рос-ту *Clostridium difficile*, що може призвести до появи діареї та псевдомембранозного коліту.

10.4.2.4. Інгібітори транскрипції нуклеїнових кислот

До інгібіторів синтезу мРНК (транскрипції) нале-жать рифаміцини – суміш антибіотиків, які визна-чають як рифаміциновий комплекс, серед яких найбільш перспективним є рифаміцин В. Однак

необхідність створення спеціальних умов для його отримання та лабільність до різних дій послужили причиною для створення на його основі напівсинтетичного аналога – препарату рифаміну (у вітчизняній практиці – рифаміцин).

Взаємодія з РНК-полімеразою блокує синтез будь-яких видів бактеріальної РНК. Спектр дії включає грампозитивні і грамнегативні бактерії, легіонели, хламідії, бруцели та мікобактерії. Основне показання – туберкульоз. Призначають також при різних респіраторних інфекціях, лепрі, хворобі легіонерів.

Рифаміцин вживають всередину, іноді з'являється забарвлення сечі та фекалій в оранжевий колір. Можливі побічні явища з боку ШКТ і печінки. Зазвичай не дає реакцій перехресної резистентності з іншими антибіотиками, але стійкість до рифаміцину розвивається досить швидко. Вищезначена властивість, а також ефективність при лікуванні туберкульозу є підставами для обмеження широкого застосування препарату при інших (немікобактеріальних) інфекціях.

10.4.3. КЛАСИФІКАЦІЯ АНТИБІОТИКІВ ЗА ХІМІЧНОЮ СТРУКТУРОЮ

За хімічною структурою антибіотики згруповані в родини (класи):

- бета-лактами (пеніциліни, цефалоспорини, карбапенеми, монобактами)
- глікопептиди
- аміноглікозиди
- тетрацикліни
- макроліди (та азаліди)
- лінкозаміди
- левоміцетин (хлорамфенікол)
- рифаміцини
- поліпептиди
- полієни
- різні антибіотики (фузидієва кислота, фузафунжин та ін.)

10.5. ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ ПРИ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ

Хоча до антибіотиків висуваються строгі вимоги щодо їх безпечності та ефективності, у деяких випадках, особливо при неодноразовому або тривалому застосуванні, спостерігаються небажані реакції, які можна поділити на такі групи:

1. Утворення стійких до антибіотиків штамів бактерій.

2. Алергічні реакції.
3. Токсичні реакції.
4. Ендотоксичні реакції.
5. Дисбактеріоз.

Виникнення антибіотикорезистентних бактерій може кодуватися у хромосомному апараті або опосередковуватися та передаватися плазмідам. Цьому процесу сприяють порушення режиму введення антибіотиків.

Алергічні реакції спостерігаються у тих випадках, коли антибіотик виступає як алерген. Вони не залежать від дози введеного препарату, можуть наставати після першого введення, але зазвичай виникають у результаті поступової сенсibilізації при повторних застосуваннях антибіотика. Можуть мати характер кропив'янки, дерматиту, висипу, риніту і т.ін. Найбільшу небезпеку становить пеніциліновий шок – реакція гіперчутливості негайного типу.

Токсичні реакції виникають найчастіше у зв'язку з органотропною фармакодинамічною дією антибіотика і при тривалому лікуванні. Виявляються у вигляді ураження вестибулярного апарату (неоміцин, канаміцин, стрептоміцин, флориміцин та деякі інші), нирок (поліміксин, бацитрацин, неоміцин, мономіцин, канаміцин, стрептоміцин, амфотерицин В та деякі інші), периферичних нервів, різних уражень ЦНС (циклосерин, неоміцин, поліміксин, гризеофульвін, пеніцилін, стрептоміцин та деякі інші), а також інших порушень.

Найтяжчою буває токсична дія на кров: агранулоцитоз, апластична анемія (левоміцетин).

Ендотоксичні реакції розвиваються у тих випадках, коли під впливом антибіотика відбувається масове руйнування грамнегативних бактерій, що супроводиться виділенням та надходженням у кров їх ендотоксину (глюцидоліпідополісахаридного комплексу) і виникненням ендотоксичного шоку.

Одним із найчастіших ускладнень, особливо при тривалому застосуванні антибіотиків з широким антимікробним спектром, є дисбактеріоз. Вони розвиваються внаслідок того, що застосовуваний антибіотик діє не тільки на збудника, але й на нормальну мікрофлору, пригнічуючи і знищуючи її. Це призводить до того, що безперешкодно починають розмножуватися ті мікроорганізми, які до цього антибіотика нечутливі. Найчастіше це стафілококи, дріжджоподібні гриби *Candida*, клостридії, деякі грамнегативні палички (псевдомонади, протей та інші). Найтяжчий перебіг мають генералізований кандидоз (кандидосепсис); стафілококовий ентероколіт; псевдомембранозний коліт, що викликається *C. difficile*; вторинні пневмонії, викликані стафілококом та грамнегативними паличками.

Раціональне лікування антибіотиками повинне будуватися на основі знання індивідуальних особливостей пацієнта, перебігу захворювання, біології збудника та його відношення до антибіотиків, а також властивостей препаратів, що призначаються. На думку С. М. Навашина, необхідно дотримуватися таких основних принципів раціональної антибіотикотерапії:

1. виділення та ідентифікація збудника, вивчення його антибіотикограми;
2. вибір найбільш активного і найменш токсичного антимікробного препарату;
3. визначення оптимальних доз і методів введення на основі знання особливостей кінетики антибіотика в організмі хворого для створення у крові, рідинах і тканинах організму терапевтичних концентрацій, які удвічі-втричі перевищують мінімальну пригнічуючу концентрацію для даного збудника;
4. своєчасний початок лікування та проведення курсів антибіотикотерапії необхідної тривалості до повного закріплення терапевтичного ефекту;
5. знання характеру й частоти побічних явищ при призначенні антибіотиків, особливо в умовах порушення їх розподілу в організмі хворого при деяких патологічних станах – наприклад, нирково-печінковій недостатності;

6. комбінування антибіотиків між собою та з іншими препаратами з метою посилення антибактеріального ефекту, поліпшення їх фармакокінетики та зниження частоти побічних явищ.

Ефективність антибіотикотерапії може бути значно підвищена при комбінованому застосуванні препаратів. При поєднанні бактерицидних антибіотиків у більшості випадків дія їх посилюється. Комбінація антибіотиків з бактериостатичною дією може давати в частині випадків синергічний ефект. Поєднання ж бактерицидних і бактериостатичних антибіотиків небажане, оскільки воно може призвести до їх взаємного антагоністичного впливу (наприклад, пеніцилін + тетрациклін). Найбільш ефективними визнані поєднання антибіотиків, які надають синергічний ефект – різке посилення терапевтичної активності: пеніциліни + аміноглікозиди, тетрациклін + макроліди, пеніциліни + сульфаніаміди.

У жодному разі не можна комбінувати антибіотики з ідентичним характером побічних реакцій (наприклад, ото-, нефро-, гепато-, гемотоксичність).

У тих випадках, коли необхідно вдаватися до емпіричного лікування антибіотиком (тобто до виділення збудника і визначення його антибіотикограми), найкраще застосовувати той препарат, який має широкий антимікробний спектр і до якого ще немає резистентності, наприклад, аугментин.

Існує кілька стандартних тестів на чутливість мікроорганізмів до антибіотиків. Виявлена чітка кореляція між даними, отриманими *in vitro*, та ефектом препарату *in vivo*. Виявлено, що для прояву задовільного терапевтичного ефекту концентрація препарату в сироватці повинна у 2–4 рази перевищувати його мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК).

Лабораторно визначають чутливість до антибіотиків ізольованих культур мікробів, включаючи облигатні анаероби. Однак визначення чутливості облигатних анаеробів проводять порівняно рідко, наприклад, під

час вивчення нового препарату, при періодичному обстеженні мікробної флори у стаціонарах, іноді індивідуально у деяких пацієнтів – зазвичай за наявності абсцесів головного мозку, при остеомієліті, суглобових інфекціях, інфекціях різних протезуючих пристроїв або при рецидивуючих бактерієміях.

10.7.1. ДИФУЗІЙНІ МЕТОДИ

Ці методи дещо менш чутливі, ніж методи стандартних розведень, але більш точні і на практи-

ці застосовуються частіше. Слід пам'ятати, що швидкість дифузії в агарі будь-якого препарату залежить від його структури, молекулярної маси, наявності домішок, складу і рН середовища. Антибіотик дифундує від точки внесення, і чим далі від неї, тим нижча його концентрація в агарі. Чутливий до антибіотику мікроорганізм зупинить свій ріст на великій відстані від джерела дифузії, створивши зону затримки росту великого діаметру. Чи менша чутливість мікроорганізму, тим більша концентрація антибіотику потрібна, щоб зупинити його ріст, і тим менше діаметр зони затримки росту. Нечутливі до антибіотику мікроорганізми таку зону не утворюють взагалі.

Метод лунок. На поверхню чашок Петрі з твердим поживним середовищем суцільним газоном засівають мікробну культуру, що досліджується. В агарі пробивають лунки і в кожен вносять по 0,1 мл розчину досліджуваного препарату, після чого інкубують 18 год. при 37 °С (термін інкубації може варіювати залежно від швидкості росту мікроорганізму). Проводять вимірювання діаметру зони пригнічення росту для кожного препарату.

Метод дисків. На даний час замість класичного методу широко застосовують модифікацію, запропоновану Кірбі та Бауером, що визнана стандартним тестом (рис. 10.1).

Після посіву досліджуваної культури на агар наносять диски з фільтрувального паперу, просочені різними антимікробними препаратами (використовують комерційні зразки, що містять певні концентрації). Після інкубації при 37 °С протягом часу, необхідного для росту виділеного збудника, проводять визначення діаметру зони гальмування росту. Розміри зон, отримані у досліді, порівнюють з величинами зон затримки росту, зазначеними в інструкціях, що додаються до дисків, після чого виділені мікроорганізми відносять до чутливих, помірно чутливих або резистентних.

10.7.2. МЕТОДИ СЕРІЙНИХ РОЗВЕДЕНЬ

Методи серійних розведень у рідких середовищах дозволяють встановити МІК і мінімальну бактерицидну концентрацію (МБК) препарату для виділеного збудника. У пробірках (1 мл) готують серію подвійних розведень препарату на рідкому поживному середовищі. Концентрацію зменшують відповідно від 128 до 0,06 мкг/мл (базова концентрація



Рис. 10.1. Тест Кірбі – Бауера для стандартного визначення чутливості мікроорганізмів до антимікробних агентів

може варіювати залежно від активності препарату). У кожену пробірку вносять по 0,05 мл фізіологічного розчину, що містить 10^6 /мл мікробних клітин. Пробірки інкубують 18–10 год. при 37 °С (або до появи бактерійного росту в контрольній пробірці). Після закінчення зазначеного терміну результати враховують за помутнінням середовища візуально або нефелометрично, порівнюючи результат з контролем (незасіяне середовище). За одержаними результатами визначають:

1. Мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК), яка відповідає найбільшому розведенню препарату, що гальмує ріст тест-культури.
2. Мінімальну бактерицидну концентрацію (МБК), яка визначається внесенням у контрольні пробірки з рідким поживним середовищем по 0,01 мл середовища з кожної пробірки ряду розведень. Після інкубації протягом 18–20 год. виявляють найменшу дозу препарату, що надає бактерицидний ефект. Зазвичай вона відповідає або перевищує величину МІК.

Можливе застосування модифікації методу, який включає використання МПБ, що доповнений глюкозою і містить реактив Андраде. Бактеріаль-

ний ріст легко виявляють за почервонінням середовища у пробірках.

Мікротитраційна модифікація методу серійних розведень у рідких середовищах для визначення МІК і МБК більш економічна, оскільки проводиться на мікропланшетах внесенням до кожної лунки по 0,1 мл поживного середовища.

Метод серійних розведень у щільних середовищах здійснюють в агаризованому середовищі. Багато в чому аналогічний методу розведень у рідких середовищах, проте визначення МБК потребує складніших маніпуляцій. Готують подвійні серійні

розведення препарату від 1 : 10 000 до 1 : 320 000, потім вносять по 1 мл кожного розведення у пробірки, що містять по 4 мл (або 9 мл) розплавлено-го і охолодженого до 45 °С поживного агару (який відповідає харчовим потребам мікроорганізму). Потім агар засівають досліджуваною стандартизованою тест-культурою бактерій. Одержану агарову суміш швидко вносять до чашок Петрі, або пробірки “скошують” до застигання агару та інкубують 18–20 год. при 37 °С. Після інкубації визначають МІК за відсутністю росту на чашках (пробірках), що містять найменші концентрації препарату.

10.8.

АНТИВІРУСНІ ПРЕПАРАТИ

Віруси посідають одне з провідних місць у патології людини, спричиняючи до 80 % усіх інфекційних захворювань. Роль вірусів у патології людини невпинно зростає, відкриваються нові віруси, накопичуються докази участі вірусів у хворобах, які раніше етіологічно і патогенетично з ними не пов'язували.

Різноманітний спектр дії вірусів на організм людини, широке розповсюдження вірусних інфекцій, тяжкий перебіг і тяжкі ускладнення обумовлюють актуальність розробки засобів боротьби з ними. Одним із таких ефективних засобів є хіміотерапія і хіміопрофілактика, тобто лікувальне і, по можливості, профілактичне застосування речовин хімічного чи природного походження, здатних вибірково пригнічувати репродукцію вірусів у клітині.

На сьогодні відомі, впроваджені в лікарську практику та отримали міжнародне визнання кілька десятків високоспецифічних антивірусних хіміопрепаратів (син.: антивірусних препаратів – АП), які належать до різних груп речовин і виявляють протівірусну активність до різних вірусів. Зрозуміло, що єдиного універсального АП не існує, бо віруси суттєво різняться між собою, проте існує комплекс вимог до ідеального АП, і чим більше їм відповідає конкретний лікарський засіб, тим він ефективніший.

Вимоги до антивірусних препаратів

- інгібування (пригнічення унікальної для кожного вірусу стадії репродукції та біосинтезу вірусних макромолекул (забезпечення вибіркової дії АП);

- перетворення АП на активну форму виключно в інфікованій клітині (забезпечення низької токсичності);
- неможливість включення до складу ДНК нормальних клітин організму людини;
- відсутність токсичності для нормальних клітин організму людини;
- швидке потрапляння до інфікованих клітин;
- проникнення крізь гематоенцефалічний бар'єр;
- виділення з організму незміненим чи у вигляді нетоксичних метаболітів;
- можливість перорального використання;
- зручна схема застосування (1–2 рази на день);
- безпечність у разі короткої або тривалої схеми хіміотерапії.

Важливою умовою, яка забезпечує доцільність та успішність протівірусної хіміотерапії, є встановлення правильного етіологічного діагнозу захворювання, бо часто схожі клінічні прояви хвороби можуть бути спричинені різними вірусами, що потребує різної тактики лікування. Необхідно зважати також на утворення при тривалій монотерапії варіантів того чи іншого вірусу, резистентного до дії АП, що відбувається в організмі хворого, завдяки вираженій мінливості вірусу. Набута резистентність – це неминуче біологічне явище, і запобігти йому практично неможливо. Такі резистентні штами здатні активно включатися до епідемічного процесу, що знижує ефективність хіміотерапії і спонукає до пошуку та впровадження все нових АП.

Мішені для АП знаходяться в еукаріотичній клітині – це вірусоспецифічні процеси, що відбуваються на всіх стадіях репродукції вірусів в інфікованій клітині-господарі (табл. 10.1).

Таблиця 10.1. Мішені для дії антивірусних препаратів у життєвому циклі вірусів

Основні етапи репродукції вірусів	Антивірусні препарати
Позаклітинний вірус – віріон	Ампізарин, госсипол, оксолін, ріодоксол, теброфен, флакозид, флореналь
Адсорбція, проникнення, роздягання вірусу	Адапромін, амантадин, дейтифорин, мідантан, римантадин, анти- <i>gp</i> 120, рекомбінантні молекули CD4, арбідол
Синтез вірусних нуклеїнових кислот	Азидотимідин, ацикловір, ганцикловір, відарабін, рибавірин, офтан-IDU, трифлюридин, цитарабін
Синтез вірусних білків	Інтерферони першого типу, інгібітори протеаз
Складання вірусу	Метисазон (марборан)
Вихід вірусу з клітини	Інтерферони першого типу, антинеірамінідазні (озелтамівір, занамівір)

Усі існуючі противірусні препарати можуть бути класифіковані за різними принципами: за походженням, хімічною будовою, механізмом противірусної дії, групами (залежно від клінічної ефективності препаратів), мішенями для їх дії тощо. Єдиної

загальноновизнаної класифікації АП на сьогодні не існує. Наводимо одну з запропонованих класифікацій, що в основному базується на хімічній структурі АП (таблиця 10.2).

Таблиця 10.2. Класифікація антивірусних хіміопрепаратів за Ф. І. Єршовим (1998)

Назва групи препаратів	Представники
Аномальні нуклеозиди	Азидотимідин, ацикловір, ганцикловір, відарабін, рибавірин, офтан-IDU, трифлюридин, цитарабін
Похідні адамантану	Адапромін, дейтифорин, мідантан, римантадин, віру-Мерц Серол, амантадин
Похідні тіосемікарбазонів	Метисазон (марборан)
Синтетичні амінокислоти	Амбен, епсилон-амінокапронова кислота
Аналоги пірофосфату	Тріаптен, фосфоноацетат
Віруліцидні речовини	Алпізарин, госсіпол, оксолін, ріодоксол, теброфен, флакозид, флореналь
Інші речовини	Арбідол, хелепін, йодантипірин

Серед відомих АП є такі, що мають віруліцидний механізм дії (препарати, які здатні інактивуюче впливати на вірус, що знаходиться за межами клітин, тобто на віріон) і ті, що гальмують різні етапи взаємодії вірусу з клітиною-господарем. Такими мішенями антивірусної дії є:

- прикріплення (адсорбція) віріонів на мембрані клітини і зв'язування з нею;
- “роздягання” вірусу;

- транспорт вірусної нуклеїнової кислоти в ядро клітини;
- реплікація вірусної нуклеїнової кислоти;
- рання та пізня транскрипція і трансляція вірусної нуклеїнової кислоти;
- функціонування ферментів, особливо вірусної тимідинкінази, ДНК- та РНК-полімераз, протеаз;
- посттранскрипційна модифікація вірусної мРНК (утворення кеп-структур на 5'-кінці, аденілування 3'-кінця, метилювання);
- протеолітичне розщеплення вірусних білків;
- глікозилювання вірусних білків;
- складання та вихід вірусу з клітини.

Іншими словами, сучасні АП здатні втручатися у глибинні біохімічні процеси, що відбуваються при взаємодії вірусів з чутливими клітинами-господарями. За клініко-фармакологічними характеристиками і особливостями практичного ви-

користання антивірусні препарати поділяють на протигерпетичні, протицитомегаловірусні, протигрипозні, препарати розширеного спектра дії, антиретровірусні.

Існує дві групи протигрипозних препаратів, що мають доведену клінічну ефективність: блокатори М2-каналів (амантадин, римантадин) та інгібітори вірусної нейрамінідази (занамівір, озелтамівір). На сьогодні провідним антивірусним препаратом для лікування і профілактики грипу, викликаного сезонним вірусом А, є римантадин. У Росії з цієї метою широко використовують арбідол, у якого також доведена протигрипозна активність. Але ці препарати не впливають на пандемічний штам вірусу грипу H1N1(2009), проти якого ефективними є лише інгібітори нейрамінідаз: занамівір (торгова марка "Реленза") і озельтамівір (торгова марка "Таміфлю").

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ:

1. Що таке хіміотерапія?
2. Який внесок зробив Пауль Ерліх у розвиток хіміотерапії?
3. Що таке хіміотерапевтичний індекс?
4. Опишіть принцип дії сульфаніламідів.
5. Що означає термін "антибіотик"?
6. Із яких джерел і яким чином отримують антибіотики?
7. Які основні механізми дії антибіотиків?
8. Які існують побічні дії при застосуванні антибіотиків.
9. Перечисліть принципи раціональної антибіотикотерапії.
10. Як можна визначити чутливість мікроорганізмів до антибіотиків?

ІНФЕКЦІЯ

11.1.

ІНФЕКЦІЙНИЙ ПРОЦЕС:
ВИЗНАЧЕННЯ

Усі відомі нам захворювання поділяються на дві групи: заразні та незаразні. Заразні захворювання викликаються мікроорганізмами.

Мікроби, як відомо, є убіквітарними, всюдисущими істотами. Вони присутні в ґрунті, літосфері, гідросфері й атмосфері. Тваринний і рослинний світ скрізь зустрічається з мікроорганізмами і вступає з ними в різні форми взаємодії. Однією з таких форм є інфекція, і слід зазначити, що інфекційній патології належить значне місце у загальній патології людини.

Інфекція (лат. *inficire* – забруднює, *inficio* – вставляю, вношу іззовні, заражаю). Припущення про заразне начало (інфекти) та імунітет відомо здавна. У той же час виділити та ідентифікувати збудник як живий організм і викликати експериментальну інфекцію вдалося вперше тільки Луї Пастеру та Роберту Коху. Із часів Л. Пастера, Р. Коха у медицині

починається етіологічна направленість. Ці вчені довели, що в основі заразних хвороб лежить життєдіяльність патогенних мікроорганізмів. Л. Пастером, Р. Кохом була доведена специфічність інфекту в інфекційній патології людини. Відомо, що специфічний мікроорганізм може викликати тільки ту чи іншу хворобу.

Уперше Я. Генле, а потім Р. Кохом була сформульована тріада, якою потрібно керуватися для визначення мікроорганізмів, збудників даної хвороби. Р. Кох на прикладі туберкульозної інфекції обґрунтував положення тріади. Специфічність збудника (інфекту) може бути доведена тільки в тому разі, якщо:

1. мікроорганізм-збудник виявляється при всіх формах даного захворювання;
2. мікроорганізм-збудник повинен бути виділений з організму хворого у чистій культурі;

3. чиста культура виділеного збудника повинна в експерименті викликати специфічне захворювання.

До тріади Генле – Коха пізніше була добавлена четверта вимога:

4. визначення виду мікроба за допомогою специфічних імунологічних та інших реакцій: аглютинації, преципітації, бактеріолізу, реакції зв'язування комплементу, імуоферментного, імуолюмінесцентного та радіоімуного аналізів, ПЛР.

Потрібно зазначити, що не завжди можливо виділити збудник у чистій культурі та викликати експериментальну інфекцію, а тому імунологічний метод є найбільш імовірним та інформативним.

Сучасне вчення про інфекційну патологію починається з праць засновників мікробіології Л. Пастера та Р. Коха, які першими виділили чисті культури збудників інфекційних хвороб у людей і довели їх етіологічну роль.

Як показали роботи І. І. Мечникова, який обґрунтував роль фагоцитів у запаленні та імунітеті; Ру, Берінга, які відкрили антитоксин і отримали для специфічної профілактики та лікування антитоксичні сироватки; Рамона, який отримав анатоксини, важлива роль в інфекції (інфекційному процесі), інфекційній хворобі належить також макроорганізму.

На мікроорганізм і макроорганізм впливають фізичні, хімічні та біологічні фактори довкілля, а на макроорганізм – ще й соціальні фактори (мал.11.1).

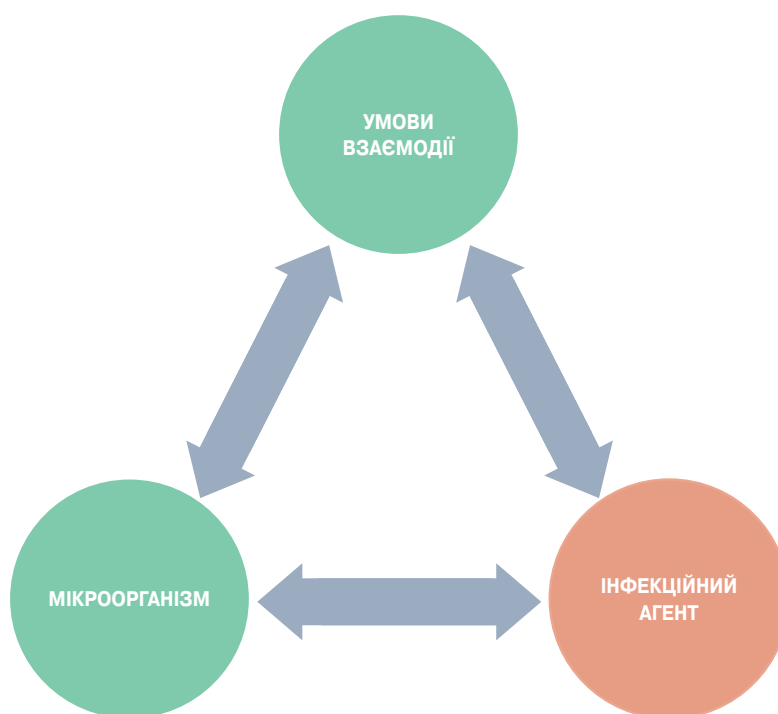


Рис. 11.1. Компоненти інфекційного процесу

Тому інфекція (інфекційний процес) – це процес, що історично склався, біологічний динамічний процес взаємодії чутливого макроорганізму з патогенним (заразним) мікроорганізмом у певних умовах навколишнього, а для людини – і соціаль-

ного середовища, що спрямований на підтримку постійності внутрішнього середовища макроорганізму (гомеостазу).

Крайнім проявом інфекції (інфекційного процесу) є інфекційне захворювання.

Для виникнення та прояву інфекційного процесу необхідно, щоб хвороботворний мікроб у тій чи іншій дозі проник у сприйнятливий для нього макроорганізм та призвів до певної руйнівної (патогенної) дії.

Властивості мікроорганізму, які зумовлюють виникнення інфекційного процесу, визначаються його патогенністю, вірулентністю, агресивністю і токсичністю.

Розрізняють мікроби патогенні, непатогенні й умовно-патогенні.

Патогенність (від грец. *pathos* – страждання і *genes* – народження) – це особлива якість мікроба, яка надає йому здатності викликати інфекційний процес і захворювання. Непатогенні – сапрофіти (від грец. *sapros* – гнилий, *phyton* – рослина). Умовно-патогенні – збудники опортуністичних інфекцій.

Патогенність є видовою ознакою мікроорганізму, яка склалася і закріпилася в процесі еволюції. Патогенність не є абсолютною і постійною і має різний ступінь проявлення, який різко змінюється в межах одного і того ж виду.

Коли йдеться про більшу чи меншу здатність мікроба до патогенної дії, його індивідуальні якості, то мають на увазі вірулентність. Вірулентність (від лат. *virulentus* – отруйний) – міра, ступінь патогенності. Вірулентність, на відміну від патогенності, не є видовою ознакою. Ця якість притаманна конкретному штаму мікроорганізму і характеризує його з індивідуальної сторони.

Вірулентність мікроба визначається його дозою, яка призводить макроорганізм до смерті. Та мінімальна кількість мікробів або його токсинів, яка викликає інфекцію і смерть чутливих тварин стандартної ваги і певної породи, є мірою вірулентності. Цю кількість мікроорганізмів називають мінімальною смертельною дозою (DLM – *Dosis letalis minima*). Мікроби з високою вірулентністю можуть викликати захворювання і смерть у дуже мізерних дозах.

Достатньо ввести парентерально в організм морської свинки 1 туберкульозну паличку, щоб тварина захворіла і вмерла. Парентеральне потрапляння 1 клітини збудника сибірки може викликати у миші смертельне захворювання.

Вірулентність не є постійною властивістю даного штаму мікроба. У природних і лабораторних умовах вірулентність може підвищуватись і зменшуватись. Арансон шляхом пасажів скарлатинозного стрептокока через організм білих мишей добився різкого збільшення вірулентності стрептокока для цих тварин. Вірулентність збільшилась так, що 1 мікробна клітина викликала смертельну септицемію, але при цьому стрептокок став уражувати тільки мишей, а для людини втратив вірулентність. Вірулентність мікробів може знизитися в процесі інфекції. Впливаючи на мікроорганізми фізичними, хімічними та біохімічними факторами, також можна знизити вірулентність. Так, знизити вірулентність можливо при дії на бактерії прямого сонячного світла, а також при їх висушуванні.

Кальмет і Герен протягом 13 років вирощували туберкульозні бактерії бичачого типу на гліцериново-картопляному середовищі, додаючи бичачу жовч, і знизили вірулентність *Mycobacterium tuberculosis bovis*, одержавши вакцину проти туберкульозу.

Л. Пастер вирощував бацили сибірки при температурі 42–43 °С і перетворив їх на авірулентну культуру, одержавши відповідну вакцину.

Значних змін вірулентності бактерій можна досягти при пасажі мікробів через малосприйнятливий організм. Пастер перевивав збудника вуличного сказу способом внутрішньомозкового зараження кроликів, підвищивши його вірулентність для цих тварин, одночасно різко понизивши її для людей, і одержав вакцину проти сказу.

Патогенність і вірулентність мікробів генетично детерміновані. Патогенність бактерій контролюється генами хромосоми, а також принесеними до неї мобільними генетичними елементами. Такими генетичними структурами є плазмідиди, транспозони, помірні фаги, гени “островів патогенності” (англ. *pathogenicity islands*). Останні є острівцями ДНК, які знайшли тільки у патогенних бактерій. Детермінанти “острівців” передаються з одного штаму на другий в межах одного виду за допомогою трансформації, трансдукції і кон’югації. Ці “острівці” патогенності несуть гени адгезинів, інвазинів, ферментів агресії, токсинів та ін.

Генетичний механізм токсиноутворення, наприклад, полягає в тому, що у дифтерійних коринебак-

терій, золотистого стафілокока детермінанти токсигенності (tox-гени) локалізовані у ДНК помірного фага; у кишкової палички – в *Ept*- та *Hly*-плазмідах, у клостридій – збудників ранової анаеробної інфекції – пов'язані з генами, локалізованими в ДНК помірного фага, а також генами, які відповідають за спороутворення.

Фактори патогенності, щоб досягти кінцевої мішені, проходять через цитоплазматичну мембрану і клітинну стінку мікроорганізмів. При цьому велике значення має одноетапний транспорт ефекторних молекул патогенності із цитоплазми бактерій у цитозоль клітини макроорганізму, де вони призводять до змін цитоплазматичних білків. Доведене збирання на поверхні бактеріальної клітини субмолекулярних структур, які беруть участь у транспорті факторів патогенності в клітину макроорганізму.

Бактерії на йонному, субмолекулярному і молекулярному рівні виробляють хімічні та фізичні речовини, сигнали, за допомогою яких вони спілкуються. Велике значення має комунікація між мікроорганізмами, бо за допомогою цих сигналів

мікроби спілкуються, “розмовляють”. Має значення кількість мікробів, так званий “кворум сенсинг” (порог чутливості). Вони зможуть накопичити і проявити свої патогенні та вірулентні властивості за умови, що кількість бактерій буде великою, і вони будуть здатні впоратися з резистентністю та факторами імунітету макроорганізму. Якщо кількість і якість факторів патогенності й вірулентності у бактерій мала, то вони не проявлять свої патогенні властивості і будуть, відповідно, чекати сприятливих умов для їх прояву. Бактерії *in vitro* і особливо в макроорганізмі утворюють біологічні плівки, що дозволяє їм перебувати у “сховищі” і бути недоступними для дії на них клітинних і гуморальних факторів імунітету. Відомі хімічні речовини та фізичні впливи, які нейтралізують хімічні та фізичні сигнали бактерій, що є у біоплівках. Це дозволяє більш ефективно і надійно лікувати пацієнтів з інфекційними і нозокоміальними захворюваннями, і особливо це стосується хвороб, викликаних резистентними до хіміопрепаратів та антибіотиків штамів бактерій.

11.3.

ФАКТОРИ ПАТОГЕННОСТІ ТА ВІРУЛЕНТНОСТІ

До основних факторів патогенності та вірулентності слід віднести адгезивність, колонізацію, інвазивність, агресивність, токсиноутворення, стійкість мікроорганізму до дії клітинних і гуморальних механізмів захисту макроорганізму.

Пусковим механізмом інфекційного процесу є адгезія (від лат. *adhaesio* – прилипання, злипання), тобто здатність мікроорганізмів закріплюватися на поверхні клітин макроорганізму. Адгезія – це явище специфічне і проявляється здатністю мікробів прикріплюватися на мембранах епітеліальних клітин певних органів і систем макроорганізму (травного тракту, дихальної, сечостатевої, нервової систем). Адгезія зумовлена взаємодією комплементарних структур з боку мікроорганізмів, які іменуються адгезинами, або лігандами, і клітин макроорганізму – рецепторів.

Адгезини, або фактори колонізації, у різних мікроорганізмів неоднакові: ворсинки (фімбрії або пілі), спеціалізовані білки, ліпополісахариди (ЛПС), тейхоеві кислоти, капсульні полісахариди і поліпептиди.

Під агресивністю розуміють здатність мікробів жити, розмножуватися, розповсюджуватися в організмі і протистояти факторам резистентності макроорганізму.

Одним із проявів агресивних властивостей мікробів є інвазивність – здатність мікроорганізмів проникати і розповсюджуватись у макроорганізмі. Вона зумовлена дією ферментів мікроорганізмів. Ці ферменти мають назву ферментів інвазії (від лат. *invasio* – проникати, атакувати)

До них відносяться:

1. гіалуронідаза, яка розщеплює гіалуронову кислоту – основну речовину сполучної тканини;
2. нейрамінідаза, яка розщеплює сіалову кислоту, що є складовою частиною поверхневих рецепторів, і взаємодіє з ліпідами і токсинами. Ферментація муциназного прошарку слизових оболонок епітелію робить його доступним для колонізації мікробами з подальшим проникненням мікробів у клітини

господаря, сприяє їх розповсюдженню по міжклітинних прошарках;

3. фібринолізин – розчиняє згустки фібрину, які утворюються в тканинах при пораненнях та запаленні, і є перепорою для розповсюдження мікроорганізмів по макроорганізму;
4. плазмокоагулаза – призводить до створення у запальному вогнищі навколо бактерій капсули і є перепорою до дії комплементу й фагоцитозу (стафілококи та ін.);
5. колагеназа – ферментує колаген м'язових волокон, порушує їх структуру і сприяє розповсюдженню мікроорганізмів по макроорганізму (збудники анаеробних інфекцій);
6. лецитиназа – розщеплює лецитин, який входить до клітинних мембран м'язових волокон;
7. дезоксирибонуклеаза – деполімеризує ДНК в середовищі при смерті клітин, що призводить до зниження в'язкості мікрооточення і позитивно впливає на розвиток мікроорганізмів у тканинах макроорганізму;
8. лейкоцидини руйнують поліморфноядерні лейкоцити і зменшують роль фагоцитів у запаленні та імунитеті (стафілококи і стрептококи);
9. бактерії пневмонії, озени, риносклероми, протей, збудник чуми і багато інших продукують фермент уреазу, який гідролізує аміди кислот з утворенням аміаку й вуглекислоти.

Токсичні властивості мають багато амінокислотних декарбоксилаз, які утворюються бактеріями й анаеробними бацилами у кишковому тракті макроорганізму, що веде до створення токсичних біогенних амінів.

Особлива роль у захисті мікроорганізмів від дії різних факторів організму господаря належить капсулам, мікрокапсулам, слизовим чохлам.

Деякі патогенні бактерії (*Str. pneumoniae*, *Cl. perfringens*, *B. anthracis*, *Y. pestis* та ін.) утворюють капсули в організмі людини і тварин. Клебсієли пневмонії, озени, риносклероми продукують капсули в організмі господаря, а також на поживних середовищах.

Утворення капсул забезпечує стійкість бактерій і бацил проти фагоцитозу і антитіл, підвищує їх інвазивність. Капсули бацил сибірки не зазнають фагоцитозу, тоді як безкапсульні легко фагоцитуються. Висока вірулентність капсульних мікроорганізмів пов'язана з токсичними речовинами, що є у капсулі. За хімічним складом капсульна речовина у одних видів мікроорганізмів складається з протеїнів (*B. anthracis*), у інших – із складних полісахаридів (*Str. pneumoniae*). Капсули захищають мікроби від дії лізосомальних ферментів і перекисних радикалів фагоцитуючих клітин.

Мікроорганізми можуть пригнічувати фагоцитарну активність, інтенсивність і завершеність фагоцитозу. У грампозитивних бактерій і бацил присутні соматичні полісахариди, з якими пов'язані агресивні властивості, вони діють швидко і називаються полізидами. Ці та інші речовини гальмують активність фагоцитів і одержали, за пропозиціями різних вчених, назви: агресинів (Байль), вірулінів (Розенау), антифагінів (Чистович).

Антифагоцитарні речовини перешкоджають злиттю фагосоми з лізосоною і утворенню фаголізосом, а тому ферменти не в змозі перетравити мікробів, що веде до незавершеного фагоцитозу.

Одним із провідних факторів патогенності й вірулентності мікробів є їх здатність продукувати токсичні речовини. Уперше токсин (від грец. *toxikon* – отрута) збудника дифтерії одержали Е. Ру і А. Йерсен (1888) і показали його здатність викликати клінічну картину дифтерії у морських свинок. За характером утворення та біологічними властивостями бактеріальні токсини поділяють на дві групи: екзо- й ендотоксини (табл.11.1).

Таблиця 11.1. Порівняльна характеристика екзо- і ендотоксинів бактерій

Екзотоксини	Ендотоксини
Легко секретуються з клітини у навколишнє середовище	Міцно зв'язані з тілом бактеріальної клітини
Високотоксичні, характеризуються вибірковою ураженням певних органів і тканин	Менш токсичні, вибіркова дія виражена слабо
Складаються з білкових речовин, мають властивості ферментів, розщеплюються протеолітичними ферментами	Складаються з гліцидоліпидопротеїнових комплексів, гліцидоліпідних і полісахаридних специфічних сполук

Продовження таблиці 11.1.

Екзотоксини	Ендотоксини
Термолабільні (деякі термостабільні)	Термостабільні
Під впливом формаліну (0,3–0,4 %) і температури +38...40 °С переходять в анатоксини	Під впливом формаліну і температури частково знешкоджуються
Індукують в організмі утворення високоактивних антитоксичних антитіл	Викликають в організмі утворення антибактеріальних антитіл – аглютининів, преципітинів, лізінів, комплементзв'язуючих

До екзотоксинів віднесені токсини, які продукують збудники ботулізму, правця, дифтерії, анаеробної інфекції, чуми, сибірки, холери, коклюшу, деякі види шигел, холерний та паразитичний вібрион, стафілококи, стрептококи, синьогнійна паличка. Екзотоксини як білки можуть секретуватися бактеріальними клітинами у навколишнє середовище, а також бути зв'язаними з клітиною і виділятися в процесі її аутолізу. Вони, як правило, є ферментами, що у малих дозах вбивають клітини макроорганізму, і ця некротизована тканина захищає бактерії від дії захисних реакцій макроорганізму. Екзотоксинам характерна специфічність дії на органи макроорганізму. Так, наприклад, дифтерійний екзотоксин уражує наднирники, м'язи серця, нервову систему; найтоксичніший ботулінічний – впливає на рухові клітини ядер черепно-мозкових нервів; правцевий – подразнює рухові клітини передніх рогів спинного мозку і рухові клітини ядер довгастого мозку.

Екзотоксини проявляють високу імуногенність, у відповідь на їх введення макроорганізм утворює специфічні нейтралізуючі антитіла – антитоксини. Це дозволило Берінгу одержати лікувальну протидифтерійну сироватку (1892 р.), за що йому було присуджено Нобелівську премію.

Антитоксичні сироватки для пасивної специфічної профілактики і лікування: протиправцеві, антигангренозні, протиботуліністичні, а для лікування – протидифтерійна сироватка.

Зважаючи на термохемолабільність екзотоксинів, Рамон (1929 р.) одержав дифтерійний анатоксин шляхом впливу на нього 0,3–0,4 % формаліну при температурі 37 °С протягом 3–4 тижнів для специфічної активної профілактики екзотоксичних інфекцій.

Синтез екзотоксинів кодується генами хромосоми і плазмід. Ці тох-гени відповідальні за токсигенність бактерій (*C. diphtheriae*, *S. aureus* та ін.). За ступенем зв'язку з бактеріальною клітиною екзотоксини поділяють на три класи:

Клас А – екзотоксини, що секретуються у навколишнє середовище: α -, β -, δ -, γ -гемолізени *S. aureus*; α -, δ -гемолізени, α -, ϵ -токсини *Cl. perfringens*; гістотоксин, дерматонекротоксин *C. diphtheriae*; набряковий і летальний токсини *B. anthracis*; холероген *V. cholerae* та ін.

Клас В – екзотоксини, які частково зв'язані, а частково секретуються бактеріальною клітиною: нейротоксин *Cl. botulinum*; α -токсин *Cl. novyi*; тетаноспазмін *Cl. tetani* та ін.

Клас С – екзотоксини, що зв'язані з бактеріальною клітиною: А і В токсини *Y. pestis*; ентеротоксин *S. dysenteriae*; ентеротоксин *S. aureus* та ін.

Екзотоксини дифтерійний, правцевий та анаеробної ранової інфекції інактивуються ферментами, і тому вони нешкідливі при пероральному їх введенні; токсини *Cl. perfringens*, *Cl. botulinum*, *S. aureus* не руйнуються в шлунково-кишковому тракті і спричиняють отруєння організму людини при пероральному введенні.

Класифікація екзотоксинів основана на їх дії на лігандні та ефекторні структури: гемолізени руйнують еритроцити (*S. aureus*, *Cl. perfringens*, *Cl. novyi*, *Cl. septicum*, *S. pyogenes*, *Cl. tetani*); лейкоцидини руйнують лейкоцити; нейротоксини уражують клітини нервової системи (*Cl. tetani*, *Cl. botulinum*); ентеротоксини уражують епітелій тонкої кишки (*V. cholerae*, *Shigella*); дермонеуротоксини викликають некроз шкірних покривів (*Cl. perfringens*, *Cl. novyi*, *B. pertussis*, *C. diphtheriae*, *S. aureus*); летальний екзотоксин може викликати смерть людини (ботулотоксин – *Cl. botulinum*, α -токсин – *Cl. perfringens*, *Cl. novyi*, *Cl. tetani*, *S. aureus*, *C. diphtheriae*, *S. pyogenes*, *V. cholerae*).

За механізмом дії на клітинні структури екзотоксини поділяють: функціональні блокатори – холероген (*V. cholerae*), ексфоліатин (*S. aureus*), цитотоксини – ентеротоксини (*V. cholerae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Shigella*), мембранні токсини (*S. aureus*, *Cl. perfringens*, *Cl. novyi*, *Cl. septicum*, *S. pyogenes*).

Хвороби, при яких бактерії і клостридії, що знаходяться у вхідних воротах інфекції, виділяють у кров екзотоксини, називаються токсинемічними інфекціями (збудники дифтерії, ботулізму, правця, анаеробних ранових інфекцій).

Найбільш ефективними препаратами для специфічного лікування екзотоксичних токсинемічних інфекцій є не хіміотерапевтичні препарати й антибіотики, а своєчасне застосування антитоксичних сироваток, які нейтралізують екзотоксини. Слід зазначити, що інколи для лікування проводять сумісне введення анатоксинів і сироваток (активно-пасивна терапія). Для знищення бактерій, продуцентів екзотоксинів, одночасно необхідно застосовувати антибіотичні препарати.

Фактором патогенності і вірулентності бактерій є також токсичні речовини – ендотоксини, які виробляють в основному грамнегативні бактерії і виділяють їх у навколишнє середовище після смерті і руйнування мікробної клітини.

Ендотоксини – це органічні сполуки, представлені ліпополісахаридом (ЛПС) клітинної стінки – гліцидоліпідопротеїновим комплексом. Токсичність комплексу пов'язана з ліпідною часткою ЛПС, яка у бактеріальній клітині контролюється генами хромосоми. Ендотоксини викликають захворювання у великих дозах, інкубація триває від кількох днів до місяців, специфічність виражена слабо, уражують ендотоксини, як правило, різні органи і системи людини.

Вони термостійкі, витримують кип'ятіння, інколи до 30 хвилин, під впливом формаліну майже не знешкоджуються, мають пірогенну та ад'ювантну дію, викликають лейкопенію, яка з часом переходить у лейкоцитоз, підвищують неспецифічний імунітет і гормональну активність.

За прояви біологічної дії на організм людини відповідальні всі детермінантні молекули ендотоксину. Біологічна активність схожа з дією медіаторів запалення; ендотоксинемія супроводжується лихоманкою, причиною якої є вихід ендогенних пірогенів із полінуклеарних і мононуклеарних лейкоцитів.

Ендотоксини порушують обмін речовин внаслідок пригнічення окислювального циклу трикарбонних кислот. Місцеві і загальні прояви ендотоксин-інтоксикації супроводжуються змінами клітин крові, складу білків, ферментів, розладом функції нервової системи, органів дихання, кровообігу, підвищенням температури.

При потраплянні великої кількості ендотоксину у кровоток можливе виникнення ендотоксичного шоку, який нерідко закінчується смертю хворого.

Це найчастіше спостерігається при лікуванні людей з бактеріальними захворюваннями антибіотиками у максимальних дозах, які виявляють бактерицидну дію одночасно на велику кількість мікробів, що призводить до смерті мікроорганізмів, виділення і накопичення великої кількості ендотоксину.

11.4.

РОЛЬ МАКРООРГАНІЗМУ В ІНФЕКЦІЙНОМУ ПРОЦЕСІ

Провідна роль у регулюванні і навіть виникненні інфекційного процесу належить макроорганізму. Такому погляду на інфекцію ми зобов'язані І. І. Мечникову, який вважав, що основним і головним у захисті макроорганізму від патогенних мікроорганізмів є макроорганізм. Л. Пастер, Е. Ру, Г. Рамон, Ж. Борде вважали, що виникнення інфекції залежить від неспецифічної резистентності та накопичення гуморальних специфічних факторів імунітету – антитіл.

Із позиції Павловської фізіології, ми розглядаємо макроорганізм у єдності з довкіллям. Резистентність макроорганізму до інфекції визначається умовами середовища, в якому він перебуває. Умови зовнішнього і соціального середовища можуть підвищувати або знижувати резистентність макроорганізму.

До соціальних факторів, які знижують резистентність макроорганізму, його імунологічну напруженість і готовність знешкодити патогенний мікроорганізм, належать: голодування, психічні і фізичні травми, перевтома, переохолодження, перегрівання, санітарно-гігієнічні умови праці й побуту. Вплив на сприйнятливості макроорганізму до інфекції мають вік і стать. Стійкість до інфекції у дітей до 6 місяців пов'язана зі слабким розвитком центральної нервової системи, а також наявністю гуморального імунітету (антитіл), який передався від матері до дитини. Діти більше, ніж дорослі, сприйнятливі до кишкових (дизентерія, колієнтерити), стрептококових та стафілококових інфекцій. Відомо, що під час менструації, вагітності і пологів організм жінок

стає сприйнятливішим до стафілококових і стрептококових інфекцій.

Слід зазначити, що голодування супроводжується порушенням білкового обміну, і це призводить до зниження активності, інтенсивності і завершеності фагоцитозу, а також сприяє зменшенню синтезу специфічних імуноглобулінів (антитіл).

У резистентності макроорганізму до інфекції важлива роль належить центральній нервовій системі. Відомо, що при енцефалітах, сказі уражується сама кора головного мозку, а при інтоксикаціях ботулінічним екзотоксином також уражуються ядра довгастого мозку.

У виникненні інфекційного процесу велике значення мають наднирники, загруднинна залоза та

ін. Велике значення в інфекційному процесі належить центральним (кістковий мозок, тимус) і периферійним органам імунітету (лімфатичні вузли, селезінка), де утворюються специфічні гуморальні фактори захисту (антитіла). Важливу роль відіграють макрофаги, які не тільки перетравлюють мікроорганізми, але й готують антигени для передачі їх разом з інтерлейкінами В-клітинам для забезпечення синтезу специфічних гаммаглобулінів (антитіл). Таким чином, можливості виникнення і розвиток інфекційного процесу залежать не тільки від властивостей патогенного мікроба, але й від стану імунітету макроорганізму, що залежить від впливу факторів навколишнього середовища, а для людини – соціальних факторів.

11.5.

РОЛЬ ОТОЧУЮЧОГО СЕРЕДОВИЩА ТА СОЦІАЛЬНИХ ФАКТОРІВ В ІНФЕКЦІЙНОМУ ПРОЦЕСІ

Фізичні, хімічні, біологічні фактори можуть впливати як на мікроорганізм, так і на макроорганізм, а тому оточуюче середовище відіграє важливу роль у розвитку інфекційного процесу.

Охолодження, а також перегрівання тіла людей знижує резистентність організму до дії патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів, порушує біокаталітичні реакції, послаблює стійкість до мікробів, що пов'язано зі зниженням активності фагоцитів та імунної системи в цілому до інфекційних агентів.

Охолодження знижує стійкість організму людини і сприяє розвитку частих респіраторних бактеріальних і вірусних захворювань. Відомо, що ГРЗ найчастіше спостерігаються в осінньо-зимовий період, а кишкові – у літній.

Крім температури та вологості, значну роль відіграє дія ультрафіолетового випромінювання та іонізуючої радіації. Дія сонячних променів залежить від довжини хвилі, тривалості й інтенсивності аплікацій. Сонячне проміння помірної інтенсивності сприятливо діє на організм людини і значною мірою підвищує резистентність до інфекційних захворювань. У той же час тривале й інтенсивне опромінення може знижувати стійкість людського організму до патогенних мікроорганізмів. Велике значення у порушенні опірності організму людини має дія іонізуючої радіації. Доведено, що невеликі дози рентгенівського опромінення підвищують

резистентність людей і тварин до різних захворювань, а підвищені дози знижують її, сприяють активізації умовно-патогенної мікрофлори, розвитку бактеріємії та септицемії. При цьому порушується проникність слизових оболонок, різко зменшується опірність бар'єрів, функціональна активність фагоцитів.

Особливу небезпечність для людини мають збільшені дози іонізуючих променів, які викликають глибокі зміни в кістковому мозку, де виробляються клітини імунної системи.

У людей у періоди сонячних спалахів (магнітних бур) відбувається збудження нервової системи, підвищується кров'яний тиск, загострюються хронічні захворювання.

Негативно впливають на організм людини інтенсивне забруднення атмосферного повітря, техногенні хімічні та фізичні фактори, до яких організм людини виявився еволюційно не підготовленим. Це призвело до різних порушень у системах неспецифічного захисту та специфічного імунітету.

На організм людини несприятливо впливають незадовільні гігієнічні умови побуту і праці. Інтенсивне забруднення повітря у промислових центрах і великих містах призвело до того, що значно зросла кількість людей з хронічними захворюваннями дихальних шляхів (астма, емфізема, пневмонія, рак легень). Наявність у повітрі пилу, в якому багато силікатів, призводить до порушення цілості

слизових оболонок дихальних шляхів, до збільшення інфікування різними мікробами, що сприяє виникненню хронічної пневмонії, туберкульозу, актиномікозу, алергічних захворювань. Знижують реактивність макроорганізму імунодепресанти, цитостатики, антиметаболіти, антибіотики.

Проведені під керівництвом А. А. Воробйова в Росії, А. Я. Циганенка в Україні і Росії дослідження впливу хімічних речовин на працівників хімічних комбінатів показали різке зниження фагоцитарного, клітинного і гуморального імунітету робітників, що сприяло у них підйому захворюваності, особливо дихальної системи. Нові проблеми поставлені у зв'язку з інтенсивним впровадженням нанотехнологій і забрудненням робочих зон і довкілля наночастинками.

На сприйнятливості до інфекційних хвороб значно впливають такі соматичні захворювання, як діабет, розлади функцій ендокринних залоз, захворювання нирок, печінки, кровотворної системи, хронічні отруєння нікотинном та алкоголем.

Важливу роль у розповсюдженні інфекційних хвороб відіграють матеріально-побутові умови життя, рівень розвитку суспільства, його санітарної культури, національні та релігійні звичаї, політична й економічна ситуація в суспільстві.

Інфекційні хвороби – це передусім соціальна проблема суспільства. Ріст інфекційної захворю-

ваності свідчить про економічне і соціальне неблагополуччя в суспільстві. До соціальних інфекційних захворювань відносять туберкульоз, лепру, сифіліс, трахому, гонорею, протозойні та кишкові інфекції. Під час природних катаклізмів і народних лих (землетрус, повінь, голод, війна) інфекційні хвороби масово поширюються, супроводжуючись високою смертністю. В еру науково-технічного прогресу фізичні, хімічні, біологічні і соціальні фактори впливають на еволюцію патогенних мікробів. Забруднення навколишнього середовища, інтенсивне застосування лікарських препаратів, вакцин, значне скупчення населення у великих містах, розвиток транспортних засобів, господарське освоєння нових територій, широке використання у промисловості та сільському господарстві атомної енергії змінюють екологію в біосфері, сприяють залученню до інфекційного процесу раніше не відомих збудників, порушують реактивність і сприятливість людей до мікроорганізмів.

Інфекційний процес проявляється в єдності фізичних, хімічних, біологічних і соціальних факторів. Рівень і тяжкість захворювання, рівень смертності зміняться в кращу сторону, якщо життя кожної людини буде для суспільства найголовнішою матеріальною і духовною цінністю, бо воно прямо залежить від економічного потенціалу країни й матеріальної забезпеченості людей.

11.6.

ФОРМИ ІНФЕКЦІЙНОГО ПРОЦЕСУ

За проявами і характером перебігу інфекції поділяють на гострі, підгострі та хронічні. Гострі інфекції починаються раптово і характеризуються короткотривалим перебігом (скарлатина, грип). Інколи вони можуть тривати до 3 місяців. Підгострі інфекції розвиваються повільно і тривають від 3 до 6 місяців. Хронічні інфекції мають тривалий перебіг, продовжуються більше 6 місяців, збудник дуже довго перебуває в клітинах, тканинах і органах (сифіліс, туберкульоз, лепра, бруцельоз, амебіаз, токсоплазмоз, малярія). У вірусології виділяють окрему групу повільні вірусні інфекції. Деякі інфекції мають прихований перебіг без явних клінічних проявів, і їх називають латентними (*син.* – *дрімаюча інфекція*) – це форма носійства, при якій збудник тривалий час перебуває в макроорганізмі, не

спричиняючи виражених клінічних симптомів, і не виділяється в оточуюче середовище. Така інфекція більше схильна до хронічного перебігу (сифіліс, бруцельоз, токсоплазмоз, герпетичні вірусні інфекції).

Інапарантна (безсимптомна) форма інфекції, при якій відсутні клінічні симптоми, а збудник перебуває і розмножується в організмі людини. Ця інфекція у певні строки закінчується видужанням, формуванням імунітету і звільненням макроорганізму від збудника.

Залежно від характеру зараження, розрізняють інфекції екзогенні та ендогенні. При екзогенних інфекціях збудник потрапляє в макроорганізм іззовні від носіїв, хворих, а також через заражені повітря, воду, ґрунт, харчові продукти, предмети, брудні

руки. Ендогенні інфекції (син. – аутоінфекції) виникають при активації умовно-патогенних представників нормальної мікрофлори людини, які знаходяться на шкірі, слизових оболонках кон'юнктиви, дихальних шляхів, травного тракту, сечостатевого органів. Ендогенна інфекція виникає при порушенні відносної сталості внутрішнього середовища людини і пов'язана з ослабленням захисних сил макроорганізму під впливом зовнішніх і соціальних факторів.

До аутоінфекції можна віднести назофарингіт, ангіну, кон'юнктивіт, отит, холецистит, апендицит, остеомієліт. При переохолодженні організму людини мікрофлора верхніх дихальних шляхів може викликати запальні процеси.

Розрізняють інфекцію вогнищеву та генералізовану. При вогнищевій інфекції збудник знаходиться в місці вхідних воріт інфекції і не розповсюджується по організму людини. При генералізованій інфекції мікроорганізм розповсюджується в організмі людини лімфогенно, гематогенно, периневрально, бронхогенно. Розділення на вогнищеву і генералізовану інфекцію умовне, бо при зниженні резистентності макроорганізму вогнищева інфекція може перейти в генералізовану. Наприклад, при зараженні стафілококом може виникнути фурункул, а якщо цей збудник проникне у кров, то може розвинути сепсис.

Сепсис (від грец. *sepsis* – гниття), або септицемія – це коли в лімфі та крові розмножуються і постійно перебувають мікроорганізми. При проникненні у внутрішні органи й утворенні в них гнійних вогнищ виникає септикопемія. При сепсисі фор-

мується каскад патологічних реакцій з боку імунної системи, обмінних і ендокринних систем, медіаторів запалення. Повернення хворої на сепсис людини на рівень звичайного гомеостазу є складною медичною проблемою.

Стан наявності токсинів у крові називається токсемією. Інфекції, при яких токсигенний мікроб залишається у вхідних воротах, а всі наступні клінічні симптоми пов'язані з дією екзотоксинів, мають назву токсинемічних інфекцій (правець, газова гангрена, дифтерія, ботулізм).

Моноінфекція – коли інфекцію викликає один мікроорганізм. Змішана, або асоційована інфекція – якщо вона викликана одночасно кількома мікробами.

Вторинна (секундарна) інфекція – це приєднання інфекції до вже існуючої в організмі. Так, якщо людина захворіла на грип, а згодом ця ж людина заражується іншим видом мікроба (напр., *S. pneumoniae*) – виникає змішана вірусно-бактеріальна пневмонія.

Реінфекція – повторне зараження тим же видом мікроорганізму після перенесеного захворювання (сифіліс, гонорея).

Суперінфекція – повторне зараження тим же мікробом людини, у якої ще не закінчилось основне захворювання. Рецидив – повернення симптомів того самого захворювання (малярія, поворотний та черевний тифи).

Провідне значення у виникненні рецидивів належить низькому рівню макрофагального, клітинного та гуморального імунітету в період захворювання та видужування.

11.7.

ПЕРСИСТЕНЦІЯ ЗБУДНИКА В ОРГАНІЗМІ: МЕХАНІЗМИ, ЗНАЧЕННЯ

Тривале перебування мікробів в організмі людини називають персистенцією (лат. *persistentia* – збереження попереднього стану, постійно бути). Персистують у макроорганізмі віруси герпесу, гепатиту В, краснухи, мікобактерії туберкульозу, плазмодії малярії, токсоплазми та ін.

Механізми розвитку персистенції різноманітні. При тривалому персистуванні вірусів виробляються віруснейтралізуючі антитіла проти деяких збудників, якими людина постійно і багаторазово інфікується, але не захворює.

Іноколи персистенція призводить до мінливості видів збудників або всієї популяції. Можуть утворюватися L-форми бактерій (*M. tuberculosis* та ін.), цисти, дефектні вірусні частинки.

У ряді випадків персистуючі віруси спричиняють дуже тяжкі форми захворювань центральної нервової системи і поствакцинальні ускладнення. Тривале персистування вірусу грипу в організмі людини може бути причиною розвитку хвороби, яка нагадує хворобу Паркінсона. Персистування багатьох патогенних мікроорганізмів пов'язано з

недостатнім рівнем набутого імунітету, який виявляється неефективним, а також з тим, що для деяких мікроорганізмів персистенція є еволюційно сформованою нормою взаємодії з макроорганізмом (мікобактерії, бруцели, трепонеми, хламідії, рикетсії, віруси).

Персистенція проявляється у формі мікробного носійства, коли мікроб певний час, а інколи все життя зберігається в організмі, відсутні клінічні симптоми, а мікроб виділяється в оточуюче середовище (здорове носійство). Носійство може спо-

стерігатися після перенесеної хвороби (дифтерія, черевний тиф, сальмонельоз). Є ряд персистуючих інфекцій, при яких мікроб довго знаходиться в організмі людини, але не виділяється в оточуюче середовище. Це, як правило, хронічні хвороби (сифіліс, токсоплазмоз, герпетична інфекція).

З явищем персистенції пов'язані хронічні інфекції: туберкульоз, проказа, сифіліс, бруцельоз, малярія, які тривають більше 6 місяців і характеризуються зміною ремісій і загострень, а також виділенням мікроорганізмів місяцями і навіть роками.

11.8.

ПАТОГЕНЕЗ ІНФЕКЦІЙНОЇ ХВОРОБИ

Під патогенезом розуміють механізми виникнення і розвитку інфекційного процесу. Під час розвитку інфекційного процесу бактерії з первинного вогнища можуть надходити у кров і розноситись по всьому організму. Такий стан називають бактеріємією, а при вірусних – вірусемією.

Бактеріємія буває при черевному тифі, паратифах, бруцельозі та інших захворюваннях; вірусемія спостерігається при дуже багатьох інфекціях вірусної етіології.

При деяких інфекційних захворюваннях (сифірка, чума, гнійні інфекції та ін.) може виникнути стан сепсису, або септицемії (лат. *septicaemia* – гнилокрів'я), із заселенням бактеріями багатьох органів і тканин організму. Сепсис характеризується не тільки наявністю в органах і тканинах па-

тогенних мікроорганізмів та бактеріальних токсинів, а й реактивними явищами, що супроводяться запаленням і дегенерацією клітин. Характерною рисою сепсису є те, що він має однакові клінічні прояви незалежно від виду збудника, що утруднює діагностику захворювання за клінічним перебігом.

Септичний процес, який розвивається з утворенням гнійних вогнищ у різних органах і тканинах, називається септикопемією.

Токсигенні бактерії (збудники дифтерії, правця, анаеробної інфекції, ботулізму, стафілококи, стрептококи та ін.) зумовлюють стан токсинемії. Патогенез інфекційного процесу (механізми виникнення і розвитку захворювання) залежить не тільки від маси бактеріальних тіл і токсинів, а й від фізіологічного та імунологічного стану макроорганізму.

11.9.

СТАДІЇ ПАТОГЕНЕЗУ, ЇХ ХАРАКТЕРИСТИКА

У розвитку інфекційного процесу виокремлюють такі періоди: інкубаційний, продромальний, основних проявів захворювання, згасання захворювання і видужання (реконвалесценції).

Від моменту проникнення патогенного агента до появи перших ознак захворювання минає певний проміжок часу, який дістав назву інкубаційного періоду (лат. *incubo* – перебувати у спокої), тривалість якого неоднакова при різних захворюваннях. Вона коливається від кількох годин (холера, токсикоін-

фекції, чума) до кількох місяців і років (лейшманіоз, лепра). Тривалість інкубаційного періоду залежить від ступеня загальної резистентності і специфічного імунітету організму людини, його реактивності, сенсibilізації (підвищена чутливість), впливу факторів навколишнього середовища та соціальних умов життя, дози і вірулентності збудника.

Під час інкубаційного періоду відбуваються адаптація та розмноження й накопичення мікроорганізмів та їх токсинів, нашарування виниклих

подразнень, підвищення реактивності організму людини до збудника та його токсинів. Зараження може закінчитися розвитком захворювання. У тих випадках, коли організм виявляється здатним активно мобілізувати свої захисні сили і знешкодити збудника, що проник у нього, захворювання не виникає.

При деяких захворюваннях за інкубаційним настає продромальний період (грец. *prodroma* – провісник) – період провісників хвороби, під час якого зазвичай немає характерних для цього захворювання симптомів і розвиваються неспецифічні, спільні для багатьох хвороб ознаки (нездужання, зниження апетиту, слабкість, іноді субфебрильна температура тіла), за винятком кору (червоні плями на слизовій оболонці рота, плями Філатова), натуральної віспи (продромальний висип на обличчі і кінцівках).

У період основних проявів захворювання інфекційний процес досягає найвищої інтенсивності, тримається на цьому рівні певний час, неоднаковий при різних інфекціях.

Цей період поділяється на три стадії:

1. стадія наростання клінічних симптомів (*stadium incrementi*);
2. стадія максимального прояву клінічних симптомів (*stadium fastigii*);
3. стадія згасання клінічних проявів (*stadium decrementi*).

Найтипівішими ознаками інфекційного захворювання є гарячка, запалення, ураження центральної та вегетативної нервової системи. Крім того, спостерігаються функціональні й органічні порушення функцій органів кровообігу, дихання, травлення, сечових органів, а при деяких інфекціях – зміни шкіри у вигляді різних висипань.

У період згасання захворювання за сприятливого перебігу воно переходить у період видужання (реконвалесценції), причому в одних випадках захворювання закінчується кризою – швидким зниженням температури тіла, що супроводжується потовиділенням і нерідко явищами судинного колапсу; в інших випадках видужання характеризується лізисом – поступовим зниженням температури тіла й ослабленням явищ захворювання. Період видужання коливається від кількох днів (кір, вітряна віспа та ін.) до кількох тижнів (вірусний гепатит, бруцельоз та ін.). При багатьох інфекційних захворюваннях клінічне видужання не збігається в часі зі звільненням реконвалесцента від збудника.

Розрізняють:

1. клінічне одужання, при якому зникають тільки видимі клінічні симптоми хвороби;
2. мікробіологічне видужання, яке супроводжується звільненням організму людини від мікроорганізмів;
3. морфологічне видужання, яке супроводжується відновленням морфологічних та фізіологічних властивостей уражених тканин і органів.

Крім повного видужання від інфекційної хвороби, може формуватися мікробіоносійство і перехід у хронічну форму перебігу хвороби. У деяких випадках можливий розвиток загострень захворювання, рецидивів, ускладнень, вторинних інфекцій. Характерною рисою інфекційних хвороб є виникнення протягом хвороби імунітету.

За типом і важкістю інфекційні хвороби ділять на типові й атипові форми. До типових форм відносять такі хвороби, при яких присутні всі визначальні клінічні симптоми і синдроми, властиві даній хворобі.

До атипових форм відносять приховані, інпаарантні, а також блискавичні й абортівні форми.

При стертих формах відсутні один або декілька характерних симптомів, а решта – слабо виражені.

Інапаарантні (субклінічні, безсимптомні, приховані) форми проходять без клінічних симптомів і діагностуються за допомогою лабораторних методів дослідження. Блискавичні форми характеризуються дуже тяжким перебігом і стрімким розвитком усіх клінічних симптомів; як правило, вони закінчуються смертю. Абортивні форми інфекційної хвороби спочатку розвиваються типово, але потім раптово обриваються.

Від початку розвитку інфекційної хвороби формується імунітет, який є характерною рисою інфекційного процесу, буває виражений і стійкий та виключає можливість повторного захворювання (кір, вітряна віспа, краснуха та ін.). Імунітет може бути слабким і короточасним, при якому можливе повторне захворювання навіть через короткий проміжок часу.

При низькому рівні імунітету і присутності мікробів в організмі можуть виникати загострення і рецидиви інфекційного захворювання. Загострення – це посилення симптомів інфекційного захворювання у пізньому періоді інфекції або під час реконвалесценції, а рецидив – це виникнення повторних приступів захворювання в період видужання після зникнення клінічних симптомів інфекційного захворювання. Найчастіше вони виникають при хронічних алергічних захворюваннях (туберкульоз, бруцельоз, сифіліс та ін.).

Інфекційні хвороби відомі людству з глибокої давнини, коли епідемії охоплювали величезні території, включаючи цілі держави і народи. Недаремно інфекційні хвороби отримали назву “морових хвороб”. Профілактика інфекційних хвороб, боротьба з ними у всі часи й у всіх народів являли собою найсерйознішу суспільну проблему.

Інфекційні захворювання – це захворювання, які викликаються і підтримуються присутністю в організмі живого хвороботворного чужорідного агента-збудника. Він вступає у складну біологічну взаємодію з організмом людини, що призводить до інфекційного процесу, а згодом – до інфекційної хвороби.

Як правило, кожне інфекційне захворювання має свого збудника. Зустрічаються винятки, коли в однієї хвороби може бути декілька збудників, наприклад, сепсис. І навпаки, один збудник – стрептокок – викликає різні хвороби – ангіну, скарлатину, запалення легенів, рожу. За локалізацією збудника в організмі людини, шляхами передачі і способами його виділення у зовнішнє середовище виокремлюють 5 груп інфекційних хвороб:

1. Кишкові інфекції (фекально-оральний шлях передачі). Збудники локалізуються в кишечнику і виділяються у зовнішнє середовище з випорожненнями; вони здатні викликати захворювання здорової людини в тому випадку, якщо потрапили в його організм через рот разом з харчовими продуктами, водою або занесені брудними руками. Інакше кажучи, для кишкових інфекцій характерний фекально-оральний механізм передачі.
2. Інфекції дихальних шляхів (повітряно-краплинний – аерозольний шлях поширення). Зараження здорової людини відбувається при попаданні інфікованих частинок слизу в дихальні шляхи.
3. Кров'яні інфекції трансмісивні (передача збудника через переносників – комарі, блохи, кліщі та ін.). Збудники проникають у ток крові при укусах блохами, комарами, вошами, москітами, кліщами з наступною локалізацією збудників у певних органах і системах.
4. Кров'яні інфекції нетрансмісивні (зараження при ін'єкціях, переливанні крові, плазми і т.ін.).

5. Інфекції зовнішніх покривів (контактний шлях поширення, зараження через шкіру або слизові оболонки).

За характером джерел інфекційні захворювання поділяються на дві основні групи: антропонози, при яких джерелом інфекції є людина, і антропозоонози, коли джерелом інфекції є людина або тварини.

Головна відмінність інфекційних хвороб від інших полягає в тому, що хворий виділяє у зовнішнє середовище збудників, тобто є джерелом зараження і поширення інфекції. Виділення збудника у довкілля відбувається по-різному: з повітрям при видиху, при кашлі і нежиті, із сечею, з фекаліями тощо. Залежить це від місцезнаходження вогнища інфекції в організмі.

Інфекційні захворювання завжди супроводжуються загальними реакціями організму: підвищенням температури тіла, лихоманкою, токсичним ураженням нервової системи тощо. У деяких інфекційних хворих можуть розвинути навіть нервово-психічні розлади. Інфекційні хвороби дуже динамічні – симптоми захворювання можуть швидко змінювати один одного. Наприклад, висипання на шкірі швидко з'являється і швидко зникає, діарея зберігається різний час, ознаки зневоднення можуть наростати досить швидко і так далі. Через часту зміну симптомів виникають складності у діагностиці.

Ще одна особливість інфекційних хвороб полягає в тому, що відсутність скарг часто випереджає повне відновлення всіх порушених хворобою функцій. Дуже часто в періоді одужання зберігаються істотні зміни окремих органів і систем: серця після перенесеної дифтерії або ангіни, товстої кишки при дизентерії, печінки при вірусних гепатитах, нирок при геморагічній лихоманці та ін. При зустрічі зі збудниками інфекційних хвороб люди не завжди захворюють. Це може бути пов'язано із вродженою або набутою стійкістю деяких людей до хвороботворних мікробів. Важливим у запобіганні інфекційних захворювань є постійне дотримання заходів профілактики.

Основними збудниками інфекційних хвороб є: найпростіші, бактерії, спірохети, рикетсії, хламідії, мікоплазми, віруси та деякі інші. Більшість інфекційних захворювань викликають бактерії та віруси.

У передачі збудників беруть участь декілька основних чинників: повітря, вода, харчові продукти, ґрунт,

предмети вжитку, живі переносники. Повітря слугує чинником передачі так званої краплинної інфекції, тобто бере участь у механізмі передачі збудників інфекцій дихальних шляхів. У повітря збудники потрапляють із краплями слизу у величезних кількостях при чханні, кашлі і розмові. У завислому стані вони перебувають протягом кількох годин і можуть переноситися з током повітря в інші приміщення й осідати на довколишніх предметах. Після висихання крапель слизу і мокротиння збудники потрапляють у пил і проникають із повітрям в організм здорової людини. Таким чином поширюються туберкульоз, сибірка, туляремія. Не менш важливим чинником передачі збудників є вода. У воду збудники потрапляють різними шляхами: при спуску у водоймища стічних вод каналізації, з талими і дощовими водами, при неправильному влаштуванні та утриманні колодязів, водопої худоби, попаданні у воду трупів гризунів. Передача інфекції відбувається при вживанні зараженої води, при використанні її для господарських потреб, купанні. Через воду поширюються холера, черевний тиф, лептоспірози, вірусний гепатит А, туляремія.

Передача збудників через харчові продукти (такий вид передачі ще називають "аліментарним") має ве-

лике значення, оскільки в них збудник не тільки зберігається, але й розмножується. У харчові продукти збудники потрапляють через брудні руки хворого або носія інфекції, через мух, гризунів, через м'ясо, молоко та інші продукти від хворої тварини, при неправильному транспортуванні, зберіганні й приготуванні харчових продуктів. Через молоко та молочні продукти передаються бруцельоз, черевний тиф, дизентерія, туберкульоз. М'ясо, м'ясні продукти і риба відіграють роль у виникненні харчових токсикоінфекцій, ботулізму. Через овочі і фрукти, хлібобулочні продукти частіше передаються кишкові хвороби.

У ґрунт збудники потрапляють з виділеннями людини і тварин, з різними відходами. Ґрунт є місцем існування та розмноження паразитів, дозрівання яєць деяких гельмінтів. Безпосередньо через ґрунт відбувається зараження при правці, газовій гангрені. Із ґрунту збудники потрапляють на харчові продукти, у воду й різні об'єкти в оточенні людини.

Живі переносники збудників найчастіше є біологічними господарями збудників і рідше – механічними переносниками. Живі переносники активно пересуваються і таким чином сприяють якнайшвидшому і найсприятливішому для збудника розповсюдженню у зовнішньому середовищі.

11.11.

ОСОБЛИВОСТІ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ

Віруси є облігатними внутрішньоклітинними паразитами на генетичному (молекулярному) рівні. Інфекційний процес при вірусних інфекціях пов'язаний передусім з ураженням клітин, в яких вони розмножуються, і завжди є взаємодією двох геномів: вірусного й клітинного.

У клітинах, інфікованих вірусами, порушується метаболізм, внаслідок чого змінюється структура всіх компонентів: нуклеїнових кислот, білків, ліпідів, вуглеводів, ферментів, неорганічних сполук. Ці порушення зумовлені не тільки впливом нуклеїнової кислоти вірусу на генетичний апарат клітини, а й дією ферментів і токсичних вірусних білків.

Багато вірусів (збудники кору, вітряної віспи, вірусного гепатиту, жовтої гарячки, краснухи, коксакієвіруси та ін.) спричиняють у клітинах хазяїна ушкодження хромосомного апарату, розриви, фрагментацію, розпилення на дуже дрібні частинки, анеуплоїдію (відсутність окремих хромосом або надмірна кількість їх у геномі). Гадають, що ці

зміни відбуваються в результаті безпосереднього проникнення нуклеїнової кислоти вірусу у хромосоми і пов'язані з мутаційною дією вірусів і продуктів порушеного вірусом метаболізму клітини.

Ушкодження клітин, зумовлені вірусом, можуть призвести до віддалених наслідків:

1. стимуляції спадкових мутацій, що призводять до виникнення специфічних клонів;
2. утворення популяцій, з яких формуються пухлинні клітини;
3. підвищення частоти хромосомних аберацій, зокрема трисомії по 21-й хромосомі (хвороба Дауна).

Зараження сприйнятливих клітин не означає, що в них неминуче відбуватиметься розмноження вірусу, оскільки сприйнятливість не ідентична пермісивності (вразливості) клітинної системи. Це одна

з головних концепцій у вірусології. Багато стадій взаємодії вірусу з клітиною мають не стільки вірусоспецифічне, скільки опосередковане клітиною походження (ендоцитоз, депротейнізація, синтез вірусоспецифічних білків тощо). Клітина бере активну участь у формуванні патогенних вірусів лише у пермісивній клітинній системі, що містить весь набір необхідних чинників, які використовують віруси на різних стадіях інфекційного процесу, а реплікативний цикл завершується і призводить до утворення інфекційного потомства, що не буде відбуватися у непермісивних клітинних системах.

За результатом взаємодії з клітиною вірусна інфекція може бути цитолітичною й нецитолітичною. Інфекція, яка закінчується загибеллю клітини, називається цитолітичною. Інфекція, яка безпосередньо не спричинює лізис клітини, внаслідок чого клітина ще може функціонувати протягом певного періоду, продукуючи вірусні часточки, називається нецитолітичною. Інфікування клітини запускає механізми її запрограмованої загибелі (апоптозу), що перешкоджає репродукції та поширенню вірусів. Тому деякі віруси, наприклад, поксвіруси, мають у своєму складі гени, білкові продукти яких інгібують апоптоз. Віруси можуть змінювати тільки функціональну активність клітин, без зміни їх морфології, або викликати пухлинну трансформацію клітин. Взаємодія вірусу з клітиною може мати як гостру, так і хронічну форму. Гострою називається така форма інфекції, при якій після утворення вірусного потомства клітина або гине, або видужує і не містить вірусних компонентів. Хронічною називається така форма інфекції, при якій клітина довгий час продовжує продукувати вірусні частинки або вірусні компоненти і передає цю здатність дочірнім клітинам. Для вірусних інфекцій характерна гетерогенність вірусної популяції і зміна її в динаміці інфекційного процесу, формування окремих клонів, зокрема агресивних, зміна антигенної специфічності.

При руйнуванні клітин віріони та вірусні компоненти, а також продукти розпаду клітин, що утво-

рилися в результаті автолізу клітин, надходять у ток крові, викликаючи розвиток симптомів інтоксикації у вигляді лихоманки, а також викликають розвиток симптомів запалення. Одночасно розвиваються імунні реакції як клітинного, так і гуморального типу.

Ушкодження клітин вірусами, їх відмирання та розпад переносять вірусну інфекцію з клітинного рівня на органний та організмний рівень. Поширення інфекції може відбуватися шляхом контакту з клітинами, у тому числі й по міжклітинних містках, зі слизовими оболонками, по перинеуральних просторах. Але найчастіше віруси поширюються з током крові – гематогенно. Саме цим шляхом віруси розносяться по організму і нерідко набувають вторинної локалізації. Класичним прикладом є поліомієліт, при якому вірус первинно локалізується в епітелії тонкої кишки. У переважній більшості випадків інфекційний процес тут і закінчується, проте у ряді випадків розвивається вірусемія, внаслідок якої вірус може повторно локалізуватися в ЦНС, а саме – в клітинах передніх рогів спинного мозку, а також у довгастому мозку, що призводить до виникнення паралічів та інколи – до летального кінця. Інтенсивність поширення вірусів залежить від стану резистентності макроорганізму.

На організмовому рівні вірусні інфекції можна поділити на вогнищеві, при яких дія вірусів виявляється в місці вхідних воріт інфекції, та генералізовані, при яких після обмеженого періоду репродукції вірусу у первинному вогнищі відбувається генералізація інфекційного процесу, і вірус досягає чутливих тканин макроорганізму, формуючи в них вторинні вогнища. За тривалістю взаємодії з макроорганізмом вірусна інфекція може бути гострою і персистентною. Гостра інфекція відповідає продуктивній інфекції на рівні клітини. Вона може мати як клінічно виражений, так і напаянтний перебіг і завершується або одужанням, або загибеллю організму. Персистентна інфекція, залежно від виділення вірусу у довкілля і появи симптомів захворювання, проявляється у вигляді вірусоносійства, латентної, хронічної або повільної вірусної інфекції.

11.12.

ПОНЯТТЯ ПРО ЕПІДЕМІЧНИЙ ПРОЦЕС

Епідемічний процес – це процес виникнення і поширення серед населення інфекцій, викликаних циркулюючим у колективі збудником. Форми інфекцій у інфікованих осіб можуть бути різними: від

безсимптомного носійства до маніфестних захворювань.

Патогенні мікроорганізми мають здатність проникати в організм людини різними шляхами і ви-

бірково уражувати певні тканини і органи. Кожний збудник має свій механізм передачі, який зумовлює його локалізацію, специфічні шляхи проникнення, а також механізми їх виділення з організму людини.

Ці особливості збудників інфекційних захворювань враховують при здійсненні протиепідемічних і профілактичних заходів. Запропоновані класифікації інфекційних захворювань за етіологічним принципом і специфічністю дії патогенних мікробів на організм людини. В Україні прийнята класифікація вітчизняного епідеміолога зі світовим ім'ям Л. В. Громашевського, яка базується на механізмі передачі збудника від джерела інфекції сприйнятливому організму людини.

Епідемічний процес обумовлює безперервність взаємодії трьох складових елементів:

1. джерела інфекції;
2. механізмів, шляхів та чинників передачі;
3. сприйнятливості людського колективу.

Якщо джерелом інфекції є тільки людина, тоді ця інфекція називається антропонозною, а якщо і людина, і хвора тварина – антропозоонозною. За умови, коли джерелом інфекції є об'єкти навколишнього середовища, вони називаються сапронозами, але потім джерелом інфекції може бути людина (легіонели, збудники анаеробної газової гангрен, правця, ботулізму та інші). Якщо імунний прошарок у популяції становить 95 % і вище, то у колективі настає стан епідеміологічного благополуччя і циркуляція збудника припиняється.

За сучасною класифікацією

Л. В. Громашевського, всі інфекційні захворювання поділені на п'ять груп:

1. кишкові інфекції,
2. інфекції дихальних шляхів;
3. кров'яні інфекції;
4. інфекції шкіри;
5. інфекції з різними механізмами передачі (табл. 11.2).

Таблиця 11.2. Механізми, шляхи і чинники передачі інфекцій для різних груп інфекційних хвороб

Локалізація збудників в організмі	Механізм передачі	Шляхи передачі	Чинники передачі
ШКТ	Фекально-оральний	Аліментарний Водний Контактно-побутовий	Їжа Вода Брудні руки Мухи Посуд та ін.
Респіраторний тракт	Аерогенний (респіраторний)	Повітряно-краплинний Повітряно-пиловий	Повітря Пил Ектопаразити
Кров	Кров'яний	Через укуси ектопаразитів, що смочуть кров Парентеральний Статевий	Кров Шприци Хірургічний інструментарій Інфузійні розчини та ін.
Зовнішні покриви	Контактний	1. Рановий 2. Контактно-статевий	Вогнепальна зброя Ріжучі предмети та ін.
Ембріон	Вертикальний	Вертикальний	

Протиепідемічні заходи, які проводяться у колективі, повинні бути спрямовані на різні ланки епідемічного процесу:

1. На джерело інфекції: хворих потрібно виявляти, ізолювати і лікувати, а потім брати на облік і санувати.

2. Для розриву механізмів та шляхів передачі проводити комплекс санітарно-гігієнічних заходів із благоустрою населених пунктів.
3. Створення колективного штучного активного імунітету (вакцинація) та при необхідності – пасивного (імунні сироватки та імуноглобуліни).

Інфекції поділяють на керовані (вакцинація) та некеровані, при яких такі заходи відсутні.

За характером розповсюдження інфекційні захворювання поділяють на чотири ступені:

1. спорадичні – окремі випадки інфекції, що спостерігаються в даній місцевості протягом певного часу;
2. ендемія – коли в якійсь місцевості постійно спостерігається захворюваність на певну інфекцію;
3. епідемія – значне перевищення рівня захворюваності на інфекцію, яка звичайно спостерігається на певній території;
4. пандемія – надзвичайно високі розміри епідемії у тій чи іншій країні, яка охоплює кілька країн, навіть континенти.

Деякі інфекційні хвороби, особливо вірусні захворювання, можуть періодично (через кілька років) зростати. Періодичність епідемій можна пояснити мінливістю антигенної структури збудника, головним чином у результаті мутацій, а також значною зміною (міграцією) імунного прошарку населення неімунним.

Захворюваність на певну інфекційну хворобу визначається кількістю захворілих протягом року на 10 000 або 100 000 осіб населення; смертність – кількістю померлих від цього захворювання на 100 000 осіб населення; летальність – кіль-

кістю померлих на 100 захворілих, вираженою у відсотках.

Слід зазначити, що інфекційні захворювання посідають друге місце після серцево-судинних захворювань. У відношенні особливо небезпечних інфекцій (чума, холера, жовта гарячка та ін.) застосовують систему карантину, регламентованого окремими Міжнародними угодами (конвенцією), в яких передбачена система інформування ВООЗ в разі виникнення на території країни особливо небезпечної інфекції, протиепідемічних, лікувальних і профілактичних заходів.

Під час виникнення у будь-якому регіоні планети випадків карантинних інфекцій набуває чинності, відповідно до правил, така система:

1. країна направляє у ВООЗ інформацію про виниклі випадки;
2. ВООЗ обробляє дані та направляє їх усім країнам світу;
3. країни світу, отримавши інформацію, приймають рішення щодо проведення будь-яких особливих протиепідемічних заходів та інформують про це ВООЗ;
4. ВООЗ обробляє цю інформацію та направляє її усім країнам світу.

Аналогічно здійснюється обмін інформацією після ліквідації випадків захворювання в ураженому районі.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ:

1. Що таке інфекція?
2. Перечисліть основні положення тріади Генле – Коха.
3. Що таке патогенність?
4. Що таке вірулентність?
5. В яких одиницях вимірюється вірулентність?
6. Що таке фактори патогенності?
7. Назвіть основні ферменти інвазії.
8. У чому полягає різниця між екзо- та ендотоксинами?
9. Які існують основні форми інфекційного процесу?
10. Перерахуйте стадії патогенезу інфекційного процесу.

12 РОЗДІЛ

ІМУНОЛОГІЯ. ПРИРОДЖЕНИЙ НЕСПЕЦИФІЧНИЙ ІМУНІТЕТ

12.1.

ІМУНОЛОГІЯ ЯК НАУКА. ОСНОВНІ ІСТОРИЧНІ ЕТАПИ

Імунологія вивчає будову імунної системи та закономірності її реагування на генетично чужорідні фактори екзогенного чи ендогенного походження, які звуться антигенами. Імунна система захищає організм від проникнення мікробів та пошкоджень, які спричиняють сторонні і змінені власні антигени. Оскільки їх структура є генетично обумовленою, імунна система функціонує заради збереження антигенної сталості і генетичної індивідуальності як кожної окремої особини, так і біологічного виду у цілому. Імунологію як загальнобіологічну науку поділяють на медичну, зооімунологію і фітоімунологію. Виділяють інфекційну імунологію, що вивчає механізми захисту від патогенних мікроорганізмів, і неінфекційну імунологію, яка не пов'язана з агентами, що заражують. Імунологія включає імуногенетику, імуноморфологію, клітинну і молекулярну імунологію, імунопатологію, яка вивчає аутоімун-

ні хвороби і неадекватні реакції імунної системи (алергологія) та несумісність тканин (трансплантаційна імунологія), імуноонкологію, імуногематологію, імунологію репродукції, імунологію онтогенезу, яка досліджує вплив імунітету на індивідуальний розвиток та зберігання антигенної сталості організму; еволюційну й екологічну імунологію та імунобіотехнологію, яка розробляє імунологічні методи утворення медичних препаратів.

Історію розвитку імунології можна поділити на три великих етапи: ранній (стихийний) період, що тривав від античних часів до 80-х років XIX століття, характеризувався емпіричним пізнанням несприйнятливості до інфекційних захворювань; другий етап, який тривав до 20-х років XX століття, ознаменувався формуванням класичної інфекційної імунології; третій, молекулярно-генетичний період, що триває донині, відзначається інтенсивним

розвитком імуногенетики, клітинної та молекулярної імунології.

Імунологія як самостійна область знань була створена завдяки роботам кількох великих учених. Наприкінці XVIII сторіччя англійський лікар Е. Дженнер (1749–1823) уперше використав рідину з пухирів коров'ячої віспи для успішної вакцинації проти натуральної віспи. Дослідження видатного французького ученого Л. Пастера (1822–1895) започаткували широкомасштабне застосування профілактичних щеплень. Л. Пастер розробив технологію атенуації, тобто ослаблення патогенних мікробів. Вона дозволяла одержувати вакцинні варіанти живих мікроорганізмів, які втрачали здатність викликати хворобу, але були спроможні стимулювати імунну відповідь. Л. Пастер виготовив вакцини проти курячої холери, сибірки і сказу. Засновнику фагоцитарної теорії імунітету І. І. Мечникову (1845–1916) належить відкриття того, що деякі клітини багатоклітинних

організмів активно захоплюють та перетравлюють мікробів. У 1882 р. І. Мечников уперше показав, що мезодермальні клітини личинок морських зірок у такий спосіб захищають тіло цих тварин від введення сторонніх речовин. Для визначення цього явища учений запровадив термін “фагоцитоз”. У той же час німецький бактеріолог та біохімік П. Ерліх (1854–1915) сформулював гуморальну теорію імунітету, яка пояснювала антимікробні властивості крові присутністю антитіл. Антитілами називають імуноглобуліни (англ. *immunoglobulins*, Ig), які є специфічними захисними білками сироватки крові, що здатні реагувати тільки з антигенами, які зумовили їх синтез. Для з'ясування можливості утворення антитіл з різною імунологічною специфічністю П. Ерліх запропонував теорію бокових ланцюгів. У 1908 р. І. Мечникову і П. Ерліху було присуджено Нобелівську премію за вирішальний вклад у створення імунології як самостійної науки.

12.2.

СУТНІСТЬ, РОЛЬ ТА ЕВОЛЮЦІЯ ІМУНІТЕТУ

Хвороботворні мікроорганізми мають різноманітні властивості, які дозволяють їм проникати в організм людини та спричиняти пошкодження. Більшість засобів, що використовують ці патогени у боротьбі проти макроорганізму, пов'язані зі складними макромолекулами. Вони є чужорідними (сторонніми) щодо організму людини тому, що їх структуру закодовано у послідовностях нуклеотидів, яких не містить геном людини. Еволюційно у людей розвилися різні засоби і механізми захисту проти чужорідних агентів. У сукупності вони звуться резистентністю організму. Разом фактори резистентності можуть створити стан імунітету (лат. *immunitas* – свобода, звільнення, недоторканність), що розуміють як здатність організму бути невразливим до певної інфекції або патологічного стану.

За визначенням академіка А. А. Воробйова (2004), імунітет – це захист організму від генетично чужорідних речовин (антигенів) екзогенного чи ендогенного походження з метою збереження і підтримання гомеостазу організму, а також антигенної індивідуальності.

Стан імунітету до будь-якої інфекції є результатом скоординованої дії багатьох захисних механізмів. У сукупності клітини та органи, які забезпечу-

ють специфічне розпізнавання “своїх” і “сторонніх” структур, а також елімінацію чужорідних агентів, створюють імунну систему. Вона функціонує заради збереження гомеостазу (грець. *homioios* – подібний, однаковий і *stasis* – нерухомість, стан), тобто здатності організму чинити опір змінам та підтримувати сталість властивостей і складу. Усі молекули, які розпізнаються імунною системою як чужорідні та можуть спричинити специфічну імунну відповідь, мають назву *антигени* (від англ. *antibody generation* – такий, що породжує антитіла).

Імунна система виникла як фактор виживання організмів. Фагоцитоз – одна з найперших захисних реакцій, що виникли у ході еволюції. У рослин і найпростіших подібний механізм здійснює функцію живлення, у безхребетних – є головним способом захисту від інфекцій, у хребетних – становить основний механізм неспецифічного спадкового імунітету. У філогенезі, відповідно до збільшення ступеня складності організмів, поступово наростає специфічність імунологічних реакцій. Спочатку виникають неспецифічні механізми резистентності, які не відрізняють “свої” антигени від “не своїх”. Уже одноклітинна амеба набуває здатності розпізнавати сторонні структури. Пізні-

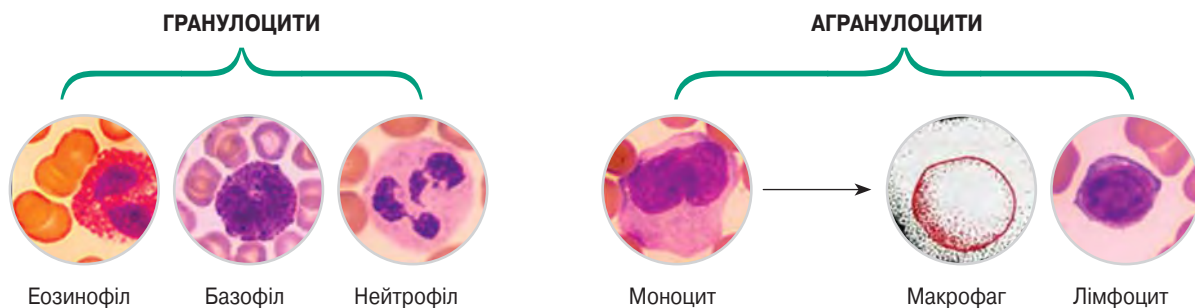


Рис. 12.1. Клітини крові, що беруть участь у захисних реакціях

ше (у кишковопорожнинних, червів та молюсків) з'являються клітинні фактори, які можуть специфічно реагувати на появу генетично чужорідних речовин (рис. 12.1).

Нарешті утворюються специфічні гуморальні механізми імунітету, основу яких складають антитіла. Ці імуноглобуліни зустрічаються тільки у хребетних і виробляються імунокомпетентними клітинами лімфоїдних органів, здатними специфічно реагувати на антиген. Імуноглобуліни існують у формі незчисленних варіацій однієї основної молекулярної структури. Завдяки цьому вони здатні дуже витончено розпізнавати особливості структури антигенів і забезпечувати максимальну специфічність імунної реакції. Вже у міног виникають тимусоподібні структури, Т-лімфоцити та імуноглобуліни. У цих примітивних хребетних

спостерігається така форма набутого імунітету, як імунологічна пам'ять, тобто здатність імунної системи відповідати на повторний контакт з антигеном прискороною і посиленою продукцією специфічних антитіл та лімфоцитів. У риб з'являються тимус, селезінка і плазматичні клітини, які синтезують імуноглобуліни класу М (IgM). У птахів з'являється сумка Фабриціуса, яка відповідає за дозрівання В-лімфоцитів, виникає кооперація клітинного і гуморального імунітету та гіперчутливість негайного типу. У ссавців імунна система найбільш розвинена. Остаточо формуються системи Т-, В- і антигенпрезентуючих клітин, удосконалюються механізми їх кооперації. Ссавці утворюють антитіла усіх п'яти класів: IgM, IgG, IgA, IgE та IgD. Для них властиві усі відомі види імунітету та форми імунологічних реакцій.

12.3.

ВИДИ ТА ФОРМИ ІМУНІТЕТУ І ІМУННОГО РЕАГУВАННЯ

Захист організму проти чужорідних агентів складається із багатьох систем, що належать до різних видів імунітету: спадкового і набутого, активного і пасивного, природного і штучного, гуморального та клітинного, місцевого і загального, стерильного та нестерильного (рис. 12.2). Всі вони взаємопов'язані та активно взаємодіють одна з одною.

Спадковий (видовий, природжений, конституціональний) імунітет є генетично обумовленою неспецифічною несприйнятливістю представників даного біологічного виду до якого-небудь мікроорганізму чи іншого чужорідного чинника. Ця

форма резистентності передається з покоління у покоління. Її дієздатність залежить від генетично детермінованих властивостей макроорганізму, особливостей мікроорганізму та умов, в яких організм взаємодіє з мікробом. Наприклад, у звичайних умовах лабораторні миші стійкі до дріжджоподібних грибів *Candida albicans*, але після введення імунодепресантів (стероїдних гормонів), які пригнічують дію імунної системи, тварини стають чутливими до грибкової інфекції, внаслідок чого у мишей розвивається кандидамікоз. Ефективність функціонування спадкового імунітету не залежить

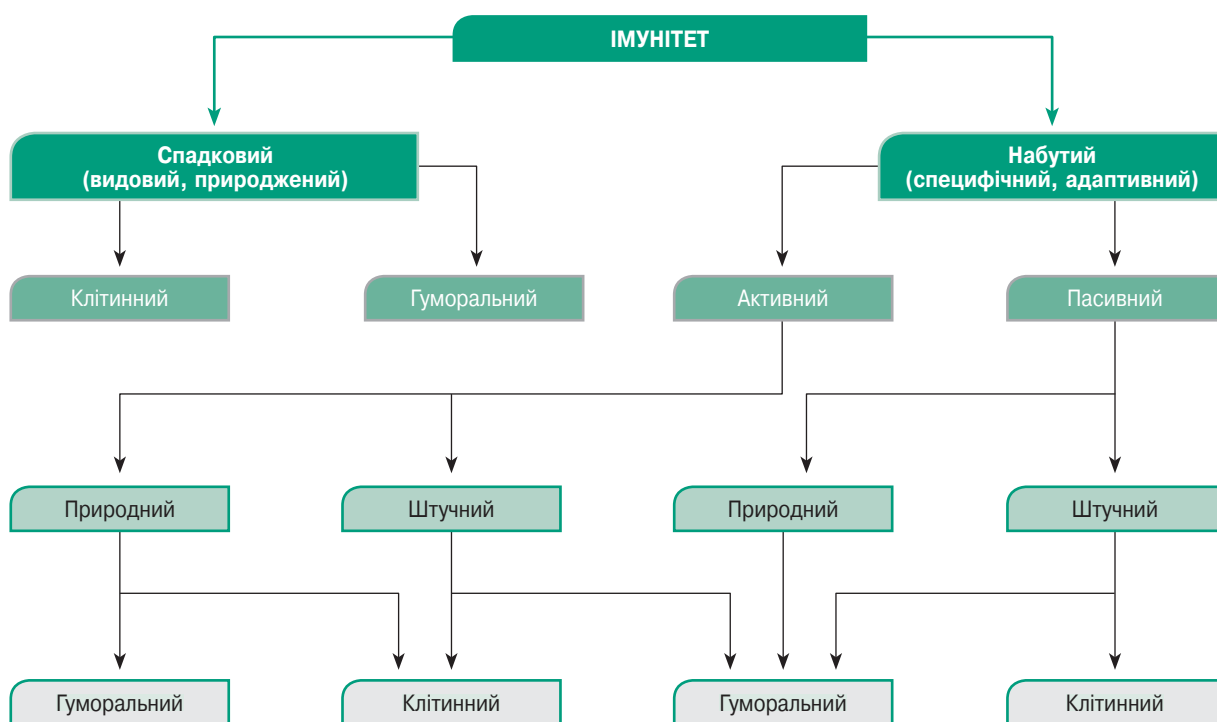


Рис. 12.2. Види імунітету

від попереднього контакту з мікробом. Його механізми не є специфічними, тобто діють у той же самий спосіб проти кожного збудника. Вони починають функціонувати раніше, ніж активізуються більш специфічні захисні системи набутого імунітету.

Набутий (специфічний, адаптивний) імунітет становить стійкість до чужорідного чинника, яку чутливий індивід набуває протягом власного життя. Цей вид імунітету розвивається внаслідок попереднього контакту з певним антигеном. Він включає активне функціонування імунного апарату, що призводить до синтезу антитіл і накопичення імунокомпетентних клітин, здатних специфічно реагувати з антигеном, який спричинив їх утворення. Реакції набутого імунітету є специфічними, тобто вони високою мірою вибіркові щодо сторонніх об'єктів. Вони змінюються внаслідок контакту з антигеном. Найважливішими характерними рисами набутого імунітету є специфічність та імунологічна пам'ять. Специфічність – це здатність імунної системи відрізнати “своє” від “не свого” шляхом розпізнавання антигенів та генерувати особливу імунну відповідь щодо кожного окремого антигену. “Своє” може бути визначено як молекули, які становлять інтегральні частки організму і заковані у

власному геномі. Усі інші субстанції є “не своїми”. Якщо імунна система розпізнає ці сторонні об'єкти, вони звуться антигенами (компоненти бактерій, вірусів тощо). Інколи імунна система допускає помилки у диференціації свого від стороннього, що може призвести до розвитку аутоімунного процесу. В цьому випадку імунна система атакує власні органи та тканини. Імунологічна пам'ять є формою імунного реагування. Вона проявляється у здатності організму відповідати на повторний контакт з антигеном прискореною та посиленою, в порівнянні з першим контактом, імунною реакцією. Це явище використовують, щоб захистити людей та тварин від інфекцій за допомогою імунізації. Імунна система запам'ятовує специфічні характеристики мікроба під час його попереднього вторгнення в організм і адаптується до патогену. Це забезпечує належний стан здоров'я імунізованої людини у випадку повторного зараження тим самим збудником.

Набута стійкість щодо чужорідного фактора може існувати у вигляді як активного, так і пасивного імунітету. Активний набутий імунітет індивід створює внаслідок антигенної стимуляції і активного функціонування власного імунного апарату. При

цьому виробляються антитіла та/або імунокомпетентні клітини (Т-хелпери, цитотоксичні Т-клітини та В-лімфоцити). Після першого контакту людини з певним антигеном виникає первинна імунна відповідь. Її метою є вилучення антигену та утворення клітин імунологічної пам'яті. Якщо цей індивід буде знову мати контакт із тим самим антигеном, його специфічно спрямована імунна відповідь буде швидшою і потужнішою. Цей феномен відомий як вторинна чи повторна імунна відповідь. Активний імунітет існує тривало (місяці або роки). Активна імунізація ефективніша і утворює кращий захист від патогену, ніж пасивна імунізація. Недоліком активного імунітету є його відносно повільний розвиток (5–15 днів). Активний набутий імунітет може бути природним, що виникає внаслідок зараження мікроорганізмом, або штучним, який розвивається у результаті введення вакцин. Вакцинами називають препарати антигенів для імунізації, які виробляють із живих чи убитих мікроорганізмів. Пасивний набутий імунітет – це стійкість до хвороб, яку реципієнт набуває шляхом перенесення в його організм антитіл чи інших імунних факторів, що були вироблені іншою істотою (людиною-донором чи твариною). Перевагою пасивної імунізації є моментальна доступність для реципієнта великої кількості донорських антитіл. Його тривалість невелика (дні або тижні). Він існує, доки власна імунна система реципієнта, яка сприймає донорські антитіла як чужорідні, не вилучить їх. Пасивна імунізація менш ефективна і утворює менший захист, ніж активна імунізація. Пасивний імунітет також може бути природним або штучним. Природний пасивний імунітет виникає у немовлят внаслідок передачі антитіл від матері через плаценту (IgG) або з грудним молоком (IgA). Штучний пасивний імунітет розвивається у реципієнта завдяки введенню антитіл людей або тварин з метою профілактики чи терапії захворювань. Пасивну імунізацію проводять:

1. для забезпечення негайного і тимчасового захисту інфікованого пацієнта, у якого не існує імунітету проти певної хвороби;
2. у випадках лікування деяких інфекцій;
3. з метою пригнічення активного імунітету, якщо він завдає шкоди здоров'ю людини.

Імунітет поділяють на гуморальний та клітинний. Гуморальний імунітет є наслідком дії антитіл, які синтезуються В-лімфоцитами і плазматичними клітинами. Синтез антитіл відбувається внаслідок кооперації макрофагів, Т-хелперів і В-лімфоцитів. Головними функціями антитіл є:

1. нейтралізація токсинів і позаклітинних вірусів;

2. опсонізація бактерій, яка полегшує їх поглинання фагоцитами;
3. лізис мікробів внаслідок активації системи комплементу.

Внутрішньоклітинні паразити залишаються недосяжними для антитіл. Клітинний імунітет (англ. *cell-mediated immunity*, CMI) здійснюється антиген-специфічними Т-лімфоцитами. Він відбувається у результаті кооперації або макрофагів і Т-хелперів, або цитотоксичних Т клітин і Т-хелперів. Головними функціями клітинного імунітету є:

1. інгібіція грибів, найпростіших та внутрішньоклітинних бактерій;
2. елімінація вірус-інфікованих клітин;
3. знищення пухлин.

Імунітет буває стерильним, при якому організм звільняється від збудника, або нестерильним. Нестерильний (інфекційний) імунітет – це стан відносної несприйнятливості, яка зумовлена наявністю в організмі збудників таких тривалих інфекцій, як туберкульоз, лепра, сифіліс та деякі інші.

Залежно від того, проти яких факторів спрямований захисний потенціал організму, виділяють певні форми імунітету: антибактеріальний, антитоксичний, протівірусний, протигрибковий, протипаразитарний, протипухлинний і трансплантаційний імунітет. Усі ці форми тісно взаємопов'язані і здійснюються за участю всіх систем макроорганізму. При цьому функціонує складний комплекс реакцій, що включає практично одночасну активацію усіх елементів імунної системи. Основними формами імунного реагування є:

1. утворення антитіл;
2. реакції гіперчутливості (алергії) – неадекватні імунні відповіді на повторний контакт з антигеном, які супроводжуються порушенням структури і функції власних клітин і органів;
3. імунологічна пам'ять;
4. імунологічна толерантність – здатність імунної системи не реагувати на певні антигени розвитком ефекторних реакцій;
5. імунний фагоцитоз – захоплення мікроорганізмів фагоцитами за допомогою опсонинів (IgG, фрагмент комплементу C3b), які покривають об'єкт фагоцитозу і індукують його поглинання;
6. клітинноопосередкований кілінг – знищення ефекторними клітинами імунної системи (природними кілерами, Т-кілерами, фагоцитами) чужорідних клітин-мішеней (пухлин, трансплантатів і клітин, інфікованих вірусами та іншими внутрішньоклітинними паразитами).

12.4.

НЕСПЕЦИФІЧНА РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ОРГАНІЗМУ, ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА

Неспецифічна резистентність організму є проявом спадкового імунітету. Вона зумовлена багатьма різноманітними факторами, які реалізують стандартні механізми захисту, тобто не розрізняють чужорідних агентів між собою на основі розпізнавання їх унікальної антигенної структури.

Особливості неспецифічних захисних реакцій:

- найдавніші з точки зору еволюції;
- спрямовані на всі або більшість чужорідних агентів;
- негайна дія (без лабільного періоду);
- через них реалізуються специфічні імунні реакції.

Фактори спадкового імунітету поділяють на кілька основних категорій:

1. фізичні бар'єри – непошкоджена шкіра, нормальна мікрофлора тіла, слизові оболонки дихальної, травної і сечостатевої систем;
2. фізико-хімічні бар'єри, що утворюються із протимікробних хімічних сполук, які синтезуються клітинами шкіри, нормальної мікрофлори тіла та слизових оболонок;
3. клітинні фактори, такі як нейтрофільні гранулоцити, макрофаги, природні кілери;
4. молекулярні розчинні (гуморальні) білкові фактори, як, наприклад, фракції системи комплементу та інтерферони;
5. запалення, що являє собою універсальну захисну реакцію організму.

12.5.

ФАКТОРИ НЕСПЕЦИФІЧНОГО ЗАХИСТУ

12.5.1. МЕХАНІЧНІ (ФІЗИЧНІ) ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ БАР'ЄРИ ОРГАНІЗМУ ЛЮДИНИ

Бар'єрні системи становлять перший рубіж захисту організму проти мікроорганізмів. Вони мають власні механізми, які містять фактори механічного захисту та речовини з антимікробною активністю (табл. 12.1).

12.5.2. РЕГУЛЮВАННЯ ДІЇ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ЗА ДОПОМОГОЮ ЦИТОКІНІВ

Якщо мікроорганізмам вдається подолати бар'єрні системи і вижити, ушкоджені мікробами клітини макроорганізму ініціюють процеси запалення. Ця рання універсальна захисна реакція здійснюється завдяки активації факторів природженої резистентності. Запалення створює умови для форму-

вання наступної специфічної імунної відповіді, яка завершує процес звільнення організму від патогену. Усі ці процеси забезпечують клітини імунної, кровотворної, нервової та ендокринної систем. Взаємодію цих різноманітних клітин забезпечують цитокіни, які є медіаторами імунної системи. Цитокіни становлять велику групу пептидів з гормоноподібними властивостями. Вони регулюють функціональну активність клітин шляхом дії на їх мембранні рецептори, тобто спеціальні молекули, чутливі до певних біохімічних сигналів. Цитокіни здатні модулювати (посилювати чи послабляти) експресію (синтез та появу на поверхні клітин) різних рецепторів. Взаємодія цитокінів з відповідними рецепторами клітин спричиняє різні ефекти, що дозволяє поділяти цитокіни на різні групи (табл. 12.2). Під час здійснення імунної відповіді спочатку продукуються так звані доімунні цитокіни – інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β), ІЛ-6 і фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α). Ці цитокіни першого покоління синтезуються клітинами природженої резистентності (макрофагами).

Доїмунні цитокіни індують секрецію клітинами набутого імунітету (Т-хелперами) цитокінів другого покоління, до яких належать ІЛ-2, ІЛ-3, ІЛ-4, ІЛ-5 та інтерферон- γ (ІФН- γ). За характером впливу на запальні реакції цитокіни поділяють на прозапальні, що стимулюють розвиток запалення, – ІЛ-1 β ,

ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α , інтерферони і гранулоцит-макрофаг-колонієстимулюючий фактор (ГМ-КСФ) та антизапальні цитокіни, які пригнічують запальні процеси – ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-13 і трансформуючий фактор росту- β (ТФР- β).

Таблиця 12.1. Протимікробні механізми бар'єрних систем людини

Бар'єр	Механічний захист	Фізико-хімічні фактори
Шкіра	Десквамація (злущування) верхнього шару клітин шкіри разом з мікробами.	Оцтова і молочна кислоти поту, жирні кислоти секрету сальних залоз. Кислоти та сухе середовище.
Слизові оболонки	Архітектоніка і волосся носа перешкоджають проникненню мікробів у дихальні шляхи. Слиз заважає їх прикріпленню до епітелію. Видалення мікробів завдяки кашлю, чханню, мукоциліарному транспорту, перистальтиці. Вимиваюча дія слюзи, слини і сечі.	Кислоти середовища шлунка, сечового міхура, нирок і жовчі інактивують багато бактерій та вірусів. Бактерицидні речовини слини, носового секрету, слюзової рідини, слизу, молока (лізоцим ¹ , пероксидаза, гідролітичні ферменти, лактоферин ²), дефензини ³ респіраторного і гастроінтестинального трактів, спермін і цинк в спермі.
Нормальна мікробна флора	Окупує екологічну нішу і у такий спосіб запобігає колонізації цієї ділянки тіла людини патогенними мікроорганізмами та їх розмноженню.	Бактеріоцини ⁴ та бактеріальні жирні кислоти малої молекулярної маси. Молочна кислота, яку в піхві у жінок виробляють молочнокислі бактерії внаслідок розщеплення глікогену (секретується епітелієм).

¹ Лізоцим – фермент ацетилмурамідідаза (муреїназа), що руйнує пептидоглікан клітинної стінки грампозитивних бактерій. Секретується нейтрофілами, моноцитами і макрофагами. Він присутній у всіх біологічних рідинах.

² Лактоферин зв'язує вільне залізо і перешкоджає його надходженню до мікробів (потребують заліза для свого розвитку). Синтезується макрофагами.

³ Дефензини – пептиди, що мають великий позитивний електричний заряд. Вони вбудовуються у мембрани бактерій, грибів, оболонки складних вірусів і руйнують їх. Їх синтезують нейтрофіли (α -дефензини) і епітеліоцити дихальних шляхів та шлунково-кишкового тракту (β -дефензини).

⁴ Бактеріоцини – бактеріальні білки, які пригнічують розмноження бактерій гомологічного (того ж самого) та близьких за походженням видів.

Таблиця 12.2. Основні групи цитокінів (Ц)

Групи Ц / представники	Клітина-продуцент	Основні ефекти
Інтерлейкіни (ІЛ) – забезпечують взаємодію клітин імунної системи між собою та з клітинами інших систем організму		
ІЛ-1	Моноцити (Мц), макрофаги (Мф), ендотелій, фібробласти	Головний прозапальний Ц, ендогенний піроген. ІЛ-1 β – доїмунний Ц. Індукує синтез ІЛ-2 (і рецепторів до ІЛ-2), ІЛ-3, ІЛ-6, ІЛ-18, колонієстимулюючих факторів та білків гострої фази запалення (клітинами печінки).

Продовження таблиці 12.2

Групи Ц / представники	Клітина-продуцент	Основні ефекти
ІЛ-2	Т-хелпери 1 типу (Th 1)	Прозапальний цитокін. Стимулює ріст Т- і В-клітин. Активує Мц, Мф і природні кілери (ПК).
ІЛ-3	Т-клітини (Т)	Посилює ріст стовбурових клітин.
ІЛ-4	Т-хелпери 2 типу (Th 2), опасисті клітини (ОК)	Антизапальний цитокін. Антагоніст ІФН- γ . Стимулює ріст і диференціацію В-клітин (В), Th 2 та ОК. Переключає В на синтез ІgЕ і сприяє експресії Fc рецепторів ОК до ІgЕ.
ІЛ-5	Th 2, Мц, ендотелій	Активує еозинофіли та В-лімфоцити. Переключає В на синтез ІgА.
ІЛ-6	Th 2, Мц, Мф	Прозапальний доімунний Ц. Активує В-клітини і посилює продукцію антитіл.
ІЛ-8	Т, Мц, фібробласти	Прозапальний Ц. Хемоатрактант нейтрофілів (Нф). Посилює дегрануляцію ОК.
ІЛ-10	Th 2, Мц	Антизапальний Ц. Пригнічує продукцію Th 1 прозапальних Ц (ІФН- γ та ІЛ-2).
ІЛ-12	Мц, Мф, В	Посилює розмноження та дозрівання Th 1, але інгібує проліферацію Th 2. Стимулює активність ПК і продукцію інтерферонів.
ІЛ-13	Th 2	Антизапальний Ц. Пригнічує продукцію ІЛ-1 β , ІЛ-6 і ІЛ-8. Стимулює синтез ІgЕ.
ІЛ-15	Мц, епітелій	Індукує проліферацію ПК, Т- і В-клітин.
<i>Інтерферони (ІФН) – активні в межах виду, до якого належить їх продуцент.</i>		
ІФН- α	В, Мц, Мф	Противірусна дія.
ІФН- β	Фібробласти	Противірусна дія.
ІФН- γ	Th 1, ПК	Імуномодуюча, протипухлинна дія.
<i>Фактори некрозу пухлин (ФНП) – мають цитотоксичну і регуляторну дію.</i>		
ФНП- α	Мф, ПК	Дія подібна до ІЛ-1 β . Викликає кахексію (виснаження тканин), пригнічує кровотворення.
ФНП- β ,	Th 1	Лімфотоксин. Дія подібна до ФНП- α . Важливий для захисту від пухлин і вірусів.
<i>Колонієстимулюючі фактори (КСФ) – стимулюють ріст і диференціацію гемопоетичних клітин із кісткомозкових попередників: гранулоцитів (Г-КСФ), макрофагів (М-КСФ), гранулоцит-макрофаг-КСФ (ГМ-КСФ), еритроцитів – еритропоетин.</i>		
ГМ-КСФ- α	Т, Мц, ендотелій, фібробласти	Прозапальний Ц. Стимулює розмноження попередників Мф і гранулоцитів та активність зрілих фагоцитів. Інгібує міграцію Нф.
<i>Хемокіни (ХК) – хемоатрактанти лейкоцитів. Більшість із них є малими пептидами, але деякі мають ліпідну природу (тромбоцитарноактивуючий фактор). Їх продукцію регулюють про- і протизапальні цитокіни. До α-хемокінів належать ІЛ-8, ІЛ-10. До β-хемокінів належать MIP-1, 2, 3, 4 і RANTES.</i>		
α -ХК	Лейкоцити, тромбоцити, ендотелій, епітелій, фібробласти	Хемоатрактанти нейтрофілів.
β -ХК		Беруть участь у розвитку затяжного запалення.

Закінчення таблиці 12.2.

Групи Ц / представники	Клітина- продуцент	Основні ефекти
γ-ХК		Лімфотактини-хемоатрактанти Т-клітин і ПК.
Фракталін		Хемоатрактант для Т-лімфоцитів
<i>Фактори росту (ФР) – регулюють ріст, диференціацію і активність клітин.</i>		
тФР-β	Т, Мф, тромбоцити, клітини нирок і плаценти	Трансформуючий ФР-β є антагоністом прозапальних Ц. Пригнічує проліферацію Т- і В-клітин. Інгібує активацію Мф. Переключає В-лімфоцити на синтез ІgА. Стимулює ріст судин.

12.5.3. КЛІТИННІ ФАКТОРИ СПАДКОВОГО ІМУНІТЕТУ

Внутрішньоклітинне знищення (кілінг) патогенів за допомогою фагоцитозу вважають одним із головних механізмів протимікробного захисту. Фагоцитоз являє собою руйнування сторонніх частинок внаслідок їх активного поглинання спеціальними клітинами, які звуть фагоцитами. Їх можна поділити на дві групи: мікрофаги чи поліморфноядерні лейкоцити, що живуть нетривалий час (нейтрофільні та еозинофільні гранулоцити) і макрофаги, які живуть відносно довго. Макрофаги поділяють на рухливі (моноцити крові) і нерухомі (дендритні клітини шкіри, макрофаги селезінки, клітини Купфера печінки тощо). Макрофаги утворюються з промоноцитів кісткового мозку, які диференціюються в моноцити крові. Далі ці моноцити затримуються у тканинах і перетворюються на зрілі макрофаги. У сукупності усі клітини макрофагального походження складають систему мононуклеарних фагоцитів.

Фагоцити можуть здійснювати амебоїдний рух і мігрувати шляхом діapedезу, тобто вони здатні виходити із кровоносних судин і повертатися назад без ушкодження судин крізь міжклітинні проміжки. Рухливі фагоцити пересуваються до вогнища інфекції та накопичуються в ньому завдяки хемокінам (англ. *chemo-tactic cytokines*), які є хемоатрактантами. Вони викликають хемотаксис, тобто спрямований рух лейкоцитів за градієнтом своєї концентрації. Хемокіни становлять неоднорідну групу малих пептидів, які виробляються в інфікованій ділянці організму. Їх продукують нейтрофіли, макрофаги, ендотеліальні та деякі інші клітини. Описано понад 50 хемокінів (у людини понад 30) та 16 рецепторів клітин, що здатні зв'язуватися з хемокінами. Хемокіни поділяють на чотири роди-

ни: СС і СХС (основні), СХ3С і С. Індивідуальний хемокін є лігандом (L) для специфічного до нього рецептора (R). Наприклад, рецептор моноцитів, дендритних, Т- і В-клітин CXCR4 специфічно реагує зі своїм лігандом хемокіном CXCL12. Рецептор моноцитів, дендритних клітин, еозинофілів, базофілів, природних кілерів і Т-лімфоцитів CCR5 взаємодіє з хемокінами MIP-1 і RANTES. Продукцію хемокінів посилюють прозапальні цитокіни ІЛ-1 і ФНП, а також деякі продукти життєдіяльності бактерій і вірусів.

Процес фагоцитозу можна підрозділити на чотири етапи: міграцію, адгезію, поглинання мікробів фагоцитами та їх перетравлення або кілінг.

1. Міграція фагоцитів до інфікованої ділянки організму здійснюється завдяки таким хемоатрактантам, як компоненти комплементу С3а і С5а, ІЛ-8 (хемоатрактант для поліморфноядерних лейкоцитів), деякі продукти бактерій і хемокіни. Хемокіни і ФНП-а активують експресію комплементарних адгезивних молекул на поверхні лейкоцитів, що циркулюють у крові, і на клітинах ендотелію, які вистилають капіляри біля вогнища запалення. Наприклад, на поверхні клітин ендотелію зростає кількість селектинів і молекул міжклітинної адгезії 1 типу (англ. *intercellular adhesion molecules*, ICAM-1). У той же час на нейтрофілах з'являються їхні ліганди (що є комплементарними до селектинів і ICAM-1) інтегрини, L-селектин та лейкоцитарний функція-асоційований антиген 1 типу (англ. *leukocyte function-associated antigen*, LFA-1). Внаслідок взаємодії селектинів і ICAM-1 з їх лігандами нейтрофіли прикріплюються до ендотелію і проходять поміж його клітин до інфікованої ділянки організму. Гістамін, простагландини і кініни збільшують проникність капілярів і полегшують проходження фагоцитів через стінку судин.

2. Адгезія – це процес прикріплення рецепторів фагоцитів до особливих молекул, розташованих на поверхні мікроорганізмів. До цих молекул належать приєднані опсоніни і так звані патогензв'язані молекулярні шаблони (англ. *pathogen-associated molecular pattern*, PAMP), які є молекулярними комплексами, що широко представлені серед поверхневих структур хвороботворних мікробів, але не синтезуються клітинами людини. До PAMP належать полісахариди та полінуклеотиди, що мають незначні відмінності у бактерій різних видів. Адгезія здійснюється завдяки тому, що фагоцити мають спеціальні мембранні рецептори шаблонного розпізнавання (англ. *pattern recognition receptor*, PRR). Вони реагують з мікробними шаблонами і завдяки цьому ініціюють експресію багатьох генів, що кодують структуру прозапальних речовин. До PRR належать рецептор до ліпополісахаридів, манозозв'язуючий та інші рецептори. Мікробні вуглеводи досить специфічно зв'язуються з лектиноподібними PRR, внаслідок чого у фагоцитах генерується біохімічний сигнал небезпеки. Цей сигнал у формі активації каскаду ферментативних реакцій передається всередині клітини за участю нуклеарного фактора транскрипції κB (NF κB) і викликає процес поглинання мікробів. NF κB є потужним прозапальним внутрішньоклітинним посередником. Він забезпечує синтез цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-12), костимулюючих молекул (CD40, CD80, CD86), хемокінів (ІЛ-8), антиапоптотичних та стрес-білків. До PRR належать і Toll-like рецептори (TLR), які є трансмембранними білками, що розпізнають пептидоглікан грамполозитивних (TLR2) і ліпополісахарид грамнегативних бактерій (TLR4), бактеріальний флагелін (TLR5), РНК вірусів (TLR3, TLR7 і TLR8) та зимозан грибів (TLR6). Взаємодія TLR з їх лігандами також спричиняє активацію NF κB і таким шляхом викликає синтез прозапальних цитокінів та інших протимікробних речовин.

Опсоніни – це розчинні речовини, що утворюються в макроорганізмі, а потім зв'язуються з поверхнею чужорідних об'єктів і полегшують їх розпізнавання і знешкодження факторами спадкового імунітету. До опсонінів належать IgG і компонент комплементу C3b. Вони функціонують як секреторні рецептори шаблонного розпізнавання, що приєднуються до сторонніх об'єктів як "мітки" і перетворюють їх на мішені для фагоцитів і системи комплементу. Ефект прикріплення опсонінів до мікробів відомий як опсонізація. Опсоніни зумовлюють адсорбцію мікробів до фагоцитів завдяки наявності на поверхні останніх Fc рецепторів (до

Fc-фрагментів IgG) і рецепторів до компонентів комплементу (англ. *complement receptor*, CR), а саме до C3b (CR1).

Капсули таких патогенних бактерій, як *Streptococcus pneumoniae* і *Haemophilus influenzae*, перешкоджають прикріпленню мікробів до фагоцитів і в такий спосіб допомагають бактеріям уникнути фагоцитозу.

3. Поглинання або захоплення мікроорганізмів цитоплазмою фагоцитів є результатом генерування сигналу небезпеки. Він активує актин-міозинову скорочувальну систему фагоцитів і індукує утворення псевдоподій, які оточують об'єкт фагоцитозу, а потім зливаються. У результаті мікроорганізм опиняється всередині вакуолі, яку звуть фагосомою. Протягом однієї хвилини фагосома зливається з лізосомами і перетворюється на фаголізосому, яка містить близько 60 гідролітичних ферментів та багато інших факторів, які руйнують частку, що фагоцитується.

4. Перетравлення, або процесинг (внутрішньоклітинна інактивація) фагоцитованих об'єктів може відбуватися двома шляхами – через реалізацію кисневозалежного і кисневонезалежного механізмів деструкції. Кисневозалежний механізм здійснюється внаслідок так званого респіраторного, або кисневого вибуху, під час якого утворюються активні метаболіти кисню, що мають потужний деструктивний потенціал. До них належать супероксидний аніон-радикал (O_2^-), перекис водню (H_2O_2), гідроксил-радикал (OH $\cdot$), синглетний кисень (O, або $^1O_2$), активні азотисті метаболіти – оксид азоту (NO) та його вільний радикал (NO $\cdot$), а також галогенвімісні бактерицидні речовини (OCl $^-$ і OI $^-$). Означені токсичні сполуки синтезуються за участю мембранного цитохрому b_{558} , ферментів НАДФ-Н-оксидази, супероксиддисмутази, NO-синтази та мієлопероксидази. Усі ці високоактивні метаболіти кисню спричиняють окислення будь-яких хімічних зв'язків, внаслідок чого мають потужний бактерицидний і віруліцидний ефект. Проте вони втрачають активність протягом секунд. Кисневонезалежний механізм може функціонувати при анаеробних умовах. Його здійснюють дефензини та лізосомальні ферменти, які заздалегідь синтезуються фагоцитами. Дефензини становлять групу пептидів, які містяться у нейтрофілах і епітеліальних клітинах. Вони вбудовуються у ліпідвімісні мембрани клітин або суперкапсиди вірусів і створюють в них дірки, що дозволяє лізосомальним ферментам проникати всередину мікробів та розщеплювати їх. До бак-

терицидних лізосомальних ферментів належать лізоцим, лактоферин, кислі гідролази (нуклеотидаза, фукозидаза, галактозидаза), катіонні білки

(CAP57, CAP37), нейтральні протеїнази (катепсин G, еластаза, колагеназа) та інші протеази, нуклеази і ліпази (табл. 12.3).

Таблиця 12.3. Біологічно активні фактори гранул фагоцитів

Поліморфноядерні нейтрофіли	Еозинофіли	Макрофаги і моноцити
Мієлопероксидаза Дефензини (катіонні білки) Кислі гідролази Лізоцим Лактоферин Колагеназа Лужна фосфатаза Гістаміназа	Пероксидаза Катіонний білок Головний базовий білок Нейротоксин Лізофосфоліпаза	Мієлопероксидаза Дефензини Кислі гідролази Лізоцим Лактоферин Колагеназа Кисла фосфатаза Естерази Ліпаза Катепсини Еластаза

Активність гідролітичних ферментів підвищується завдяки зниженню рН, яке виникає внаслідок активного переносу H^+ всередину лізосом завдяки функціонуванню мембранних водневих помп. Лізосоми вивільняють свої бактерицидні речовини у фаголізосому чи позаклітинний простір. Лізосомальні ферменти руйнують мікроби протягом 20 хвилин. Вони перетворюють компоненти мікробів на малі молекули чи молекулярні комплекси (олігосахариди та пептиди, що складаються із 9–20 амінокислот), які фагоцити використовують для власних метаболічних потреб. Багато різноманітних мікробних антигенів уникають розщеплення до надто малих імунологічно інертних сполук. Вони залишаються імуногенними, тобто здатними індукувати в організмі утворення антитіл або сенсibilізованих лімфоцитів. Макрофаги та деякі інші клітини (дендритні клітини, В-лімфоцити) належать до антигенпрезентуючих клітин (АПК). Вони можуть створювати комплекси імуногенних мікробних пептидів з власними молекулами головного комплексу гістосумісності II класу (англ. *major histocompatibility complex*, МНС II). Такі комплекси надходять на поверхню АПК для активації Т-хелперів. Т-лімфоцити не розпізнають специфічний антиген, якщо його не презентовано у комплексі з молекулами МНС. Процес надходження антигену у комплексі з молекулою МНС II класу на поверхню антигенпрезентуючої клітини називається презентацією антигену.

При завершеному фагоцитозі відбувається повне руйнування захоплених фагоцитом мікроорганізмів. При деяких інфекціях відбувається неза-

вершений фагоцитоз, при якому захоплені мікроби не гинуть, а іноді й розмножуються усередині фагоцита. Такі мікроорганізми використовують різні механізми стійкості до фагоцитозу:

1. руйнування фагоцитів завдяки продукції екзотоксину лейкоцидину (стафілококи, стрептококи групи А, клостридії анаеробної інфекції);
2. уникнення поглинання фагоцитами в результаті пригнічення опсонізації (стафілококи, стрептококи);
3. уникнення перетравлення всередині фаголізосоми завдяки виходу бактерій у цитоплазму фагоцита до злиття фагосоми з лізосомами (рикетсії);
4. пригнічення злиття фагосоми з лізосомами (мікобактерії);
5. стійкість до лізосомальних ферментів (нейсерії).

Позаклітинне знищення, або клітинно-опосередкований кілінг, здійснюється за допомогою природних кілерів (ПК). Ці клітини (англ. *natural killer cell*, NK) відіграють важливу роль у захисті від змінених власних клітин (вірус-інфікованих, пухлинних) і відторгненні ксеногенних і алогенних трансплантатів. ПК-клітини не є специфічними до будь-якого вірусу, але першими реагують на вірусну інфекцію. Вони не можуть розпізнавати специфічні антигени і не потребують їх презентації молекулами МНС II. Для системи ПК-клітин не властива імунологічна пам'ять. Їх реакцію не можна посилити за допомогою специфічної

імунізації. Гранули ПК-клітин містять цитотоксичні речовини (цитотоксини): перфори́ни і гранзи́ми. ПК-клітини руйнують клітини-мішені шляхом секреції цитотоксинів або через індукцію апоптозу (генетично запрограмованої загибелі клітин, яка здійснюється завдяки активації власних механізмів самознищення). Активність ПК-клітин стимулюють ІФН- α і ІФН- β , які продукують вірус-інфіковані клітини, ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-12 та ІЛ-15. Активовані ПК-клітини виробляють ІФН- γ , ІЛ-1 і ГМ-КСФ. Природні кілери можуть здійснювати реакції клітинно-опосередкованої цитотоксичності двох типів – спонтанну та антитілозалежну. Спонтанна клітинно-опосередкована цитотоксичність (СКОЦ) реалізується без участі антитіл і комплекменту. ПК-клітини мають як активуючі (тригерні), так і інгібуючі рецептори, які пригнічують їх агресивну дію. Кілінг-активуючі рецептори розпізнають на мембрані іншої клітини неспецифічні “всюдисущі” молекули, які є широко розповсюдженими компонентами клітин багатьох типів (олігоцукрові фрагменти гліколіпідів та глікозаміногліканів). Кілінг-інгібуючі рецептори ПК-клітин зв’язуються з розташованими на поверхні іншої клітини молекулами МНС класу I (МНС I) і завдяки цьому блокують активацію ПК-клітин і розвиток СКОЦ. Ці рецептори розпізнають молекули МНС I як мітки “свого”, тільки якщо вони:

1. належать до тих різновидів МНС I, що притаманні певному організму;
2. експресовані належним чином (мають правильну просторову орієнтацію).

Якщо кілінг-інгібуючий рецептор ПК-клітини розпізнає на поверхні іншої клітини “свою” молекулу МНС I, ця клітина уникає нападу ПК-клітини. У випадку, коли кілінг-інгібуючий рецептор не може зв’язатися з МНС I молекулою іншої клітини, ПК-клітина атакує та убиває таку клітину-мішень. Таким чином, інша клітина сприймається як “чужа”, якщо вона не має на поверхні інгібуючого сигналу – “своєї” молекули МНС I класу, яка має належну просторову конфігурацію. Власні вірус-інфіковані та пухлинні клітини не можуть здійснювати повноцінну експресію МНС I. ПК-клітини убивають такі клітини. Механізмами цього кілінгу є розрив мембран клітин-мішеней завдяки дії перфोरину, токсичні ефекти гранзимів та індукція апоптозу.

12.5.4. ГУМОРАЛЬНІ ФАКТОРИ СПАДКОВОГО ІМУНІТЕТУ

Інтерферони (ІФН) – білки, що здійснюють імунорегуляторну, протівірусну чи іншу біологічну

дію тільки в межах того виду, до якого належить їх продуцент. Існують три класи інтерферонів: лейкоцитарний, або альфа-інтерферон (ІФН- α), що продукується макрофагами, моноцитами і В-лімфоцитами; фібробластний, або бета-інтерферон (ІФН- β), який синтезується фібробластами та іншими вірус-інфікованими клітинами; імунний, або гамма-інтерферон (ІФН- γ), який виробляється активованими Т-хелперами 1 типу і природними кілерами. Відомо щонайменше 14 субкласів ІФН- α і 2 субкласи ІФН- β . ІФН- γ субкласів не має. ІФН- α і ІФН- β мають структурну гомологію та схожі механізми дії. Будова та механізм дії ІФН- γ цілком відрізняються від властивостей інших інтерферонів.

Головна функція ІФН- α і ІФН- β – це захист від вірусів. Вірус-інфіковані клітини секретують їх у міжклітинний простір. Там молекули інтерферонів зв’язуються з відповідними рецепторами інших клітин. Це призводить до активації ферментної каскадної реакції, яка передає активізуючий сигнал до генів, що відповідають за синтез протівірусних білків. Ці білки є ендогенними ферментами, які пригнічують транскрипцію вірусної нуклеїнової кислоти (2'-5' олігоаденілатсинтетаза), інгібують трансляцію вірусної мРНК та синтез вірусних білків (протеїнкази), а також руйнують вірусну й клітинну РНК (активовані латентні ендонуклеази). Після взаємодії з α - і β -інтерферонами клітини набувають “антивірусного стану” – вони втрачають здатність підтримувати репродукцію вірусу. Цей стан триває 2–3 доби. Протягом цього часу в активованій інтерфероном клітині відбувається руйнування вірусу, а сама клітина залишається живою. ІФН- α і ІФН- β посилюють експресію МНС I на поверхні різних клітин, у тому числі вірус-інфікованих і клітин пухлин, що перетворює їх у більш доступні мішені для цитотоксичних Т-клітин. ІФН- γ стимулює додаткову продукцію інтерферонів та інших біологічно активних речовин макрофагами, фагоцитоз, хемотаксис лейкоцитів та розвиток запалення. Цей цитокін активує ПК-клітини, Т-кілери і макрофаги, які знищують вірус-інфіковані клітини.

Продукцію інтерферонів індукують інтерфероногени. Для ІФН- α і ІФН- β це двохланцюгова вірусна РНК та проміжні продукти її реплікації, внутрішньоклітинні паразити (віруси, мікобактерії), імуностимулятори та мітогени (ендотоксин, фітогемаглютинін), дволанцюгові полінуклеотиди (полі-дА : дТ), синтетичні поліаніонні полімери (поліфосфати, полісульфати), деякі антибіотики (канаміцин), акридинові барвники. Продукцію ІФН- γ активують мітогени і антигенна стимуляція.

Комплемент являє собою багатофункціональну систему захисних білків сироватки крові, яка залишається неактивною, якщо людина перебуває у нормальному стані. Систему комплементу активують певні структури патогенів чи їх комплекси з антитілами. Після активації вона функціонує як мультиферментний каскад, у якому продукт однієї реакції ініціює більш потужну наступну літичну реакцію. Система комплементу містить понад 30 компонентів (фракцій). Їх поділяють на:

1. власне сироваткові білки комплементу, які позначаються як компоненти C1-C9, B та деякі інші;
2. мембранні рецептори до компонентів комплементу (CRI-CRIV);
3. регулятори активності комплементу (C1-інгібітор, фактор H, що інактивує C3b шляхом його розщеплення на фрагменти C3c і C3d, та фактор I, який інактивує C3b і C4b).

Білки системи комплементу є глобулінами, які мають субодиночний склад. Гепатоцити і макрофаги синтезують більшість із них. Решту продукують клітини селезінки, кишечника, кісткового мозку, лімфоїдної тканини та епітелію. Існують три основні шляхи активації комплементу: класичний, альтернативний та лектиновий (рис. 12.3).

Вони мають різні пускові механізми і починаються з активації різних компонентів системи комплементу, але зрештою утворюють однакові кінцеві продукти. У кожному шляху активація комплементу здійснюється завдяки протеолітичному розщепленню біологічно інертних білків з великою молекулярною масою. Це супроводжується утворенням фрагментів, які звичайно позначаються додатковими літерами: "a", що характеризує малий розчинний пептид, і "b" – позначає великий поліпептид, який може зв'язуватися з поверхнею клітин. Продукти розщеплення різних компонентів комплементу об'єднуються у комплекси і формують нові активні ферменти, які звуться "конвертазами".

Класичний шлях активації комплементу ініціюється утворенням імунного комплексу "антиген (АГ) – антитіло (АТ)", в якому беруть участь тільки IgG та IgM. Безпосередня активація комплементу індивідуальним антигеном чи антитілами у такий спосіб неможлива. Взаємодія антитіл з антигеном дозволяє імуноглобулінам приєднуватися до компоненту C1, який містить C1q, C1s та дві C1r субодиниці. У присутності іонів Ca^{++} субодиниця C1q перехресно зв'язується з двома чи більшим числом змінених Fc-фрагментів суміжних молекул антитіл. У резуль-

таті послідовно активуються C1r і C1s субодиниці та формується комплекс АГ-АТ-C1qrs, який має естерназну активність. Він розщеплює C2 і C4 компоненти комплементу на фрагменти C4b, який зв'язується з поверхнею клітини-мішені, C4a і C2b (вивільняються до плазми крові) та C2a, який приєднується до C4b. Комплекс C4b2a є активним ферментом і зветься C3-конвертазою, через те що розщеплює C3 компонент комплементу на фрагменти C3a і C3b. Взаємодія C3b з C4b2a утворює новий фермент C4b2a3b, чи C5-конвертазу, яка розщеплює C5 на фрагменти C5a і C5b. Пептиди C5a, C3a та C4a є анафілотоксинами, які викликають дегрануляцію опасистих клітин і базофілів крові. Це призводить до вивільнення медіаторів запалення та підвищення судинної проникності, вазодилатації і скорочення гладкої мускулатури. C5a також є хемоатрактантом для нейтрофілів. Фрагмент C5b бере участь у формуванні кінцевого продукту активації комплементу – мембраноатакуючого комплексу (МАК). Фрагмент C5b формує комплекс з C6, C7 та C8, що заглиблюється в ліпідний бішар цитоплазматичної мембрани клітини-мішені. Комплекс зв'язує декілька молекул C9, які вбудовуються у мембрану клітини і утворюють стінки трансмембранного каналу (патологічної пори). Цей канал становить основний елемент літичного МАК. Він проникний для електролітів (Na^+) та води. Через канал МАК до цитоплазми надходить вода, що призводить до осмотичного лізису вірус-інфікованої або пухлинної клітини-мішені. Бактерії гинуть у результаті осмотичного лізису та порушення іонної асиметрії між внутрішньо- і позаклітинним середовищем, що необхідна для генерування енергії та трансмембранного перенесення речовин.

Альтернативний шлях активується безпосередньо компонентами поверхневих структур мікроорганізмів (ліпополісахаридами, полісахаридами бактерій та грибів, вірусними білками), не пов'язаний з IgG чи IgM (IgA може ініціювати цей шлях) і не містить C1, C2 та C4. Для його здійснення необхідні сироваткові фактори B, D і P, що належать до так званої пропердинової системи. Спочатку фрагмент C3b, який спонтанно генерується у кровоносній системі, приєднується до активатора на поверхні клітини-мішені. Внаслідок цього C3b стає захищеним від звичайного руйнування інгібіторами плазми крові (факторами H і I). У присутності іонів Mg^{++} він взаємодіє з фактором B і утворює комплекс C3bB. Фактор B, що міститься у цьому комплексі, у подальшому розщеплюється на фрагменти Ba і Bb за допомогою сироваткової про-

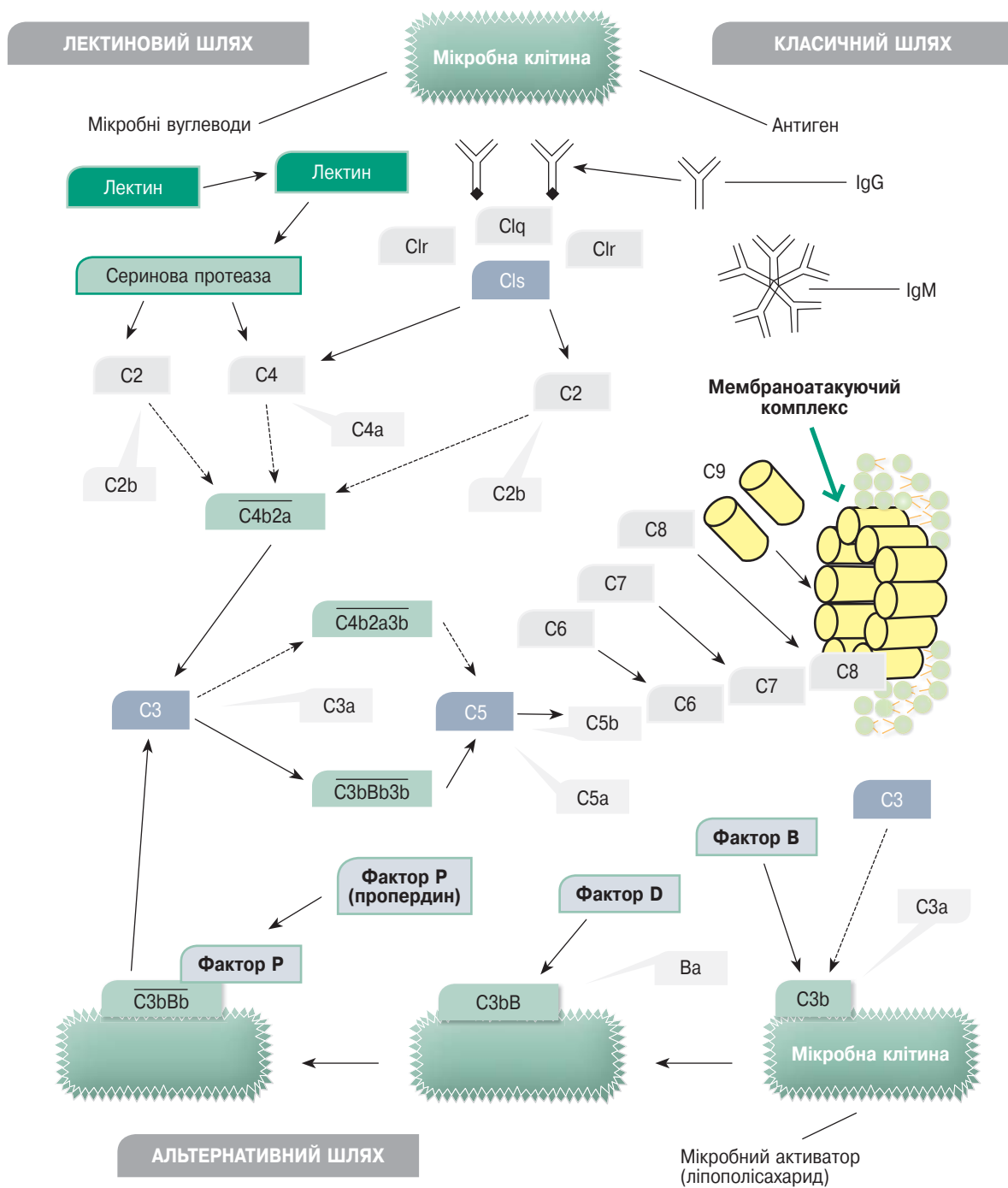


Рис. 12.3. Шляхи активації комплементу. Риски над формулами деяких комплексів, які формують продукти розщеплення різних компонентів комплементу, позначають ферментативну активність цих продуктів. Переривчасті стрілки позначають участь продуктів розщеплення компонентів комплементу у формуванні ферментів.

теази – фактора D. Внаслідок цього утворюється новий фермент C3bBb – C3-конвертаза альтернативного шляху. Фактор Р (пропердин) робить цей

комплекс стійким. Стабілізована пропердином C3-конвертаза (P-C3bBb) розщеплює C3, внаслідок чого формується C5-конвертаза альтернативного

шляху – C3bBb3b. Далі розщеплюється компонент C5 та утворюється МАК, так само як при реалізації класичного шляху активації комплементу.

Лектиновий шлях активації комплементу здійснюється за рахунок лектинів, які є білками, що зв'язують вуглеводи клітинних стінок бактерій. До лектинів належить манозозв'язуючий протеїн сироватки крові, який відіграє таку ж саму роль, що й субодинаця C1q. Після приєднання до бактерії він активує манозозв'язуючу протеїн-асоційовану серинову протеазу, яка розщеплює C2 і C4 компоненти комплементу. Це приводить до утворення C3-конвертази та подальшого розгортання каскадної реакції активації комплементу, яка завершується формуванням МАК.

Найважливішими біологічними ефектами комплементу є:

1. опсонізація;
2. хемотаксис – C3a і C5a сприяє надходженню нейтрофілів, еозинофілів і моноцитів до вогнища;
3. адгезія нейтрофілів до клітин ендотелію посилюється фрагментом C5a;
4. анафілотоксини (C3a, C4a і C5a) викликають вивільнення гістаміну, розвиток гіперемії, гіпертермії та набряку тканин;
5. цитоліз – вбудова МАК у мембрани клітин-мішеней призводить до лізису бактерій, еритроцитів, вірус-інфікованих і пухлинних клітин;
6. пряма противірусна дія – певні компоненти комплементу здатні перешкоджати penetрації деяких вірусів у клітини;
7. посилення продукції антитіл у результаті зв'язування C3b з CR1I рецептором В-лімфоцитів.

До гуморальних факторів спадкового імунітету належать також білки плазми крові, такі як фібронектин та бета-лізени. Фібронектин є опсоніном глікопротеїнової природи, який синтезується макрофагами (насамперед альвеолярними). Він екранує ушкоджені ділянки ендотелію і в такий спосіб перешкоджає утворенню тромбів. Бета-лізени синтезуються тромбоцитами. Ці білки здатні до руйнування цитоплазматичних мембран бактерій.

12.5.5. ЗАПАЛЕННЯ

Запалення являє собою універсальну захисну реакцію, яка ініціюється ушкодженими клітинами макроорганізму і здійснюється завдяки активації факторів природженої резистентності. Запалення заважає розповсюдженню патогену з первинного

вогнища по всьому організму, спричиняє знищення мікроорганізмів і створює умови для формування наступної специфічної імунної відповіді. Його характерними рисами є:

1. розширення капілярів (вазодилатація), що підсилює локальний кровоток і призводить до розвитку почервоніння (лат. *rubor*) чи висипу;
2. підвищення судинної проникності, яке спричиняє вихід рідини, білків плазми і лейкоцитів із кровоносних судин та призводить до розвитку набряку (лат. *tumor*);
3. підвищення температури тіла (лат. *calor*);
4. поява болю (лат. *dolor*);
5. активація фагоцитів та накопичення лейкоцитів у вогнищі ушкодження;
6. утворення фібринових згустків у периваскулярному просторі та тромбоз кровоносних судин, що локалізує запальний процес;
7. активація системи комплементу;
8. активація специфічної імунної відповіді.

Запалення, яке виникає внаслідок інфекції, найчастіше починається з активації комплементу та вивільнення різних медіаторів запалення із клітин. До цих медіаторів належать гістамін, брадикінін, лейкотрієни і простагландини. Гістамін – це біогенний амін, який вивільняється з опасистих клітин і базофілів крові у відповідь на продукцію C3a, C4a і C5a. Він підвищує судинну проникність і викликає вазодилатацію. Брадикінін – це пептид, який є ефекторною ланкою калікреїн-кінінової системи. Він викликає вазодилатацію, підвищення судинної проникності і вивільнення нейромедіатора субстанції Р, яка обумовлює появу болю. Лейкотрієни є речовинами ліпідної природи, які вивільняються лейкоцитами та деякими іншими клітинами раніше, ніж утворюються простагландини. Вони сприяють скороченню непосмугованої мускулатури внутрішніх органів та хемотаксису нейтрофілів і моноцитів, що веде до клітинної інфільтрації вогнища запалення. Простагландини – це багатофункціональні тканинні гормони, які є похідними вищих жирних кислот. Простаглієлін, який синтезується ендотелієм, викликає вазодилатацію та послабляє агрегацію тромбоцитів. Тромбоксан A_2 , що синтезується тромбоцитами, навпаки, викликає спазм судин та посилює агрегацію тромбоцитів. Простаглієлін E_2 зазвичай викликає дилатацію бронхів, але в результаті вивільнення лейкотрієнів C_4 , D_4 і E_4 посилює їх бронхоконстрикторний ефект. Під час гострої фази запалення інтенсивно синтезуються гострофазні білки (білки гострої фази), вміст яких у плазмі крові зростає більше ніж у 1000 разів. Вони використовуються як лабораторні маркери за-

пального процесу. Білки гострої фази становлять неоднорідну групу поліпептидів, більшість яких виробляється клітинами печінки. Їх продукцію стимулюють доїмунні цитокіни (ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ФНП- α). До гострофазних білків належать церулоплазмін та компонент комплементу С3 (група А), фібриноген, антихімотрипсин, α_1 -антитрипсин, β_2 -макроглобулін і гаптоглобін (група Б) та С-реактивний білок (СРБ), манозозв'язуючий протеїн (МЗП), сироватковий білок амілоїду А та ІЛ-1 β (група В). Церулоплазмін є "антинутрієнтом" бактерій, який зв'язує мідь та позбавляє мікроорганізми цього мікроелемента. Фібриноген утворює фібринові згустки в периваскулярному просторі, що перешкоджає розповсюдженню мікробів і локалізує запальний процес. Гаптоглобін зв'язує гемоглобін та зменшує його втрати при запаленні. Антихімотрипсин, α_1 -антитрипсин і β_2 -макроглобулін є інгібіторами протеаз, які інактивують ферменти, що секретуються фагоцитами та вивільняються з лізосом зруйнованих клітин, нормалізують процеси зсідання крові і активації калікреїнінової системи. Ці білки обмежують самоушкодження макроорганізму при запаленні.

Навпаки, гострофазні білки, що належать до групи В, відповідають за здійснення ефекторних механізмів запалення. С-реактивний білок виступає в якості опсоніну і активує систему комплементу за класичним шляхом (реагує з С1q) завдяки тому, що зв'язується з мікробними молекулами (фосфорилхолін та подібні), що відсутні чи екрановані на поверхні клітин людини. Як опсонін СРБ функціонує в якості молекулярного "сміттяр" (англ. "scavenger function"), оскільки сприяє руйнуванню клітинного детриту і екстраклітинної ДНК. Крім того, він екранує аутоантигенні детермінанти сполучної тканини (фібрoneктин, ламінін, полікатіонні структури колагену тощо), виконуючи роль "пластиру", що перешкоджає контакту аутоантигенів з клітинами, які

беруть участь у формуванні специфічної імунної відповіді (лімфоцитами). Манозозв'язуючий протеїн є лектином, який опсонізує бактерії внаслідок взаємодії з манозою на їх поверхні. Крім того, МЗП активує систему комплементу за лектиновим шляхом. Білок амілоїду А заповнює дефекти тканин, які виникають внаслідок некрозу.

Дуже важлива роль у розвитку запалення належить цитокінам. Прозапальні цитокіни обумовлюють виникнення чи посилення запальної реакції. ІЛ-1 спричиняє гіпертермію, індукуює продукцію ІЛ-2, ІЛ-6, колонієстимулюючих факторів, вивільнення простагландинів та викликає адгезію білків до епітелію. ІЛ-1 і ІЛ-6 індукують продукцію білків гострої фази. Дія ФНП подібна до ефектів ІЛ-1. Він індукуює продукцію прозапальних цитокінів, сприяє підвищенню температури тіла, а також спричиняє виснаження м'язової і жирової тканини (кахексію) та загибель пухлинних клітин. ІЛ-8 активує знищення мікробів фагоцитами. ІФН- γ стимулює природні кілери, Т-кілери і макрофаги.

Пізніше у результаті розвитку специфічної імунної відповіді потреба у відокремлюванні вогнища запалення від решти організму зникає. Починається синтез антизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-13 і ТФР- β), які гальмують запальні процеси. Наприклад, ІЛ-4 діє як антагоніст ІФН- γ . У випадку повної елімінації патогена макрофаги припиняють продукцію прозапальних цитокінів і антигенну презентацію. Це викликає апоптоз і масову загибель лімфоцитів, задіяних у здійсненні імунної відповіді. Залишаються тільки клітини пам'яті. Протягом згортання імунних реакцій макрофаги синтезують переважно ТФР- β . Цей цитокін пригнічує продукцію ФНП- α і посилює хемотаксис і накопичення фібробластів в осередку запалення, де вони продукують компоненти сполучної тканини (колаген, фібрoneктин). Крім того, ТФР- β стимулює утворення нових кровоносних судин і нервів.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ:

1. Дайте визначення імунітету.
2. Які існують основні форми імунітету?
3. Перечисліть основні форми імунного реагування.
4. Дайте загальну характеристику неспецифічної резистентності організму.
5. Які основні фактори клітинного неспецифічного захисту?
6. Що таке завершений і незавершений фагоцитоз?
7. Опишіть стадії завершеного фагоцитозу.
8. Перечисліть основні фактори гуморального неспецифічного захисту.
9. Опишіть основні шляхи активації системи комплементу.
10. Перечисліть характерні риси запалення.

13 РОЗДІЛ

ВЧЕННЯ ПРО АНТИГЕНИ

13.1.

ВИЗНАЧЕННЯ АНТИГЕНІВ

Органічні речовини, які розпізнаються імунною системою як чужорідні та можуть спричинити специфічну імунну відповідь, мають назву антигени (грецьк. *anti* – проти, *genes* – народження). Організм відрізняє молекули антигенів від “своїх” і реагує на них продукцією специфічних анти-тіл та імунних В- і/або Т-лімфоцитів. Антигени мають достатньо велику молекулярну масу, щоб зв’язуватися з антигенрозпізнавальними рецепторами (АГРР) лімфоцитів. У такий спосіб антигени примушують ці клітини ідентифікувати себе як сторонні або “свої” субстанції. Якщо антиген розпізнається як чужорідний і на нього формується імунна відповідь, він зветься імуногеном. Більшість

антигенів є продуктами біологічного синтезу мікро-організмів, рослин, тварин чи інших індивідуумів. Речовини, що індукують імунну відповідь в організмі, з якого їх добуто, називають аутоантигенами. Вони можуть утворюватися у власному організмі при структурних змінах макромолекул після завершення їх нормального синтезу, в результаті порушення процесу їх біосинтезу чи внаслідок генетичної мутації клітин-продуцентів. До аутоантигенів також належать імуногенні субстанції так званих забар’єрних органів і тканин, які за звичайних умов не стикаються з імунною системою власного організму (паращитовидні і сім’яні залози, головний та спинний мозок, кришталік ока).

13.2.

ПОНЯТТЯ АНТИГЕННОСТІ Й ІМУНОГЕННОСТІ

Антигени характеризуються антигенністю – здатністю специфічно реагувати з антитілами чи імунокомпетентними лімфоцитами, та імуногенністю – властивістю індукувати імунну відповідь. Специфічна взаємодія антигену з імунною системою організму, яка спричиняє імунну відповідь, називається імунізацією. Якщо імунізація призводить до алергічної реакції, яка супроводжується пошкодженням власних клітин організму, цей процес зветься сенсibilізацією. Імунізація стає можливою, тільки коли антиген зв'язується з АГРР лімфоцитів, які зветься імунокомпетентними клітинами, тому що містять такі рецептори.

Імуногенність обумовлюють чужорідність, хімічна природа, молекулярна маса, розчинність та хімічна структура антигену. Вона залежить від дози, способу введення (через рот, підшкірно, внутрішньом'язово, внутрішньовенно, внутрішньочеревно) та схеми введення антигену (одноразово чи багаторазово з різними часовими інтервалами).

Під чужорідністю антигену розуміють те, що ця речовина визначається імунною системою організму як стороння. Це можливо тільки тоді, коли молекули антигену несуть відбиток роботи “чужого” генома. Якою мірою певна молекула є “своєю” чи “чужою” стосовно даного хазяїна, визначається його генетичною конституцією. Її основою є структура генів, що кодують білки головного комплексу гістосумісності (МНС) або лейкоцитарні антигени людини (HLA). Індивідуальні відмінності HLA-генів пояснюють, чому той же самий антиген спричиняє неоднакові імунні відповіді у різних представників одного біологічного виду. При одночасному введенні різних антигенів утворюються антитіла з різною специфічністю. Звичайно кількість таких антитіл не є однаковою. Антигени, які індукують більш інтенсивне вироблення антитіл, ніж інші, називаються імунодомінантними. Вважають, що явище імунодомінантності обумовлено відмінностями у спорідненості різних чужорідних антигенів до антигенпрезентуючих білків комплексу гістосумісності.

13.3.

ХІМІЧНА ПРИРОДА АНТИГЕНІВ. ГАПТЕНИ. СИНТЕТИЧНІ АНТИГЕНИ

За хімічною природою антигени являють собою білки, полісахариди, нуклеїнові кислоти, фосфоліпіди, гліколіпіди, глікопротеїди і ліпопротеїди. Імуногенність високомолекулярних білків вища за імуногенність полісахаридів. Нуклеїнові кислоти є слабкими імуногенами, а ліпіди і стероїди зовсім не імуногенні. Проте сополімери речовин з різною природою мають проміжну імуногенність (ліпополісахарид, глікопротеїди). Молекулярна маса (ММ) є дуже важливою характеристикою імуногенних речовин. Найбільш імуногенними є білки з ММ понад 100 кДа. Білки з ММ 35–100 кДа активно, а з ММ менш ніж 10 кДа – слабо індукують імунну відповідь. Дуже малі білки (інсулін, ММ 6 кДа), пептиди (ММ < 5–6 кДа) та амінокислоти не є імуногенними. Імуногенні полісахариди

мають більшу молекулярну масу, ніж імуногенні білки: декстрини з ММ 30–80 кДа практично не імуногенні, а полісахарид з ММ 600 кДа викликає імунну відповідь у людини. Імуногенні речовини є розчинними або входять до складу молекулярних агрегатів та корпускулярних антигенів, які розщеплюються ферментами макроорганізму до розчинних часток. Якщо високомолекулярні чужорідні речовини за звичайних умов не можуть існувати у формі колоїдного розчину і не розщеплюються ферментами, вони не здатні індукувати імунну відповідь (білки â-кератини, фіброїн, меланін).

Хімічна структура значною мірою впливає на імуногенність чужорідних речовин. Її модифікації можуть як посилити, так і послабити здатність ан-

тигенів індукувати імунну відповідь. Імуногенність білків залежить від різноманітності амінокислот, із залишків яких складається поліпептидний ланцюг, їх оптичної ізомерії, наявності ароматичних амінокислот та жорсткої просторової структури молекули. Важливість амінокислотного складу білків підтверджується тим, що гомополімери (містять залишки однакових амінокислот) майже не імуногенні, проте сополімери, що містять залишки різних амінокислот, більш імуногенні. Ароматичні амінокислоти (тирозин, триптофан) значно підвищують імуногенність поліпептидів. Важливість оптичної ізомерії амінокислот підтверджується тим, що наявність L-амінокислот підвищує, а D-амінокислот – знижує імуногенність поліпептидів. Жорсткість просторової структури білка залежить від наявності α -спіралей, β -структур та розгалужених бокових ланцюгів, які обумовлюють можливість існування стабільної конформації молекули. Це є необхідним для формування довготривалої просторової орієнтації фрагментів молекули антигену, які є відбитками роботи певного генома і звуться антигенними детермінантами. Саме вони специфічно зв'язуються з відповідними антитілами або антигенрозпізнавальними рецепторами клітин. Імуногенні полісахариди звичайно складаються з різних цукрів та аміноцукрів. Вони містять структурні елементи, що повторюються (антигени груп крові, капсульні полісахариди *Streptococcus pneumoniae*). Повні (повноцінні) антигени індукують імунну відповідь і специфічно реагують з антитілами і антигенрозпізнавальними рецепторами лімфоцитів.

Неповні (неповноцінні) антигени, або гаптени, безпосередньо не є імуногенними, але здатні реагувати зі специфічними антитілами. Як правило, гаптенам не вистачає молекулярної маси, щоб спричинити повноцінну імунну відповідь. До гаптенів належать низькомолекулярні сполуки небілкової природи (антибіотики та багато інших ліків), але деякі з них можуть мати велику молекулярну вагу (нуклеїнові кислоти). Гаптени поділяють на прості і комплексні. Комплексні (складні) гаптени мають більше ніж одну антигенну детермінанту. Вони здатні взаємодіяти зі специфічними антитілами і утворювати дрібний осадок (преципітат), тобто спричиняють реакцію преципітації. Прості гаптени моновалентні. Вони мають тільки одну антигенну детермінанту, яка може зв'язуватися з антитілом, і тому не спричиняють реакцію преципітації.

У нормальному стані гаптени не є імуногенами. Проте гаптени можуть індукувати імунну відповідь, якщо вони ковалентно зв'язуються з великою білковою молекулою-носієм, яку ще називають шлепером (нім. *schlepper* – буксир). Функцію носія можуть здійснювати полісахариди і високомолекулярні синтетичні поліелектроліти. Комплекс “гаптен – носій” набуває належної молекулярної маси і перетворюється на повний антиген. Імунна відповідь, яку він викликає, спрямовується як проти гаптена, так і проти білка-носія. Звичайно людина має імунну толерантність щодо власних макромолекул, тобто вона не відповідає розвитком ефекторних реакцій на власні антигени при їх розпізнаванні. Якщо чужорідний гаптен зв'язується з власною макромолекулою організму-хазяїна, може бути ініційована аутоімунна реакція (імунна реакція самоушкодження). Наприклад, антибіотик пеніцилін може зв'язуватися з білками на поверхні еритроцитів. Формування імунної відповіді проти такого комплексу може призвести до руйнування еритроцитів і розвитку гемолітичної анемії.

Низькомолекулярні білки і пептиди здатні індукувати імунну відповідь тільки при їх введенні зі спеціальними стимуляторами, які називають ад'ювантами. Дія ад'ювантів неспецифічна. Вони стимулюють розпізнавання цільових антигенів імунною системою. Уведення антигенів з ад'ювантами ініціює та підвищує імунну відповідь на ці антигени. Ад'юванти поділяють на природні (ІЛ-1 β , ІЛ-6 і ФНП- α , що синтезуються клітинами людини) і штучні (ад'ювант Фрейнда, похідні мураміддипептиду, сапоніни та інші). Класичний штучний ад'ювант Фрейнда являє собою суміш вазелінового масла та інактивованих мікобактерій туберкульозу. Ад'юванти використовують як компоненти вакцин (гідроксид алюмінію, деякі ліпіди).

Антигени, що створюються штучно в результаті хімічного чи біологічного синтезу, називаються синтетичними антигенами. Синтетичні гомополімери або сополімери різних амінокислот здатні виконувати функцію молекули-носія за умов приєднання до них гаптenu, який також може бути синтезованим штучно. Більшість синтетичних антигенів містить модифіковані природні речовини або їх штучно синтезовані аналоги. Проте існують цілком штучні антигени, які не мають природних аналогів (комплекс тринітрофенільного гаптenu з поліелектролітним носієм, ММ 80–100 кДа).

13.4.

АНТИГЕННІ ДЕТЕРМІНАНТИ, ЇХ СТРУКТУРА І КЛАСИФІКАЦІЯ

При розпізнаванні антигенів антигенрозпізнавальний рецептор (АГРР) лімфоцитів взаємодіє не з усім антигеном, а лише з окремими його ділянками. Відповідно, антитіла, що утворюються у відповідь на цей антиген, будуть зв'язуватися саме з ними. Ці найдрібніші одиниці антигенності називають епітопами (антигенними детермінантами), якщо

з ними реагують В-лімфоцити, або імуногенними пептидами, коли антиген взаємодіє з Т-клітинами. Антигенна детермінанта, чи епітоп, – це невеликий фрагмент молекули антигену, який має сталу хімічну та просторову структуру і зумовлює специфічне зв'язування з відповідними АГРР лімфоцитів чи антитілами. Їх поділяють на:

1. лінійні – первинні послідовності амінокислот у пептидному ланцюжку;
2. поверхневі (конформаційні), що існують на поверхні молекули завдяки збереженню її просторової структури;
3. кінцеві, розташовані на кінцевих фрагментах молекули;
4. центральні, що локалізовані всередині молекули;
5. “глибинні” (приховані), які виявляються внаслідок руйнування полімерної молекули антигену.

Моновалентні антигени мають одну, а полівалентні – більше ніж одну антигенну детермінанту.

Фрагмент молекули антитіла, з яким специфічно реагує епітоп, і який є його просторовою подобою, зветься паратопом чи антигензв'язувальною (рецепторною) зоною. Цей фрагмент імуноглобуліну може розпізнати лінійну детермінанту, яка містить 5 залишків амінокислот, або конформаційну детермінанту, яка містить 6–12 амінокислот. АГРР Т-хелпера розпізнає олігопептид, який складається

з 12–25 амінокислот. Первинна і конформаційна структури білкової антигенної детермінанти принципово важливі для збереження специфічності антигену. Заміна хоча б однієї амінокислоти у структурі детермінанти може призвести до повного змінення специфічності епітопу і формування нової антигенної детермінанти. Денатурація (втрата молекулою притаманної їй просторової структури) супроводжується втратою первісних антигенних детермінант та появою нових епітопів.

13.5.

СПЕЦИФІЧНІСТЬ АНТИГЕНІВ

Під специфічністю розуміють особливості антигенів, які дозволяють імунній системі відрізнити один антиген від іншого. Специфічність білкових антигенів визначають:

1. склад і послідовність амінокислот у поліпептидному ланцюгу;
2. характер кінцевих амінокислот;
3. вторинна структура білка (наявність α -спіралей, β -складчастих структур тощо);
4. третинна структура (спосіб укладання поліпептидного ланцюга у тривимірному просторі);

5. характер і кількість антигенних детермінант, розташованих на поверхні молекули.

Ліпополісахариди (ЛПС, О-антигени) грамнегативних бактерій містять ліпід А, гетерополісахаридне ядро та бокові ланцюжки полісахариду, які складаються з пов'язаних між собою цукрів та аміноцукрів, що повторюються. Саме ці ланцюжки визначають антигенну специфічність ЛПС і дозволяють розрізняти О-антигени збудників кишкових інфекцій за допомогою діагностичних серологічних реакцій.

Антигени класифікують на основі таких характеристик:

1. походження;
2. ступінь чужорідності;
3. хімічна природа і структура молекули;
4. імуногенність;
5. спрямованість активації певних форм імунного реагування;
6. участь Т-лімфоцитів в індукції імунної відповіді та частка їх популяції, яка стимулюється при цій індукції;
7. специфічність.

За походженням антигени класифікують на екзогенні та ендогенні. Створення екзогенних антигенів не пов'язане з даним організмом. Ендогенні антигени утворюються всередині даного організму. Їх поділяють на аутоантигени і неоантигени. Аутоантигени являють собою незмінені антигени власного організму, які за звичайних умов не викликають імунну відповідь внаслідок існування імунологічної толерантності або відсутності їх контакту з елементами власної імунної системи. Якщо стан толерантності порушується чи аутоантиген стикається з імунною системою (внаслідок травми або інфекції), у власному організмі починається утворення аутоантитіл та клонів аутореактивних лімфоцитів, які специфічно реагують із цим антигеном. Неоантигени виникають внаслідок мутацій власних генів. Це призводить до структурних змін власних макромолекул, які кодуються зміненими генами, та появи в них нових, "чужорідних" детермінант.

За ступенем чужорідності антигени поділяють на ксеногенні, алогенні та ізогенні. Ксеногенні (гетерологічні) антигени є спільними для різних біологічних видів (антиген Форсмана). Проте інші антигени, притаманні представникам різних видів, абсолютно не схожі. Внаслідок цього ксенотрансплантати (пересадки тканин у межах різних видів) є генетично й імунологічно несумісними та активно відторгаються реципієнтом. Алогенні (групові) антигени є спільними для деяких особин одного виду, які не є генетично спорідненими. Вони дають можливість поділяти всіх представників даного виду на групи (наприклад, антигени системи груп крові АВ0). При пересадках алотрансплантати, які

є імунологічно несумісними, також відторгаються. Ізогенні антигени є спільними тільки для сингенних, тобто генетично ідентичних організмів (однояйцеві близнюки). Ізотрансплантати імунологічно сумісні і при пересадках не відторгаються.

За спрямованістю активації певних форм імунного реагування антигени поділяють на імуногени, алергени та толерогени. Імуногени при введенні до внутрішнього середовища організму викликають на себе імунну відповідь у формі продукції специфічних антитіл і/або імунних лімфоцитів. Алергени спричиняють імунопатологічні реакції гіперчутливості, які супроводжуються порушенням структури та функції власних клітин і органів. Толерогени при введенні до організму за певних умов (висока доза, тривала циркуляція антигену в організмі тощо) можуть призвести до виникнення імунологічної толерантності (ареактивності), тобто специфічного пригнічення імунних ефекторних реакцій при розпізнаванні цих антигенів. Толерогени використовують для терапії аутоімунних процесів та алергій.

За необхідністю участі Т-лімфоцитів в індукції імунної відповіді та за часткою їх популяції, яка стимулюється, антигени поділяють на Т-незалежні, Т-залежні та суперантигени. Т-незалежні (тимуснезалежні) антигени індують синтез антитіл В-лімфоцитами без участі Т-хелперів. Вони здатні викликати помірну поліклональну активацію В-лімфоцитів (проліферацію клітин багатьох клонів). Т-незалежні антигени мають ММ понад 1000 кДа і однотипні антигенні детермінанти, що багаторазово повторюються (ЛПС, флагелін). Т-залежні (тимусзалежні) антигени, до яких належить більшість антигенів, здатні індукувати імунну відповідь тільки за участю Т-лімфоцитів-хелперів. При цьому антигенрозпізнавальний рецептор Т-хелпера специфічно взаємодіє з антигеном, презентованим на поверхні антигенпрезентуючої клітини (АПК) у формі імунодомінантного пептиду. Це зв'язування стає можливим, тільки якщо антиген входить до складу комплексу "пептид – молекула головного комплексу гістосумісності II класу", розташованого на поверхні АПК. Суперантигени в основному представлені у мікробів. Вони неспецифічно зв'язуються з такими ділянками АГРР Т-лімфоцитів, які не є комплементами.

тарними до антигенних імунодомінантних пептидів, проте є однаковими у лімфоцитів різних клонів, що специфічно розпізнають різні антигени. Внаслідок цього суперантигени спричиняють поліклональну активацію Т-лімфоцитів, тобто розмноження і диференціацію Т-хелперів, які належать до багатьох різних клонів і специфічно реагують на абсолютно різні антигени. Така активація може охоплювати 5–20 % усіх Т-хелперів, які існують в організмі людини. У такий спосіб суперантигени зменшують ефективність імунної відповіді проти мікроорганізмів, які їх містять. Поліклональна активація лімфоцитів призводить до продукції великої кількості цитокінів (ІЛ-1, 2, 6, інтерферон- γ , ФНП- α і β), що може спричинити апоптоз та загибель активованих Т-клітин із розвитком стану вторинного імунодефіциту, а також важке ушкодження тканин з розвитком шоку і органної недостатності. До суперантигенів належать токсин синдрому токсичного шоку та ентеротоксини А і В *Staphylococcus aureus*, а також пірогенні екзотоксини *Streptococcus pyogenes*.

Антигени можна поділити у відповідності до типів їх антигенної специфічності, які дозволяють об'єднувати антигени на основі схожості відношення до них імунної системи. Виділяють такі типи антигенної специфічності: видова, групова, типова, гетероспецифічність, функціональна, стадіоспецифічність, гаптеноспецифічність і патологічна специфічність.

Видова специфічність обумовлює відмінність особин одного біологічного виду від представників іншого виду. Різні макромолекули особин даного виду несуть схожі відбитки роботи геномів у формі видоспецифічних антигенних детермінант.

Групова специфічність пов'язана з алогенними антигенами і обумовлює відмінності між особинами у межах одного біологічного виду. Індивідуальні антигени, завдяки яким різні особини одного виду хребетних розрізняються між собою, називаються ізогенними, чи ізоантигенами (білки головного комплексу гістосумісності). У трансплантаційній імунології ізоантигенами називають імуногенні молекули, які походять від генетично ідентичних особин. Стосовно визначення груп крові, групова специфічність дозволяє поділяти генетично неспоріднених представників одного виду на групи, члени яких мають спільні антигени, що відсутні у членів альтернативних груп. Якщо ізоантигени, притаманні представникам однієї групи, вводяться в організм представника іншої групи, вони спричиняють утворення антитіл, які називають ізоантитілами. У людини існують різні системи ізоантиге-

нів (груп крові АВ0, резус тощо). Термін “типова специфічність” використовують з метою характеристики мікробних антигенів для визначення того самого явища, що зветься “групова специфічність” стосовно хребетних. Наявність типоспецифічних антигенів дозволяє розрізняти між собою штами мікробів, що належать до одного виду, та поділяти їх на серогрупи. Серогрупи складаються із сероварів, тобто сукупностей штамів, які мають однакові типоспецифічні антигени. Певна серогрупа містить серовари, що мають близькі антигенні детермінанти, не властиві для представників інших серогруп.

Гетероспецифічність пов'язана з наявністю ксеногенних антигенів, які ще зветься гетероантигенами, чи гетерологічними (гетерофільними) антигенами. Вони містять детермінанти, спільні для представників різних видів. Наприклад, так званий антиген Форсмана присутній в еритроцитах овець, коней, собак, котів, мишей, курей та деяких бактерій. Його немає в еритроцитах людини, мавп, пацюків і кролів. Людина має спільні гетероантигени зі збудником чуми (*Yersinia pestis* містить антигени, подібні до антигенів еритроцитів людини групи крові 0) і деякими іншими мікроорганізмами. Гетероантигени обумовлюють розвиток перехресних імунологічних реакцій, при яких сироватки тварин, що були імунізовані антигенами людини і містять антитіла до них, специфічно реагують з деякими мікробними антигенами. Наявність гетероантигенів є інструментом утворення антигенної мімікрії мікробів, яка сприяє подоланню імунного захисту макроорганізму та полегшує процес проникнення паразитичних мікроорганізмів у внутрішнє середовище організму-хазяїна.

Функціональна специфічність обумовлює імунологічні відмінності між макромолекулами одного біологічного виду, що мають різні функції (альбуміни та глобуліни крові), та певну схожість антигенних детермінант макромолекул, які виконують ту саму функцію у різних видах організмів (інсуліни, альбуміни крові тощо). Це обумовлює наявність у певних органах і тканинах організму органоспецифічних антигенів, яких не містять інші органи і тканини.

Стадіоспецифічність пов'язана з наявністю на певних стадіях ембріонального розвитку антигенів, які не є властивими для інших стадій ембріогенезу та нормальних дорослих особин даного виду. Наприклад, α -фетопротейн, що належить до онкофетальних (раковомембріональних) антигенів, синтезується нормальними клітинами печінки ембріона людини та пухлинними клітинами при первинному раку печінки.

Гаптеноспецифічність обумовлена наявністю певного гаптenu, який може зв'язуватися та утворювати імуногенний комплекс із макромолекулами організму людини чи тварин.

Внаслідок цього білки організму набувають нової антигенної специфічності і стають мішенню для атаки власної імунної системи. Це пояснює розвиток медикаментозних алергій, які супроводжують-

ся появою дерматиту, анемії, лейкопенії чи інших синдромів.

Патологічна специфічність обумовлює імунологічні відмінності між нормальними і зміненими внаслідок розвитку певного патологічного процесу тканинами. Вона пов'язана з появою у патологічно змінених тканинах таких антигенів, як “ракові”, “опікові”, “променеві” та інші.

13.7.

АНТИГЕНИ ОРГАНІЗМУ ЛЮДИНИ

Антигени груп крові людини являють собою групу різноманітних речовин (понад 250), які локалізуються на поверхні еритроцитів.

Антигени системи АВ0 присутні на мембранах клітин усіх тканин людини, а також у багатьох біологічних рідинах (плазма крові, лімфа, секрети тощо). Вони є глікопротеїдами з високим вмістом вуглеводів, які відповідають за антигенну специфічність. Система АВ0 містить три варіанти антигенів, які відрізняються полісахаридними комплексами: Н, А і В. Антигени А і В мають алотипи (А1, А2, А3... або В1, В2, В3...). Їхня зустрічальність серед людей різна. Особи з групою крові 0(I) мають антигенну детермінанту Н, з групами крові А(II), В(III) і АВ(IV) – відповідні детермінанти. Антигени системи АВ0 обов'язково визначають при переливанні крові, оскільки трансфузія препаратів несумісної крові може призвести до внутрішньосудинного гемолізу, шоку і загибелі пацієнта.

Система резус (Rh) містить резус-антигени (фактори) – нерозчинні термолабільні ліпопротеїди, що знаходяться на еритроцитах. Шість відомих варіантів резус-антигенів кодуються у багатьох алелях трьох хромосомних локусів, що зчеплені між собою: D/d, C/c і E/e. Усі люди поділяються на дві групи – резус-позитивні, що мають резус-фактори, і резус-негативні індивіди, в яких Rh-антигени відсутні. Визначення сумісності відносно резус-антигенів важливе при переливанні препаратів крові та для прогнозування наслідків вагітності. При вагітності резус-антигени плода можуть проходити в організм матері через плаценту. Якщо організми матері і плода несумісні, Rh-антигени плода попадають в організм резус-негативної вагітної жінки і спричиняють її імунізацію, що призводить до розвитку “резус-конфлікту”. Під час наступної ва-

гітності в організмі жінки відбувається посилена продукція антирезусних антитіл (IgG) і їх трансплацентарне перенесення в організм резус-позитивного плода. Такий плід гине або розвивається гемолітична жовтяниця новонародженого.

Антигени гістосумісності – це група глікопротеїдів, які локалізуються на цитоплазматичній мембрані майже усіх клітин людини. Вони відіграють основну роль у розпізнаванні імунною системою “своїх” і “сторонніх” структур. Ці антигени визначають такі ефекти імунного реагування:

1. сумісність органів і тканин при пересадках алотрансплантатів;
2. індукція реакцій набутого імунітету;
3. генетична рестрикція імунного реагування або рестрикція (обмеження) по гаплотипу, яка полягає в тому, що Т-хелпери, які несуть певні Т-клітинні антигенрозпізнавальні рецептори (ТАГРР, англ. *T-cell receptors*, TCR), активуються лише антигенпрезентуючими клітинами, які мають той самий гаплотип.

Оскільки первісні дослідження цих антигенів було проведено на лейкоцитах людини, їх назвали лейкоцитарними антигенами людини (англ. **Human Leukocyte Antigens**, HLA). Вони закодovanі у групі HLA-генів, що локалізуються у шостій хромосомі людини, головним чином у локусах А, В, С і D. У ссавців ці молекули позначаються як головний комплекс гістосумісності (англ. **major histocompatibility complex**, MHC).

Кожна клітина окремої особи експресує тільки одну пару різних HLA-A, HLA-B, HLA-C та інших MHC-генів, один з яких походить від кожного з батьків. Для MHC-генів притаманний величезний поліморфізм, що пояснює унікальність їх набору

у кожній окремій особині. Їх поліморфізм обумовлюється існуванням множинних алелів, тобто альтернативних варіантів генів у кожному локусі. У людини деякі з HLA-генів класів I і II мають понад 200 алельних варіантів. Існує взаємозв'язок між наявністю деяких HLA-генів і схильністю людини до певних захворювань.

Найважливіші антигени гістосумісності – це молекули МНС класів I і II. Вони являють собою дуже

поліморфні глікопротеїдні гетеродимери, що знаходяться на поверхні багатьох клітин (рис. 13.1). За своєю структурою деякі ділянки молекул МНС подібні до певних фрагментів антитіл, і тому МНС-білки та імуноглобуліни включають до однієї суперродини. Поліморфізм МНС-білків залежить від мінливості амінокислотних залишків у доменах $\hat{\alpha}_1$ і $\hat{\alpha}_2$ молекул МНС I і доменах $\hat{\alpha}_1$ і β_1 молекул МНС II.

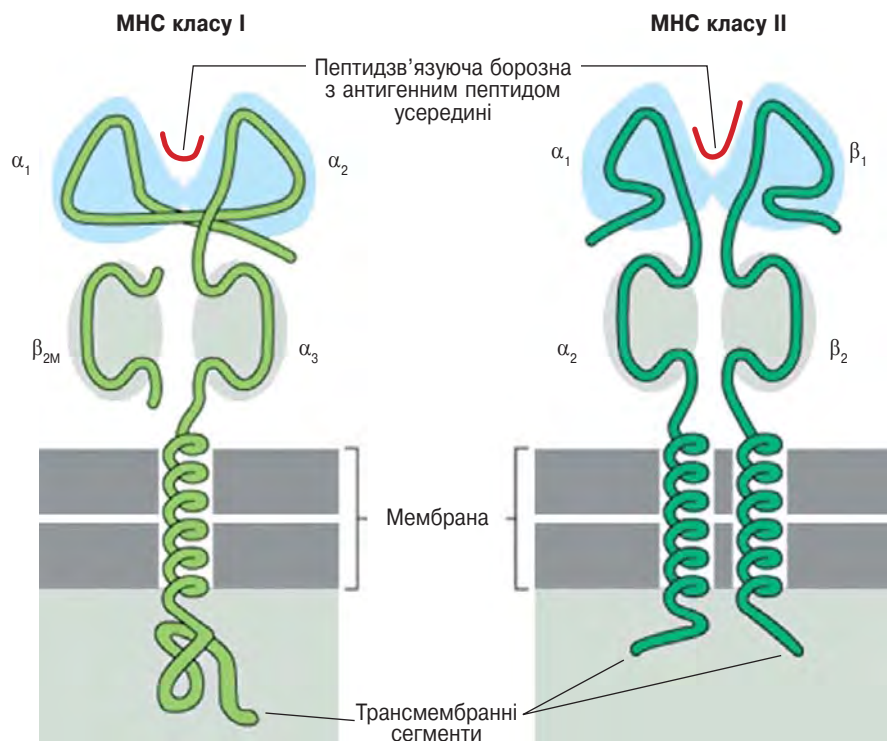


Рис. 13.1. Структура молекул МНС I і II класу

Молекула МНС I складається з важкого ланцюга, що містить трансмембранний сегмент і домени $\hat{\alpha}_1$, $\hat{\alpha}_2$ та $\hat{\alpha}_3$, і легкого ланцюга – β_2 -мікроглобуліну (β_{2m}). Молекула МНС II містить ланцюг $\hat{\alpha}$ (домени $\hat{\alpha}_1$ і $\hat{\alpha}_2$) і ланцюг β (домени β_1 і β_2), кожний з яких має цитоплазматичну ділянку і бере участь у формуванні пептидзв'язуючої борозни.

Т-лімфоцити розпізнають тільки такі антигени, епітопи яких у формі антигенних пептидів асоціюються з молекулами МНС. Ці молекули презентують антигени Т-клітинам завдяки розміщенню антигенних пептидів усередині спеціальної порожнини, яка формується поверхневими доменами МНС-

білків. Ця порожнина має назву пептидзв'язуючої борозни, або кишені Бйоркмана. Розташування антигенного пептиду всередині цієї кишені дозволяє Т-лімфоциту “доторкнутися” до епітопа своїм ТАГРР та розпізнати його. Щоб зробити це можливим, локалізовані на клітинах-мішенях молекули МНС I повинні додатково взаємодіяти з CD8 молекулами Т-кілерів або Т-супресорів. Молекули МНС II, які локалізуються на АПК, додатково взаємодіють з CD4 молекулами Т-хелперів, або так званих Т-лімфоцитів гіперчутливості уповільненого типу.

Молекули МНС I класу (МНС I) – це головні детермінанти “свого”. Їх кодують високополіморфні

гени, що розташовані у “класичних” локусах A, B і C та менш вивчених локусах E, G і F. Білки МНС I, що кодуються локусами A, B і C, розміщені на поверхні всіх клітин організму, які мають ядро. Їх не містять тільки еритроцити і клітини трофобласту (структури бластоцисти ссавців, через яку поживні речовини переходять від організму матері до зародка). Молекули МНС класу I складаються з двох поліпептидних ланцюгів, об'єднаних нековалентними зв'язками: важкого варіабельного ланцюга (ММ 44 кДа), який містить три домени ($\hat{\alpha}_1$, $\hat{\alpha}_2$ і $\hat{\alpha}_3$), та легкого ланцюга (ММ 12 кДа), що зветься β_2 -мікроглобуліном і містить один домен. Гідрофобний трансмембранний сегмент важкого ланцюга фіксує молекулу у мембрані клітини. Відмінності в структурі важкого ланцюга молекул МНС I у різних людей називають алотиповими відмінностями. Якщо важкий ланцюг молекул МНС I, що знаходяться на клітинах реципієнта, має алотипові відмінності від важкого ланцюга донорських HLA-білків, в організмі реципієнта ініціюється Т-клітинна імунна відповідь, яка призводить до відторгнення трансплантата. Домени варіабельного ланцюга $\hat{\alpha}_1$ і $\hat{\alpha}_2$ утворюють пептидзв'язуючу борозну, яка містить лінійний антигенний пептид, що містить 8–9 залишків амінокислот. Молекули МНС I презентують CD-8 Т-лімфоцитам ендogenous антигенні пептиди, які надходять на поверхню зсередини клітини, що їх презентує. До них належать також пептиди вірусів.

Якщо в організмі з'являються клітини, які містять нетипові молекули МНС I класу (чужорідні донорські, чи власні клітини, МНС-молекули яких є зміненими внаслідок вірусної інфекції, мутації чи розвитку пухлини), CD-8 Т-лімфоцити-кілери активуються і знищують такі клітини-мішені як чужорідні. Цілковито зрозуміло, що певний донорський орган може бути пересаджений, тільки якщо його антигени гістосумісності в основному збігаються з антигенами реципієнта. Перед здійсненням трансплантації тканини донора і реципієнта повинні бути досліджені за допомогою HLA-типуювання. Воно містить реакцію мікролімфоцитолізу з використанням специфічних моноклональних та поліклональних антитіл і полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) для ідентифікації унікальних нуклеотидних послідовностей ДНК у структурі HLA-генів.

Молекули МНС класу II (HLA-D) кодуються генами, що розташовані у локусах DP, DQ і DR. Вони також дуже поліморфні. Молекули МНС II знаходяться тільки на мембранах професійних АПК (дендритні клітини, макрофаги, В-лімфоцити), які взаємодіють із CD-4 Т-лімфоцитами. Молекула МНС II являє собою

димер, що складається з двох поліпептидних ланцюгів: $\hat{\alpha}$ (ММ 34 кДа) і β (ММ 29 кДа). Кожний ланцюг має цитоплазматичну ділянку і містить два домени – $\hat{\alpha}_1$ і $\hat{\alpha}_2$ та β_1 і β_2 відповідно. Обидва ланцюги формують спільну пептидзв'язуючу борозну, яка утворюється із структур доменів $\hat{\alpha}_1$ і β_1 . Молекула МНС II зв'язує лінійний антигенний пептид, що містить 11 і більше залишків амінокислот. Молекули МНС II презентують CD-4 Т-лімфоцитам екзогенні антигенні пептиди, які не синтезуються всередині АПК, а утворюються шляхом процесингу захопленого антигену.

Гени МНС класу III кодують деякі компоненти комплементу (C2, C4 і фактор В), білки теплового шоку, фактор некрозу пухлин і лімфотоксин (ФНП-В).

Антигени кластерів диференціації (англ. *Clusters of differentiation*, CD) є маркерами поверхні лейкоцитів та деяких інших клітин, які характеризують тип і/або підтип клітини, стадію її дозрівання та притаманну функцію. Рецептори CD виявляються за допомогою моноклональних антитіл, які дозволяють розрізняти субпопуляції клітин різних типів. Ці маркери позначаються за допомогою “CD” номерів, які вказують на здатність даного рецептора специфічно реагувати з певним моноклональним антитілом. Ідентифіковано близько 200 CD-рецепторів. Нижче наведена коротка характеристика деяких з них.

CD2 (LFA-3R) – це маркер усіх зрілих Т-лімфоцитів, який є рецептором до еритроцитів (з'єднує Т-клітини з еритроцитами). Завдяки цьому еритроцити барана можна використовувати для кількісного визначення Т-лімфоцитів в реакції розеткоутворення. CD2-рецептор бере участь у процесі активації Т-лімфоцитів і стимулює їх проліферацію у тимусі. Крім того, CD2 молекули перебувають на поверхні природних кілерів (ПК).

CD3 – це сигнальна частина АГРР усіх Т-лімфоцитів, яка бере участь в їх активації. CD3 передає всередину Т-клітини активуючий сигнал, що утворюється в результаті розпізнавання ТАГРР імуногенного пептиду.

CD4 – це маркер Т-хелперів, який зветься корецептором, тому що є необхідним для взаємодії ТАГРР з молекулою МНС II, що презентує Т-хелперу антигенний пептид. Вірус імунодефіциту людини зв'язується з CD4-молекулами і таким чином використовує їх для проникнення в Т-клітини.

CD8 – це маркер цитотоксичних Т-лімфоцитів (кілерів). Ця молекула відіграє роль корецептора, який робить можливою взаємодію ТАГРР з молекулою МНС I, асоційованою з ендogenous антигенним пептидом на поверхні вірус-інфікованої, пухлинної чи іншої скомпрометованої клітини.

CD11b (CR3 або CR_{III}) – це маркер моноцитів, макрофагів та природних кілерів, який є мембранним рецептором до C3b-компонента комплементу. CD11b бере участь у посиленні фагоцитозу і кооперації клітин.

CD14 є рецептором моноцитів і макрофагів, який зв'язується з ліпополісахаридами (ЛПС) грамнегативних бактерій.

CD16 (Fc-γ RIII) є маркером, який ідентифікує природні кілери (CD16+ клітини) і перебуває на поверхні макрофагів. Цей рецептор до Fc-фрагмента імуноглобулінів зв'язується з антитілами, приєднаними до клітин-мішеней, і таким чином обумовлює здійснення антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності (АЗКОЦ) і фагоцитозу.

CD21 (CR2 або CR_{II}) – це маркер зрілих В-лімфоцитів, що є рецептором до C3d-компонента комплементу. Вірус Епштейна – Барр використовує CD21 молекули для проникнення в В-лімфоцити.

CD28 – це маркер активованих Т-хелперів, може перебувати також на В-клітинах. CD28 молекула Т-хелпера приєднується до білків В7-1 і В7-2, розташованих на поверхні АПК. Таким чином, CD28 передає до Т-клітини коstimуляційний сигнал. Це означає, що Т-лімфоцит активується в 2 етапи. Спочатку відбувається взаємодія ТАГРР з комплексом “антигенний пептид – МНС II” на мембрані АПК. Потім цей Т-лімфоцит повинен бути додатково активований за рахунок взаємодії CD28 – В7 і цитокінового сигналу (ІЛ-1, ІЛ-2). Тільки після цього Т-хелпер починає рости і секретувати ІЛ-2. Якщо після первинної стимуляції зазначена коstimуляція не відбувається, до Т-клітини надходить інгібіторний сигнал, який призводить до анергії (відсутності реагування на антиген) або загибелі клітини шляхом апоптозу.

CD31 є адгезійними молекулами, що перебувають на поверхні фагоцитів (нейтрофілів) та ендотеліоцитів судинної стінки. За рахунок цих молекул ендотеліоцити з'єднуються один з одним. Під час діapedезу (проходження фагоцитів між ендотеліоцитами) CD31

молекули з'являються на фагоцитах і обумовлюють їх проникнення до ендотеліального шару.

CD35 (CR1 або CR_I) – це маркер В-лімфоцитів і моноцитів, який є рецептором до C3b і C4b-компонента комплементу.

CD40 – це рецептор В-лімфоцитів, що необхідний для їх повноцінної активації. Після первинної активації антигеном формується недостатньо потужний стимуляційний сигнал і В-лімфоцит повинен отримати додатковий коstimуляційний сигнал. Він генерується при контакті CD40 молекули В-лімфоцита з CD40-лігандом (CD40L) активованого Т-хелпера.

CD40L (ліганд) – це маркер Т-хелперів, що є рецептором до CD40.

CD80 (білок В7-1) і CD86 (білок В7-2) є рецепторами АПК, які реагують з CD28 рецептором активованих Т-хелперів і таким чином передають до Т-клітин коstimуляційний сигнал.

CD95, або Fas-рецептор, знаходиться на поверхні клітин багатьох типів. Взаємодія Fas-ліганда (FasL), який є рецептором цитотоксичних Т-лімфоцитів, із Fas-рецептором клітини-мішені ініціює її апоптоз.

CD152 – це рецептор деяких Т-хелперів, який перешкоджає активації Т-хелпера при взаємодії його ТАГРР з комплексом “антигенний пептид – МНС II” на поверхні АПК. CD152 бере участь у створенні імунної толерантності. Це стає можливим тому, що CD152 має більшу спорідненість до білків В7-комплексу (CD80 і CD86), ніж молекула CD28, і успішно конкурує з нею.

Окрема клітина має характерний набір різних CD-рецепторів, тобто фенотип. Наприклад, В-лімфоцити мають рецептори CD19-23, CD35, CD40, а Т-лімфоцити з фенотипом CD4⁺CD25⁺ мають супресивну активність. Вони пригнічують імунну відповідь завдяки здатності синтезувати ІЛ-10 і ТФР-β. На різних етапах диференціації клітин їх фенотип змінюється завдяки появі та зникненню певних CD-рецепторів.

13.8.

АНТИГЕНИ МІКРООРГАНІЗМІВ

Мікроорганізми містять складний комплекс антигенів, які мають різну локалізацію і хімічну структуру. Звичайно різниця в антигенному складі мікроорганізмів залежить від їх еволюційного положення, яке

відображається у таксономії мікробів. Ця різниця є дуже великою, якщо порівнювати антигени найпростіших, грибів, бактерій і вірусів. Однак деякі мікроорганізми мають гетероантигени, які є спільними

для видів, що належать до різних таксономічних груп. Гетероантигени обумовлюють розвиток перехресних імунологічних реакцій і утворення антигенної мімікрії мікробів. Проте наявність видоспецифічних і типоспецифічних антигенів у практично всіх мікроорганізмів дозволяє використовувати імунологічні реакції для визначення видів, серогруп і сероварів мікробів. Ці антигени використовують для:

1. проведення діагностичних серологічних реакцій і алергічних проб;
2. виготовлення специфічних сироваток і препаратів антитіл, у тому числі моноклональних, які використовують для діагностики, профілактики і лікування інфекційних хвороб, а також

3. виробництва профілактичних і терапевтичних вакцин.

Антигени бактерій поділяють на Н-антигени (джгутикові), F-антигени (фімбральні), K-антигени (капсульні), O-антигени (соматичні) та інші (рис. 13.2). Деякі бактеріальні речовини є протективними антигенами, які спричиняють вироблення специфічних антитіл, що знешкоджують основні фактори патогенності мікроорганізмів і таким чином запобігають розвитку інфекційних захворювань. Оскільки протективні антигени мають виражені захисні властивості, їх використовують для імунізації як компоненти вакцин.

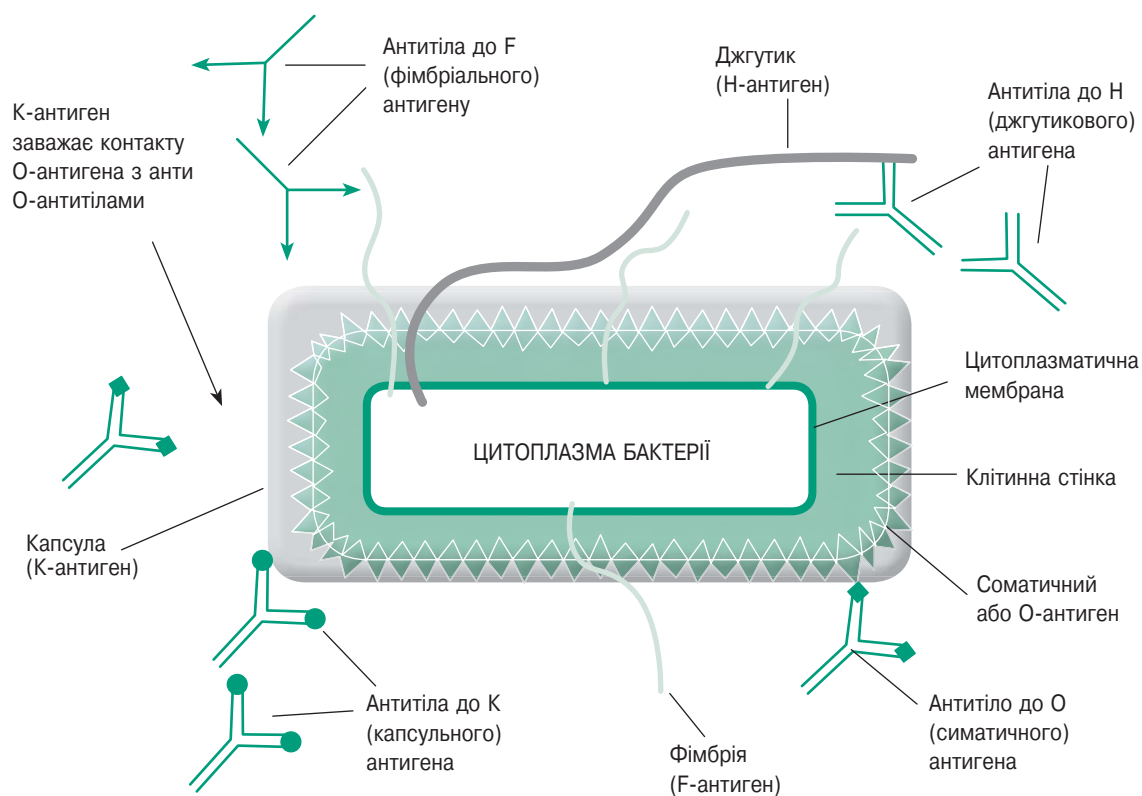


Рис. 13.2. Антигенна структура бактеріальної клітини.

 – молекула соматичного антигену, ЛПС-ліпополісахарид.

Н-антигени (джгутикові) – термолабільні (руйнуються при температурі 56–80 °С) антигени білків типу флагеліну, які зустрічаються у грампозитивних і грамнегативних бактерій. У різних бактерій ці біл-

ки мають різні антигенні детермінанти. Н-антигени не є протективними, але антитіла до них широко використовуються в серологічній діагностиці інфекційних захворювань. F-антигени присутні у фімбірях

(ворсинках або пілях) грамнегативних бактерій. Ці термолабільні антигени притаманні білкам-пілінам. Антигенна мінливість цих білків, а також фазова варіабельність їх експресії призводить до відсутності імунітету після перенесення таких захворювань, як гонорея. К-антигени (капсульні) асоційовані з капсулами чи мікрокапсулами грампозитивних і грамнегативних бактерій. Вони складаються із полісахаридів (менінгококи, ентерококи) або поліпептидів (бацили сибірки). Серед них є термостабільні (не руйнуються при нетривалому кип'ятінні) і термолабільні антигени. Деякі капсульні антигени використовують як компоненти вакцин. Vi-антигеном називають термостабільний полісахаридний антигенний комплекс, виділений із капсул вірулентних штамів сальмонел черевного тифу (*Salmonella typhi*). Vi-антиген використовують у серологічній діагностиці черевного тифу. О-антигени (соматичні) є основними термостабільними антигенними речовинами клітинної стінки грамнегативних бактерій. Детермінанти О-антигенів пов'язані з боковими ланцюжками полісахаридної частки ліпополісахариду (ЛПС). Їх використовують у серологічній діагностиці багатьох захворювань. ЛПС сальмонел і деяких інших бактерій є протективним антигеном і використовується як компонент вакцин. К-антигени деяких бактерій покривають О-антигени і перешкоджають взаємодії специфічних анти-О-антитіл з О-антигенами. Таким чином К-антигени можуть зробити неможливим здійснення реакції О-аглютинації (склеювання бактерій відповідними антитілами). Кип'ятіння бактеріальної культури протягом однієї години руйнує К-антиген та експонує термостабільний О-антиген для контакту з анти-О-антитілами.

Екзотоксини бактерій розглядаються як позаклітинні антигени. Екзотоксини є високоімуногенними термолабільними речовинами. В результаті обробки 0,3–0,4 % розчином формаліну і дії тем-

ператури (38–40 °С) протягом 3–4 тижнів екзотоксини перетворюються на анатоксини (токсоїди), які втрачають токсичні властивості екзотоксинів, але зберігають їх антигенність та імуногенність. Дифтерійний, правцевий і ботулінічний анатоксини використовують як компоненти вакцин. Імунізація людини або тварини екзотоксином або анатоксином ініціює синтез токсин-нейтралізуючих антитіл, які називають антитоксинами.

Антигени вірусів поділяють на віріонні (V-антигени, від *virus*), що входять до складу зрілої вірусної частки, та вірус-індуковані, пов'язані з неструктурними вірусними білками. Неструктурні білки кодуються вірусними регуляторними генами і утворюються в інфікованій клітині, але не входять до складу віріонів. До них належать ферменти, що обслуговують реплікацію вірусної нуклеїнової кислоти та змінюють метаболізм інфікованої клітини. До структур віріона можуть включатися антигени клітини-господаря, що призводить до розвитку антигенної мімікрії і послабляє імунну відповідь проти вірусу.

Віріонні антигени поділяють на внутрішні серцевинні (корові) і поверхневі – капсидні і суперкапсидні. До серцевинних належать так звані S-антигени (лат. *solutio* – розчин), пов'язані з добре розчинними рибо- і дезоксирибонуклеопротеїнами. Внутрішні антигени вірусів не містять протективних детермінант. Імунна відповідь до них не запобігає розвитку вірусних інфекцій, але іноді зменшує тяжкість захворювань. Протективними є поверхневі антигени вірусів (глікопротеїди вірусу простого герпесу, ортоміксовірусів і параміксовірусів). Антитіла до них нейтралізують інфекційність вірусів. Ці антигени використовують як компоненти вакцин. Проте поверхневі білки деяких вірусів лабільні, тобто їм властива висока антигенна мінливість. Це перешкоджає створенню вакцин проти таких захворювань, як грип та ВІЛ-інфекція.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ:

1. Що таке антиген?
2. У чому різниця між поняттями антигенності й імуногенності?
3. Що таке гаптени, чим вони відрізняються від повноцінних антигенів?
4. Що таке антигенні детермінанти?
5. Чим визначається специфічність антигенів?
6. Як можна класифікувати антигени?
7. Що таке головний комплекс гістосумісності?
8. Як відбувається генетичний контроль антигенів гістосумісності?
9. Які антигени виділяють у мікроорганізмів?
10. Які антигени зустрічаються у вірусів?

14 РОЗДІЛ

ІМУННА СИСТЕМА ОРГАНІЗМУ. ІМУННА ВІДПОВІДЬ. РЕАКЦІЇ ІМУНІТЕТУ

Імунітет – це спосіб захисту організму від живих тіл та речовин, що несуть на собі ознаки генетичної чужорідності або зміненого свого. Імунітет – поняття, що властиве цілому організму і не може бути застосоване щодо окремих органів, тканин або клітин.

Імунітет – важливий елемент збереження імунологічної індивідуальності; у загальнобіологічному плані – це механізм підтримання імунологічного гомеостазу організму людини, яке забезпечується неспецифічними та специфічними клітинними і гуморальними факторами.

14.1.

ОРГАНИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ

Органи імунної системи поділяються на:

1. Центральні (у яких здійснюється т.зв. “навчання” імунокомпетентних клітин).
2. Периферійні.

Центральними органами імунітету людини є:

- підгрудинна (зобна) залоза, яку називають “тимус”. Підгрудинна залоза розташована у верхній частині грудної клітини за грудни-

ною. Закладається вона наприкінці першого місяця внутрішньоутробного розвитку плода (рис. 14.1). Максимального розвитку підгрудинна залоза досягає у дітей у ранньому віці, після 15 років настає зворотний розвиток органа, який називають віковою інволюцією. Поступово залозиста тканина замінюється сполучною (фіброзною) і жировою;

- кістковий мозок. Знаходиться у порожнинах кісток. Закладається на 5-му тижні внутріш-

ньоутробного розвитку й починає функціонувати на 12-й тиждень. Основне його завдання – продукція особливих клітин для наступного розвитку всіх паростків кровотворення (рис. 14.2). Саме у кістковому мозку відбувається дозрівання В-клітин у В-лімфоцити (В – від слова *bursa*, бурса – сумка Фабриціуса у птахів).

Основні функції тимусу:

- продукція класу імунних клітин, які називаються Т-лімфоцитами, тобто тимус-залежні;
- синтез гормонів, що впливають на дозрівання імунних клітин, а також фактора росту і речовин, подібних до інсуліну й кальцитоніну.

Периферійні органи імунної системи:

- лімфатичні вузли;
- селезінка;
- мигдалини глоткового кільця (у тому числі й аденоїдної тканини),
- утворення з лімфоїдної тканини в кишечнику (у тому числі й апендикс).

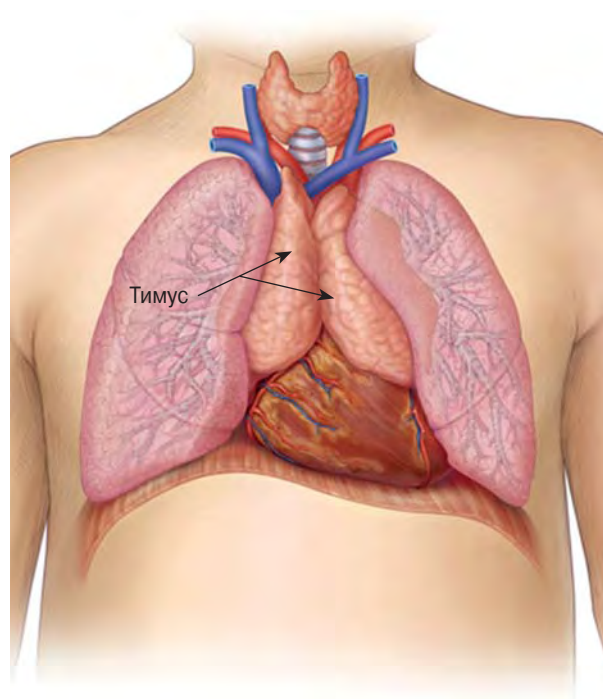


Рис. 14.1. Тимус у дитини

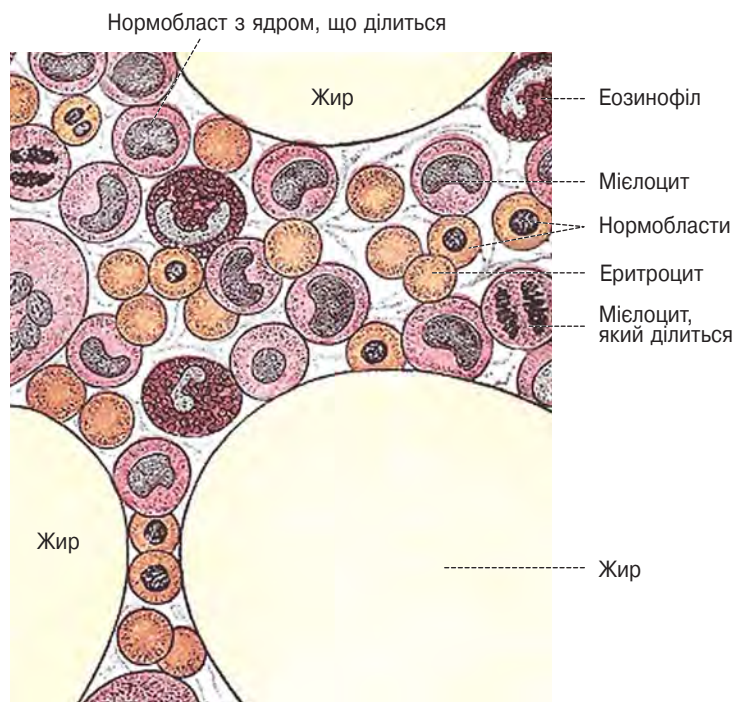


Рис. 14.2. Клітини кісткового мозку

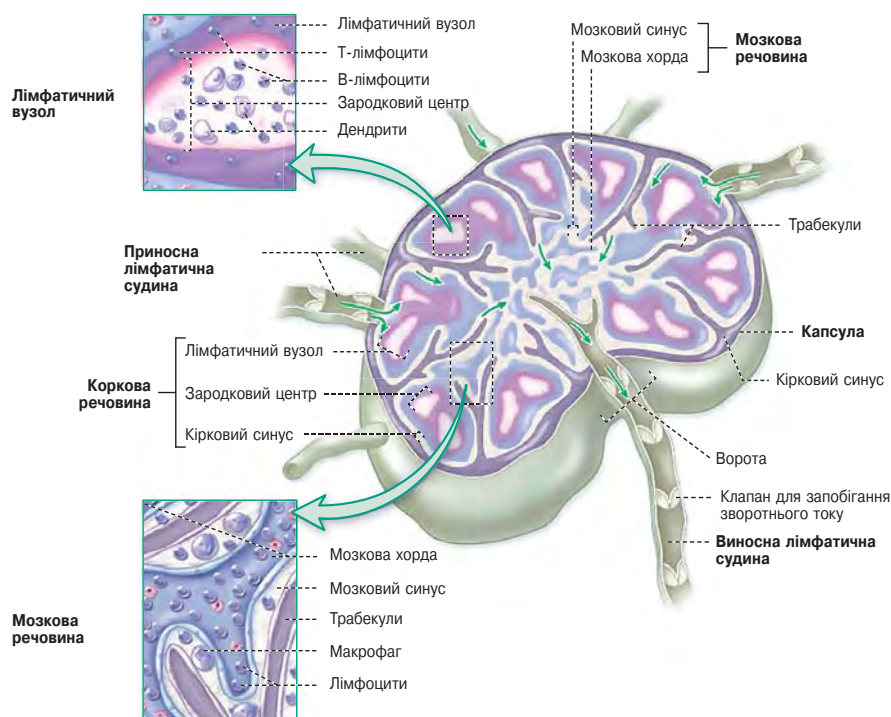


Рис. 14.3. Будова лімфатичного вузла

Функції лімфатичних вузлів (рис. 14.3):

- Бар'єрна. Першими реагують на контакт із ушкоджуючим агентом.
- Фільтраційна. У них відбувається затримка мікробів, пухлинних клітин, сторонніх часток, які потрапили з током лімфи.
- Імунна. Пов'язана з виробленням у лімфатичних вузлах імуноглобулінів і лімфоцитів.
- Синтетична (синтез спеціального лейкоцитарного фактора, що стимулює розмноження клітин крові).
- Обмінна. Лімфатичні вузли беруть участь у процесах травлення, в обміні жирів, білків, вуглеводів і вітамінів.

Функції селезінки (рис. 14.4):

- Синтетична. Селезінка має близьку будову до підгрудинної залози. Саме в селезінці відбувається синтез імуноглобулінів класів М і G у відповідь на надходження чужорідного агента (антигену) у кров або лімфу. У тканині селезінки містяться Т-, В- і НК-лімфоцити.
- Фільтраційна. У селезінці відбувається руйнування і "переробка" чужорідних для організму

речовин, власних ушкоджених клітин крові і чужорідних білків.

Функції мигдалин і лімфоїдних скупчень у кишечникаку:

- "Розпізнавальна". Загальна площа поверхні мигдалин у дітей дуже велика – майже 200 кв.дм. Звідси "інформація" про чужорідного агента надходить у центральні органи імунітету: у підгрудинну залозу та кістковий мозок. Скупчення лімфоїдної тканини в кишечникаку називають "пейєрові бляшки". Крім них, захист забезпечують окремі лімфатичні утворення (фолікули), червоподібний відросток і клітини слизової оболонки.
- Захисна. На слизовій оболонці мигдалин і пейєрових бляшок у кишечникаку, в апендиксі розташовані Т- і В-лімфоцити, а також лізоцим та інші речовини, які забезпечують імунний захист.

Речовини із захисними властивостями:

- Імуноглобуліни (антитіла) – являють собою білкові молекули (рис. 14.5), які циркулюють у

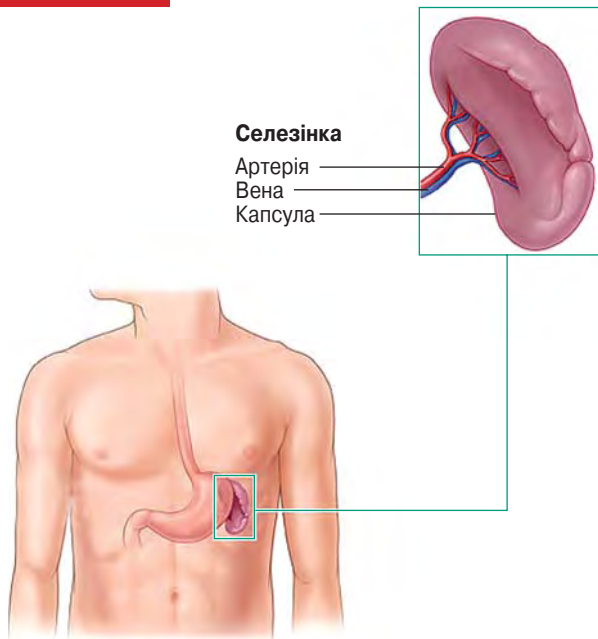


Рис. 14.4. Будова селезінки



Рис. 14.5. Просторова модель молекули IgG

крові або на поверхні слизових і мають властивість з'єднуватися із чужорідною речовиною та утворювати імунні комплекси.

- Лізоцим. Є у всіх рідинах організму: у слині, сльозовій рідині й сироватці крові. Ця речовина виробляється клітинами крові й здатна розщеплювати муреїн, що входить до складу стінки бактерій. За рахунок цього відбувається розпад і загибель мікроорганізмів.

- Комплемент. Це група білкових сполук, що беруть участь у ланцюжку імунних реакцій.
- Інтерферони. Забезпечують протівірусний імунітет. Продукуються ці речовини в основному лейкоцитами і лімфоцитами. Результат дії інтерферонів полягає в утворенні навколо вогнища запалення бар'єра з не інфікованих вірусом клітин.

14.2.

КЛІТИННІ ПОПУЛЯЦІЇ ІМУННОЇ СИСТЕМИ

Клітинний імунітет підтримується неспецифічними (рис. 14.6) і специфічними факторами захисту (рис. 14.7).

До клітинних неспецифічних факторів захисту слід віднести дві категорії клітин: фагоцити й природні кілери (ПК).

Серед фагоцитів слід розрізняти професійні й факультативні фагоцити. Професійні фагоцити – це

поліморфноядерні нейтрофіли (мікрофаги), моноцити крові й макрофаги тканин (клітини мікроглії нервової тканини, макрофаги печінки, сполучної тканини, альвеолярні макрофаги легенів, остеобласти кісткової тканини). Мікрофаги забезпечують захист переважно від піогенних бактерій, макрофаги – від бактерій та вірусів, а також внутрішньоклітинних патогенних найпростіших.

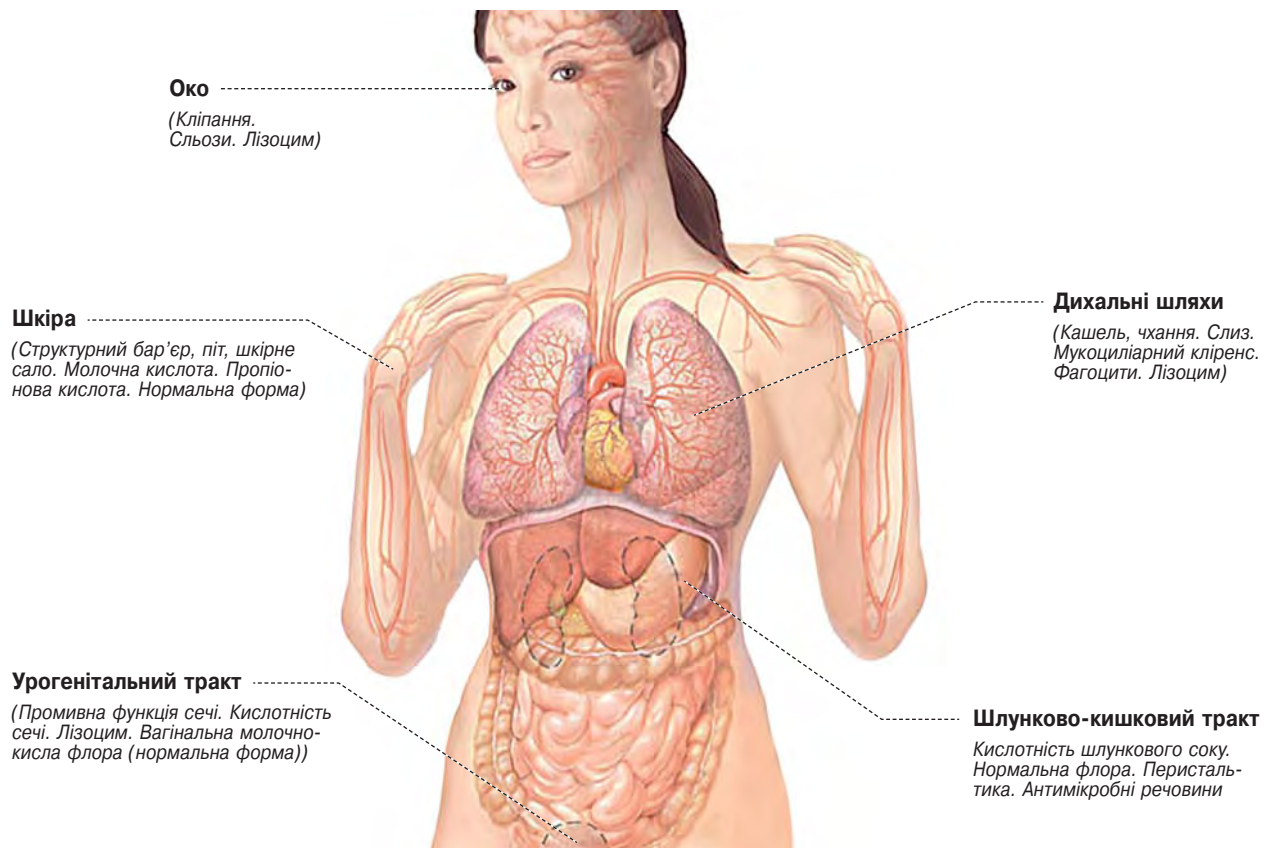


Рис. 14.6. Фактори неспецифічного захисту

Дендритна клітина			Клітина Лангерганса
Моноцит			НК-клітина
Макрофаг			Т-лімфоцит
Нейтрофіл			Т-хелпер 1 типу
Еозинофіл			Т-хелпер 2 типу
Базофіл			Цитотоксичний Т-лімфоцит
Тучна (опасиста) клітина			В-лімфоцит
			Плазмоцит

Рис. 14.7. Клітини і реакції імунного захисту

До факультативних фагоцитів слід віднести фібробласти сполучної тканини, ендотеліоцити синусів селезінки та печінки, ретикулярні клітини кісткового мозку, селезінки, лімфатичних вузлів, клітини Лангерганса та еозинофіли крові (рис. 14.8). Ці клітини мають слабку фагоцитарну активність.

Фагоцити свою неспецифічну захисну дію реалізують через фагоцитоз та піноцитоз. Фагоцитоз (піноцитоз) являє собою процес активного поглинання чужорідного агента і здійснюється після позитивного хемотаксису в 3 стадії: 1 – адгезія часточок або молекул на фагоциті; 2 – поглинання фагоцитом твердих або розчинених часточок, формування фагосоми, яка зливається з лізосомами клітини, утворюючи фаголізому; 3 – стадія перетравлення, у якій поглинуті речовини під впливом лізосомальних ферментів піддаються дезінтеграції (рис. 14.9).

У деяких випадках фагоцитоз не завершується руйнуванням часточок чужорідного агента; це

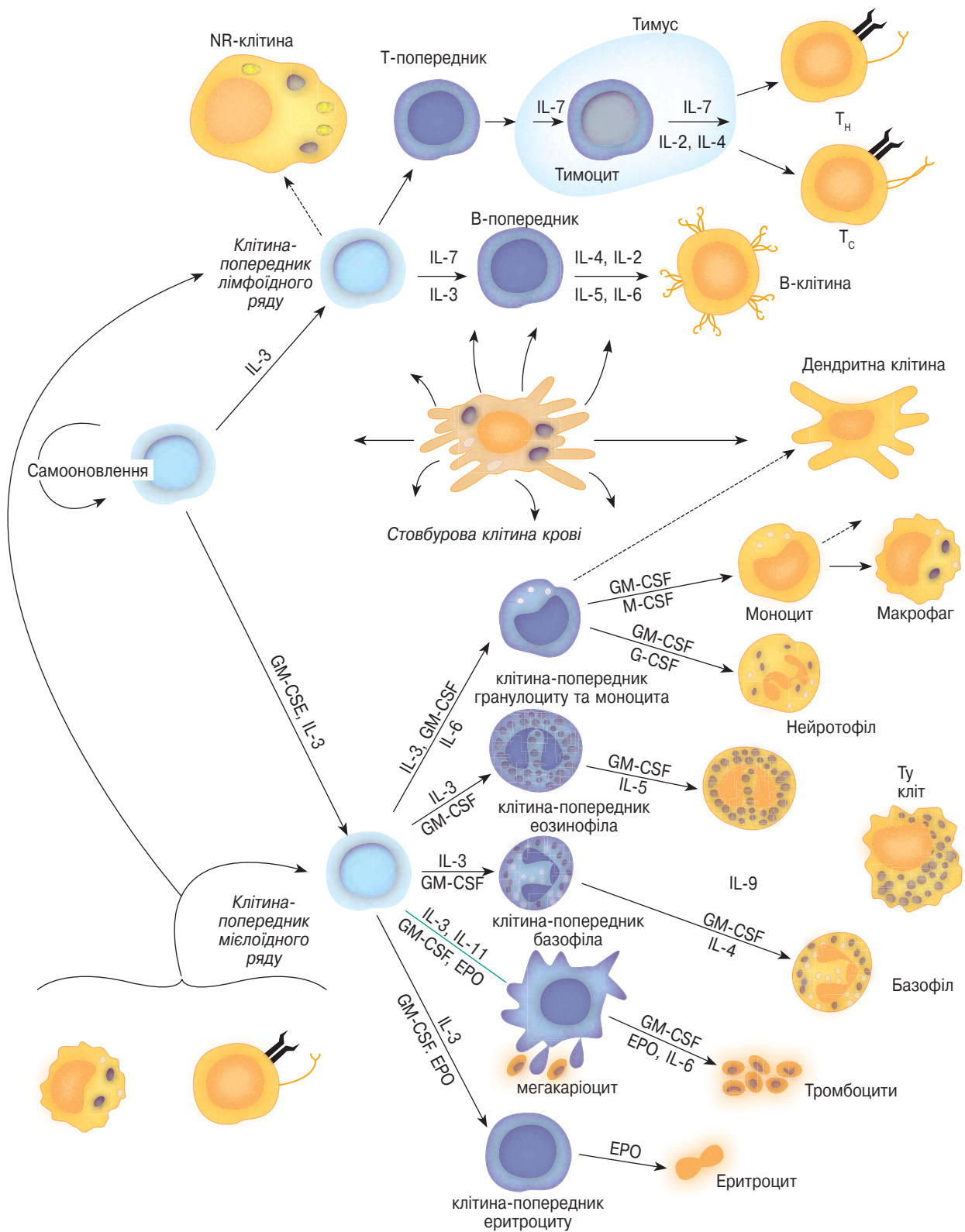


Рис. 14.8. Схема гемопоезу

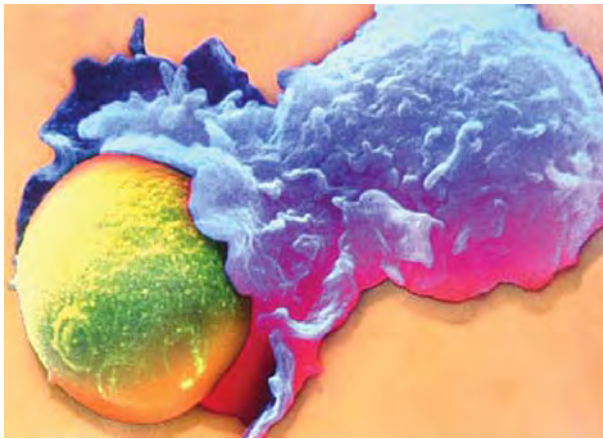


Рис. 14.9. Процес фагоцитозу

пов'язано з рядом факторів, зокрема, функціональною недостатністю ферментів. У деяких випадках фагоцитований мікроорганізм зовсім не піддається руйнуванню і деякий час знаходиться всередині фагоцита (незавершений фагоцитоз).

Природні кілери (ПК) також беруть участь у неспецифічному захисті організму людини у вигляді прямої цитотоксичної дії – цитоліз клітин трансплантата, пухлинних клітин; клітин, інфікованих вірусом.

До клітинних специфічних факторів захисту слід віднести(рис. 14.10 та 14.11):

- Т-лімфоцити;
- В-лімфоцити;
- макрофаги (у периферійній крові – моноцити).

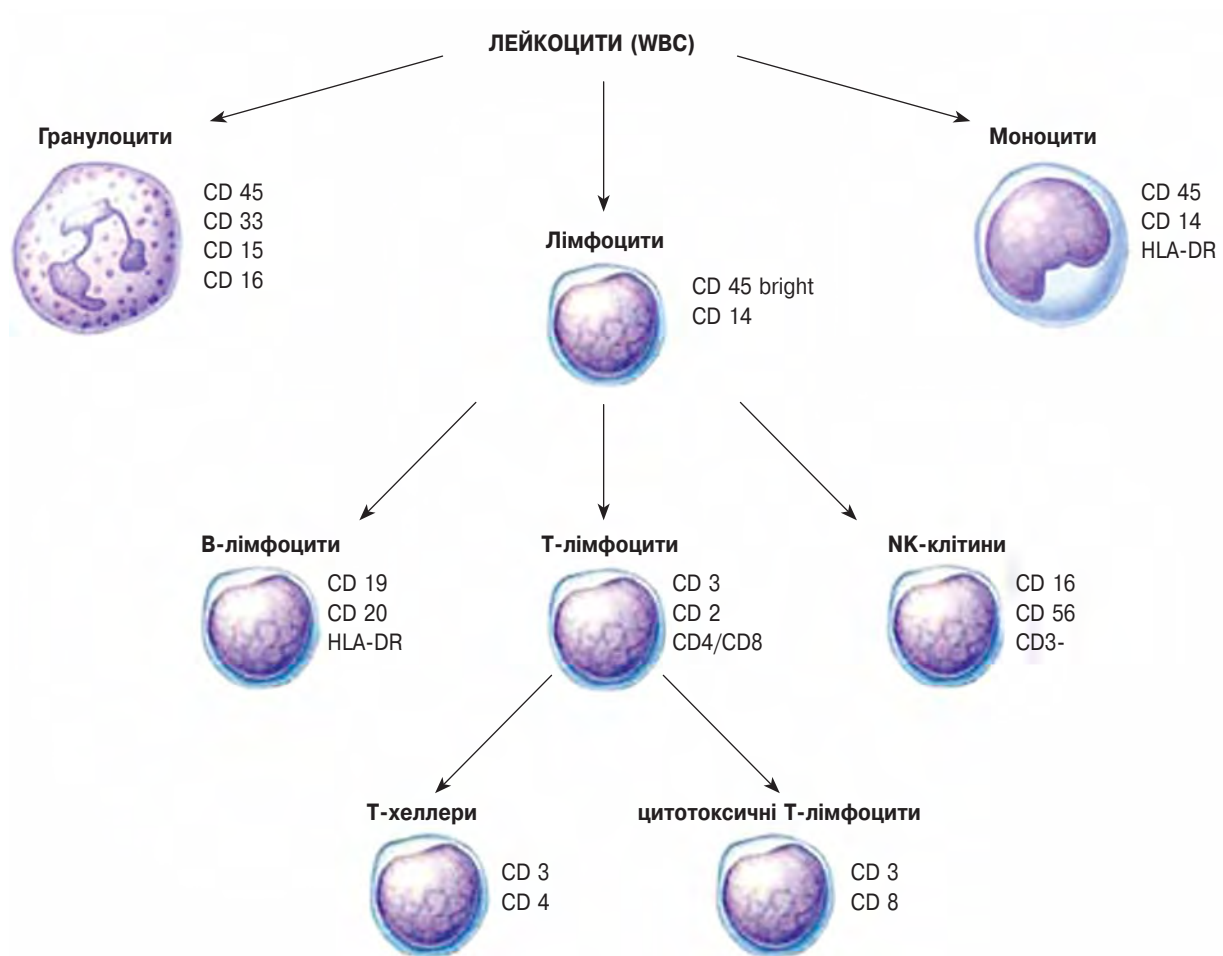


Рис. 14.10. Клітини специфічного імунного захисту

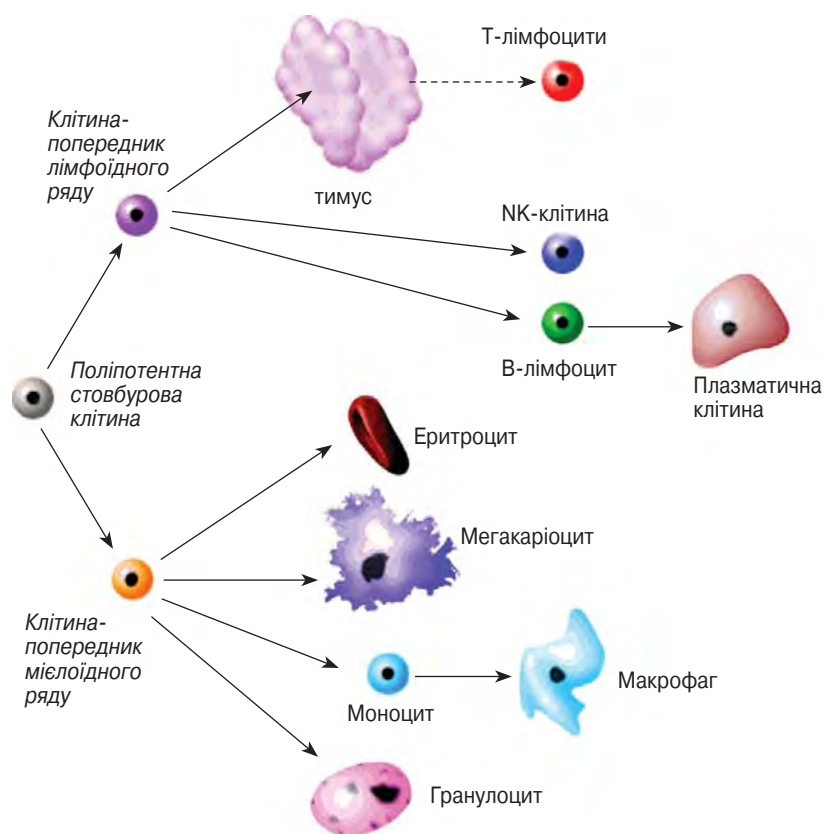


Рис. 14.11. Походження і дозрівання імунних клітин і клітин крові.***

Клітинну імунну відповідь забезпечують Т-лімфоцити (тимусні). Причому в організмі існують спеціальні клітини пам'яті – лімфоцити, які після контакту з антигеном повертаються у неактивний стан, але зберігають інформацію (пам'ять) про вплив чужорідної речовини. Клітини пам'яті постійно надходять у кров і лімфу і неначе “патрулюють” весь організм.

Гуморальний імунітет визначають В-лімфоцити. Т-клітини після контакту з антигеном “передають” сигнал на В-клітини, і вже В-лімфоцити трансформуються у спеціальні плазматичні клітини, які виробляють антитіла. Одночасно В-лімфоциту необхідна інформація від клітини крові макрофага, що здатна захоплювати й “перетравлювати” антиген.

При першій зустрічі імунокомпетентних клітин з антигеном формується первинна імунна відповідь: спочатку з'являються антитіла класу імуноглобулінів М, потім G і пізніше – А. При вторинній (повторній) відповіді на антиген відразу виробляються імуноглобуліни G.

При першій зустрічі імунокомпетентних клітин з антигеном формується первинна імунна відповідь: спочатку з'являються антитіла класу імуноглобулінів М, потім G і пізніше – А. При вторинній (повторній) відповіді на антиген відразу виробляються імуноглобуліни G.

14.3.

ДОЗРІВАННЯ ІМУНОКОМПЕТЕНТНИХ КЛІТИН

У складі імунної системи організму є велика кількість компонентів, однак вирішальну роль серед них відіграють особливі клітини крові, до яких належать Т- і В-лімфоцити. Вони виконують різні функції в системі

імунітету. Зокрема, Т-лімфоцити здатні відрізняти клітини своїх тканин від чужорідних, після чого вони координують дію інших клітин крові для захисту організму від мікробних та інших чужорідних агентів.

Серед Т-лімфоцитів є також група клітин, які можуть зберігати імунологічну пам'ять, що вкрай важливо для майбутньої зустрічі організму із уже відомими йому мікробами й чужорідними речовинами.

Формуються Т-лімфоцити з особливих клітин-попередників, які утворюються в кістковому мозку. Дозрівання Т-лімфоцитів включає обов'язковий період їхнього розвитку і "спеціалізації" у тимусі (підгрудинній залозі). Незважаючи на те, що цей орган у міру дорослішання організму людини значно знижує свою активність, його важливість протягом усього життя залишається великою. Клітини тимуса здатні стимулювати перетворення Т-клітин-попередників у зрілі Т-лімфоцити.

Серед Т-клітин відомі дві основні популяції: лімфоцити, що несуть $\alpha\beta$ -імунорецептори (99 % від загальної чисельності) та лімфоцити, які несуть $\gamma\delta$ -рецептори (1 %). Ці клітини походять зі стовбурових клітин, дозрівають у тимусі і після цього заселяють селезінку, лімфатичні вузли й усі лімфоїдні утворення, що входять до складу інших систем організму.

Найбільш ранньою клітиною, що з'являється в тимусі, є протимоцит, який формується в органі з пре-Т-лімфоцита, що мігрував сюди з кісткового мозку. Протимоцити заселяють кортикальну зону тимусу. У цитоплазмі цих клітин присутній фермент ДНК-полімераза, який забезпечує добудову додаткових нуклеотидів у сегменті ДНК, що кодують варіабельні ділянки Т-клітинного рецептора. Дозріваючі кортикальні тимоцити у процесі диференціації на своїй поверхні експресують (утворюють) спеціальні маркерні структури (Антигени кластерів диференціації – *Clusters of Differentiation*) – CD.

Спочатку тимоцити експресують маркер CD1, специфічний тільки для тимоцитів кіркового шару, а потім – постійний маркер дозрілих Т-клітин – CD2. На ранніх стадіях розвитку клітин на їх поверхні виявляються CD44 і CD25. Далі в процесі дозрівання тимоцити експресують на своїй поверхні маркер, специфічний для клітин запалення /хелперів – CD4, а інша частина клітин – CD8. Таким чином відбувається розділення всієї популяції тимоцитів на 2 фенотипи – CD4 (з індукторно-хелперними властивостями) і CD8 (із цитотоксичними властивостями).

Антигени головного комплексу гістосумісності (ГКГ) на Т-клітинах експресуються, починаючи зі стадії протимоцита. При активації Т-клітин, які розпізнали антиген, важливу роль відіграють CD4- і CD8-молекули, що представлені на клітинній мембрані незалежно від інших рецепторних молекул. Клітини, які пройшли повну програму розвитку в тимусі й витримали умови відбору на специфічність,

залишають орган і мігрують у периферійну лімфоїдну тканину. У результаті в тимусі продукуються дві категорії антиген-реактивних клітин: перша – Т-лімфоцити запалення /хелпери (CD4+), які на периферії під впливом чужорідного антигену трансформуються в Т-лімфоцити-хелпери гуморального імунітету, або Т-лімфоцити хелпери клітинного імунітету; друга – Т-цитотоксичні лімфоцити (CD8+).

Процес заселення Т-зон лімфоїдних органів і тканин включає взаємодію Т-лімфоцитів з ендотелієм посткапілярних венул і проходження їх через ендотелій у паренхіму органа. Проходження Т-клітин через ендотеліальний бар'єр судин здійснюється за допомогою спеціальних хімічних речовин – інтегринів, що експресовані на лімфоцитах. Інтегрини контактують з речовинами, представленими на ендотелії судин органів і тканин, що призводить до міграції клітин у паренхіму органа. Локалізація Т-лімфоцитів у Т-зонах забезпечується спеціальними речовинами – хемокінами, які виробляються інтердигітальними дендритними клітинами, що знаходяться у Т-зонах лімфоїдної тканини.

Важлива роль у підтриманні імунологічного гомеостазу належить В-клітинам. Розвиток В-лімфоцитів здійснюється у кістковому мозку під впливом клітинного кістковомозкового мікрооточення й гуморальних факторів. Під впливом спеціальних поверхневих адгезивних молекул (CD44 та ін.) посилюється проліферація ранніх пре-В-лімфоцитів і на їх поверхні експресуються рецептори до інтерлейкіну-7 (IL-7). Під впливом IL-7 про-В-лімфоцити проліферують і диференціюють у ранні пре-В-лімфоцити, а потім – у малі пре-В-лімфоцити, на поверхні яких з'являються поверхневі мономерні імуноглобуліни М (IgM). Ці структури є рецепторами В-клітин, які розпізнають антиген. Антигенна специфічність рецепторів генетично детермінована. На наступному етапі розвитку В-лімфоцитів відбувається орієнтація клітин на синтез антитіл певного класу. Одночасно з'являються В-лімфоцити, які експресують поряд з IgM також IgMG або IgA, а потім IgD.

Із експресією на лімфоцитах IgD завершується етап антигеннезалежного визрівання В-клітин. Таким чином, на дозрілих В-лімфоцитах поверхневі Ig-молекули можуть бути представлені класами IgM, IgD і IgA. При цьому всі імуноглобуліни, представлені на поверхні однієї клітини, мають однаковий ідіотип, оскільки кодуються одними й тими ж генами. Експресія молекул ГКГ на В-лімфоцитах спостерігається, починаючи зі стадії про-В-лімфоцитів. Ці антигени присутні на всіх дозрілих В-лімфоцитах.

Розвиток імунних реакцій гуморального й клітинного типу починається з проникнення антигену в організм людини і взаємодії з ним імунокомпетентних клітин. Цей процес завершується елімінацією антигенів, які викликали реакцію, або відторгненням трансплантата.

Антиген може потрапити до організму через різні бар'єрні тканини організму: шкіру, слизові оболонки шлунково-кишкового та уrogenітального трактів, дихальні шляхи та різні органи й тканини. Імунний процес носить генералізований характер, зачіпаючи, незалежно від місця втручання антигенів, усі органи імунітету. Це зумовлено деякими факторами, у тому числі тим, що лімфоїдні клітини постійно циркулюють між усіма лімфоїдними органами і тканинами.

У розвитку імунної реакції, як гуморального, так і клітинного типу, розрізняють 3 етапи:

1. Аферентний.
2. Центральний.
3. Еферентний.

На аферентному етапі відбувається розпізнавання антигенно чужорідного агента (наприклад, патогенних мікроорганізмів) антигенпрезентуючими клітинами (макрофагами, дендритними клітинами, В-лімфоцитами), його поглинання, процесинг антигену і його презентація у спеціальній імуногенній формі. На цьому етапі спостерігається посилення міграції імунокомпетентних клітин у зони концентрації антигенів.

На центральному етапі спостерігаються реакції міжклітинних взаємодій, проліферація й диференціація клонів специфічних Т- і В-лімфоцитів, формування ефекторних клітин і клітин імунної “пам'яті”. У випадку розвитку гуморальної імунної реакції утворюються плазматичні клітини – продуценти антитіл, при розвитку клітинного імунітету – цитотоксичні ефекторні клітини.

На еферентному етапі відбувається реалізація імунної реакції, що проявляється у знищенні чужорідних клітин-мішеней цитотоксичними лімфоцитами й макрофагами або нейтралізації розчинного антигену (наприклад, екзотоксину бактерій), лізису позаклітинних бактерій антитілами.

Основною умовою розвитку імунної реакції є розпізнавання антигену, яке здійснюється як розчинними молекулами, так і молекулами, що вбудовані

у мембрану клітин. До молекул, які беруть участь у розпізнаванні продуктів метаболізму патогенних мікроорганізмів, слід віднести: ЛПС-зв'язуючий протеїн, С-реактивний білок, С1q-компонент комплексу, а також природні та імунні антитіла. Для активних центрів цих молекул на мембранах фагоцитів є спеціальні рецептори, які забезпечують поглинання патогену і подальший його процесинг і презентацію в імуногенній формі.

До клітин, що розпізнають антиген, слід віднести клітини, які мають фагоцитарні властивості, а на поверхні несуть спеціальні молекули, здатні розпізнавати антиген (наприклад, молекули CD14 зв'язують комплекс “бактеріальні ЛПС + ЛПС-зв'язуючий протеїн сироватки”). На нейтрофілах, на Т- і В-лімфоцитах присутні спеціальні рецептори, що здатні після антигенного стимулу перетворювати зазначені клітини на імунні Т- і В-лімфоцити, через які реалізуються імунні ефекти.

Роль антигенпрезентуючих клітин в організмі людини виконують дендритні клітини (лімфоїдні, мієлоїдні та фолікулярні), макрофаги та В-лімфоцити.

Дендритні клітини або макрофаги, що поглинули антиген, мігрують у регіональну лімфоїдну тканину, де розташовуються в Т-залежних зонах і презентують антиген для “розгляду” Т-лімфоцитами. Серед Т-лімфоцитів знаходиться клітина з рецептором, що є комплементарним даному антигену. Циркулюючи наївні Т-лімфоцити, потрапляючи в Т-зони лімфоїдних органів, активно “прилипають” до всіх доступних антигенпрезентуючих клітин та при активній участі інтерлейкіну-1 розпізнають антигенні пептиди, представлені молекулами ГКГ. Упізнавання чужорідних антигенів призводить до активації клітин, проліферації й диференціації. У результаті цього здійснюється формування клону антигенспецифічних Т-лімфоцитів (імунних лімфоцитів), з яких формується популяція Т-лімфоцитів хелперів (які є продуцентами інтерлейкіну-2) та цитотоксичних лімфоцитів. У процесі активації й диференціації на Т-лімфоцитах-хелперах експресуються всі молекули, необхідні для взаємодії з В-клітиною. На цитотоксичних клітинах також експресуються всі молекули і синтезуються всі субстанції, необхідні для атаки клітини-мішені.

У процесі розвитку гуморальної імунної реакції після взаємодії Т-лімфоцитів з В-лімфоцитами останні мігрують до зони фолікулу, де проліферують

і диференціюються у плазматичні клітини. У лімфоїдній тканині формуються центри бластних клітинних формувань: у центрі – центробласти, на периферії – центроцити, а також плазматичні клітини, що продукують антитіла. Частина імунних В-лімфоцитів і плазмоцитів мігрує з цих центрів до лімфоїдної тканини слизових оболонок, де продовжує продукцію антитіл, які потрапляють у слизові секрети.

У випадку формування Т-клітинного імунітету на території Т-зон лімфоїдних органів у результаті міжклітинних взаємодій формуються Т-кліри. Ци-

тологічно ця реакція виражається у трансформації малих лімфоцитів тимусзалежних зон у великі клітини з базофільною цитоплазмою – імунобласти, які трансформуються в малі лімфоцити із цитотоксичними властивостями. Сформовані Т-кліри мігрують у кров, а звідти – до місця локалізації патогену, де вони руйнують клітини-мішені. Паралельно з розвитком ефektorних Т- і В-клітин у Т- і В-зонах лімфоїдної тканини формуються Т- і В-клітини “пам’яті”, які при повторному потрапленні антигену забезпечують формування вторинної імунної відповіді.

14.5.

ЗАКОНОМІРНОСТІ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ

В імунній відповіді розділяють: 1) первинну імунну відповідь (розгортається на первинне надходження антигену в макроорганізм); 2) вторинну імунну відповідь (здійснюється на повторні надходження антигену). Вторинна імунна відповідь характеризується більш ранньою (на 5–7 добу залежно від антигену) та потужнішою (у кілька разів) імунною реакцією. Центральна роль у розвитку вторинної імунної відповіді належить клітинам імунної “пам’яті”. Імунна “пам’ять” зберігається залежно від характеру антигену протягом місяця й може досягати років, а в деяких випадках зберігається все життя (наприклад, після вакцинації проти натуральної віспи).

Клітинами-носіями клітинної ланки імунної “пам’яті” є Т-клітини “пам’яті”, а гуморального імунітету – Т- і В-клітини “пам’яті”, які формуються в процесі розвитку первинної імунної відповіді відповідно з антигенстимульованих попередників цитотоксичних Т-клітин, антиген-стимульованих Т-хелперів і антиген-індукованих В-клітин. Т- і В-клітини “пам’яті” мають морфологію лімфоцитів і здатні зберігатись у лімфоїдних органах упродовж багатьох років.

Динаміка розвитку первинної імунної відповіді як гуморального, так і клітинного типів характеризується трьома періодами: латентним (індуктивним), продуктивним (фаза росту) і фазою зниження.

Латентний період являє собою інтервал між моментом проникнення антигену в макроорганізм і появою в крові антитіл або специфічних цитотоксичних Т-лімфоцитів.

Продуктивний період – характеризується експоненціальним збільшенням кількості антитіл або цитотоксичних Т-лімфоцитів у крові. Фаза зниження – відповідно зниженням антитіл або цитотоксичних Т-лімфоцитів у крові. Залежно від дози і виду антигену, а також від реактивності організму ці періоди мають різну величину.

При розвитку вторинної імунної відповіді латентний період суттєво скорочується (або відсутній) і пролонгована фаза зниження. Продуктивний період характеризується швидким ростом титрів антитіл і швидким накопиченням цитотоксичних клітин (кількість антитіл та цих клітин значно перевищує їх число при первинній імунній відповіді).

14.6.

АНТИТІЛОУТВОРЕННЯ

Здатність організму відповідати на дію антигенів виробленням гуморальних антитіл і комплексом клітинних реакцій, специфічних стосовно певного антигену, називається імунологічною реактивністю. Всі відомі антитіла за хімічною будовою є глобулярними білками – імуноглобулінами.

14.6.1. СТРУКТУРА АНТИТІЛ

Типи й будова імуноглобулінів. Молекули ряду імуноглобулінів складаються із чотирьох поліпептидних ланцюжків – двох важких і двох легких. У кожній парі обидва поліпептиди однакові, але в різних імуногло-

булінах мають різну будову. Усього в імуноглобулінах виявлено два типи легких і п'ять типів важких ланцюжків. Імуноглобуліни розрізняють і позначають по типах важких ланцюжків, оскільки обидва типи легких ланцюжків зустрічаються у всіх імуноглобулінах.

У людини дотепер виявлено п'ять типів антитіл: імуноглобуліни G(γ); імуноглобуліни M(μ); імуноглобуліни A(α); імуноглобуліни D(δ); імуноглобуліни E(ϵ). Для скороченого позначення слово "імуноглобулін" може бути замінене Ig.

Легкі ланцюжки одного типу позначаються буквою K(κ), іншого типу – L(λ). Частина молекул кожного імуноглобуліну містить два поліпептиди K, а інша частина – два поліпептиди L.

Таким чином, IgG в організмі є у двох варіантах: $\kappa_2\gamma_2$ і $\lambda_2\gamma_2$. Два однакові важкі ланцюжки зв'язані один з одним дисульфідними групами. Крім того, кожний важкий ланцюжок несе на собі ще один легкий ланцюжок, прикріплений дисульфідними зв'язками. Легкі ланцюжки між собою не з'єднуються. Поліпептиди імуноглобулінів є відкритими. У силу цього на одному кінці поліпептиду є амінокислота з вільною аміногрупою NH_2 , а на іншому – амінокислота

з вільною карбоксильною групою COOH . У молекулі імуноглобуліну всі поліпептиди строго орієнтовані таким чином, що N-кінцеві частини спрямовані в одну сторону, а C-кінцеві – у протилежну. Легкі ланцюжки зрушені по довжині важких ланцюжків до їх N-кінцевої частини. За рахунок цього N-кінцеві частини легкого й важкого ланцюжків розташовуються поряд. Установлено, що саме тут перебуває функціональний центр антитіла – детермінанта антитіла. Вона саме й утворюється N-кінцевими частинами легкого й важкого ланцюжків.

У молекулах імуноглобуліну є дві такі пари важких і легких ланцюжків і, отже, два функціональних центри. Тому первинні молекули гуморальних антитіл є двовалентними (рис. 14.12). У важких та легких ланцюгах виділяють ділянки, структура яких постійна для кожного типу імуноглобулінів – константні ділянки (C-ділянки). Функціональні центри, які зв'язуються з антигенами і є їхнім дзеркальним відбитком, змінюються в залежності від того, на який антиген було вироблено антитіло і містяться у ділянках, які називаються варіабельними ділянками (V-ділянками).

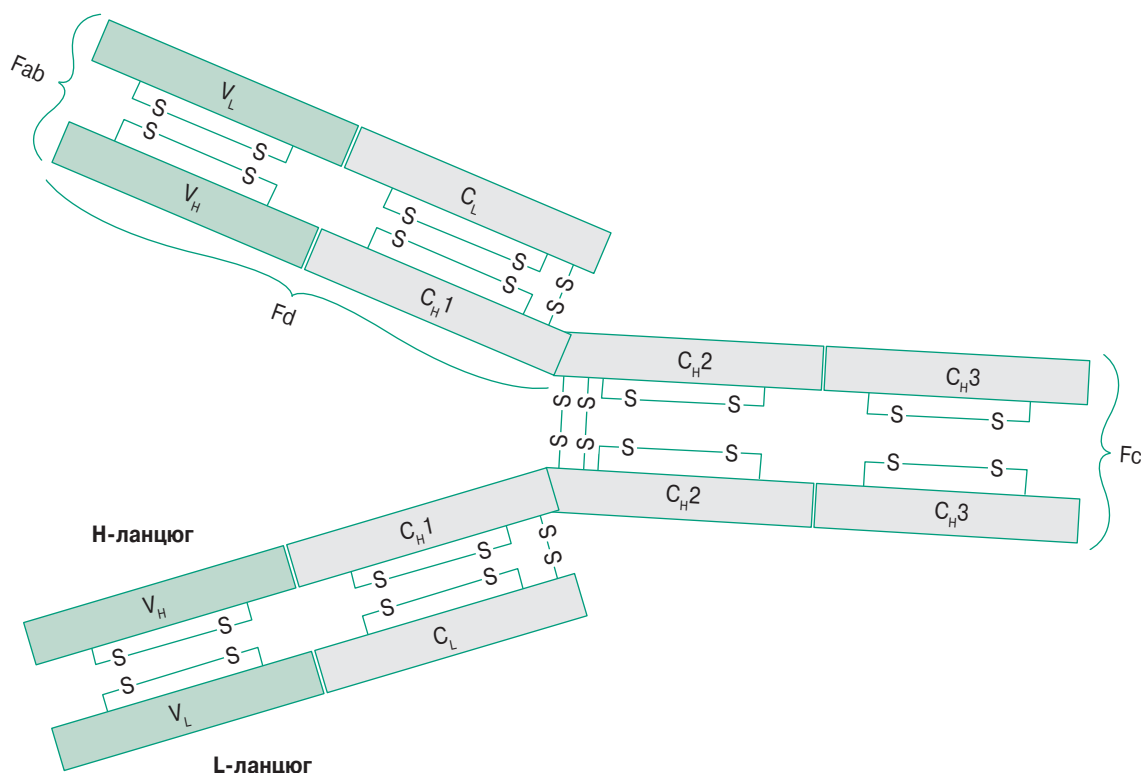


Рис. 14.12. Структура молекули IgG

При обробці імуноглобулінів детергентами, що руйнують дисульфідні зв'язки, але не змінюють структуру амінокислотних залишків, можна розділити молекули антитіл на окремі поліпептиди й виділити їх. В ізольованому вигляді ні важкі, ні легкі поліпептиди не здатні реагувати з антигеном. Це свідчить про те, що для утворення детермінанти антитіла потрібна обов'язково наявність N-кінцевих частин обох поліпептидних ланцюжків – важкого й легкого. При додаванні до суміші раніше ізольованих поліпептидів речовин, що відновлюють дисульфідні зв'язки, відбувається утворення повноцінних молекул імуноглобулінів, що специфічно реагують з антигеном, як і до розщеплення імуноглобуліну.

Специфічність антитіл пов'язана з первинною структурою поліпептидів у молекулі антитіла і, в остаточному підсумку, з послідовністю амінокислот у частині, що зв'язується з антигеном. Обидва N-кінцевих фрагменти, на відміну від Fc, здатні реагувати з антигеном, у зв'язку з чим вони були названі Fab (від *antigen binding* – здатність до з'єднання з антигеном).

Важливо, що Fab-фрагменти розгорнуті стосовно довгої осі молекули за рахунок того, що обидва важких поліпептиди вигнуті й N-кінцеві частини важких поліпептидів, що несуть легкі ланцюжки, відхилені у протилежні сторони.

Цей кут розбіжності фрагментів визначає відстань між антигенними детермінантами, з якими двовалентне антитіло може реагувати одночасно. Якщо частки, що несуть антигенні детермінанти, здатні зближатися так, щоб відстань між ними дорівнювала відстані між кінцями Fab, то молекули антитіла можуть зв'язувати такі частки одна з одною у цілі комплекси агрегованих часток або молекул.

Fc-фрагмент, що не реагує безпосередньо з антигенами, несе на собі ряд детермінант, відповідальних за інші властивості антитіл. На Fc є ділянки поліпептидів, що обумовлюють здатність антитіл сорбуватися на тканинах і зв'язувати комплемент. На ньому також розташовані специфічні антигенні детермінанти важких ланцюжків, проти яких тварини іншого виду виробляють антитіла. Кожний вид важких і легких поліпептидів характеризується певним складом і послідовністю амінокислот. У зв'язку з цим важкі ланцюжки та імуноглобуліни, що з них складаються, відрізняються один від одного за молекулярною вагою, константою седиментації та електрофоретичною рухливістю в полі постійного електричного струму.

14.6.2. АКТИВНІ ЦЕНТРИ АНТИТІЛ. ПОВНІ Й НЕПОВНІ АНТИТІЛА

Для зв'язку між антигеном і антитілом характерні універсальність і специфічність взаємодії. Відомо, що антитіла виробляються проти антигенів різної хімічної природи. Антитіла, що є білками, специфічно реагують із антигенами. Цією здатністю імуноглобуліни володіють завдяки тому, що, будучи білками, можуть взаємодіяти з іншими речовинами на основі багатьох видів хімічних зв'язків, включаючи такий універсальний вид взаємодії, як вандерваальсові сили, а також кулонівські сили й водень-водневі зв'язки.

Утворення комплексу “антиген – антитіло” (АГ–АТ) відбувається тільки за умови, що атоми детермінанти антитіла зможуть наблизитися одночасно впритул до такої ж кількості атомів детермінанти антигену. Отже, для реакції “антиген – антитіло” необхідно, щоб просторова конфігурація N-кінцевих частин легких і важких поліпептидів, що утворюють детермінанту антитіла, була дзеркальним відображенням просторової конфігурації радикалів детермінанти антигену. При цьому на основі вандерваальсових сил антитіла можуть взаємодіяти з антигенами, що не містять ні полярних угруповань із сильним зарядом, ні іонів водню для водень-водневих зв'язків. Потрібно тільки, щоб антигенна детермінанта була асиметричною й мала достатню величину.

Специфічність реакції “антиген – антитіло”. Висока специфічність взаємодії антитіл з антигенами є відмінною рисою імунологічних реакцій. Механізм специфічності реакції “антиген – антитіло” полягає в точній адаптації просторової конфігурації детермінанти антитіла (активного центру) до просторової конфігурації детермінанти антигену (епітопу). Просторова конфігурація поверхневого заряду активного центру антитіл визначається складом і первинною послідовністю амінокислотних залишків в N-кінцевих частинах важких і легких поліпептидів імуноглобуліну. У зв'язку із цим варто очікувати більшу варіабельність амінокислот в N-кінцевих частинах поліпептидів імуноглобулінів, що відрізняються різною специфічністю детермінант. Дійсно, така варіабельність існує. При вивченні послідовності амінокислот у антитіл різної специфічності встановлено, що будова C-кінцевих частин важкого й легкого ланцюжків досить постійна, у той час як в N-кінцевих частинах особливо мінливе розташування близько 100 амінокислот. В антитілах різної протиантигенної специфічності склад амінокислот

та їх послідовність в N-кінцевих ділянках варіюють у молекулах імуноглобуліну того самого типу.

У класичній молекулі імуноглобуліну, наприклад, IgG (рис. 14.6.1.1) детермінантні групи (активні центри) антитіла, що здатні вступати у специфічний зв'язок з детермінантною групою (епітопом) антигену містяться на кінцях варіабельної частини Fab-фрагментів. Якщо обидва активних центри є функціонально активними, тобто здатними до специфічного з'єднання з антигеном, то такі антитіла називають повними; якщо функціонально активним є лише один активний центр – неповними. Для виявлення неповних антитіл існують спеціальні імунологічні реакції (наприклад, реакція Кумбса).

Реакція “антиген – антитіло” екзотермічна. При взаємодії антигену з антитілами вивільняється 7,1 ккал/моль. На частку кулонівських сил при взаємодії групи COO-антигену із позитивним зарядом детермінанти антитіла припадає більше 4,8 ккал/моль. Частка інших сил, у т.ч. вандерваальсових, становить 2,3 ккал/моль.

Ступінь відповідності поліпептидних ланцюжків у детермінанті (активному центрі) антитіл до детермінанти антигену визначає не тільки специфічність реакції “антиген – антитіло”, але й динаміку цієї реакції. Це призводить до того, що антитіла однакової специфічності можуть мати різну спорідненість до антигену. Спорідненість антитіл до антигену називається авідністю антитіл. Авідність антитіл характеризується швидкістю утворення комплексу “антиген – антитіло”, повнотою взаємодії й міцністю комплексу, що утворюється. В основі авідності, так само як і в основі специфічності антитіл, лежить

первинна будова детермінанти (активного центру) антитіла і пов'язаний з нею ступінь адаптації поверхневої конфігурації поліпептидів антитіл до детермінанти (епітопу) антигену, а також вид хімічних зв'язків і питома вага різних хімічних зв'язків, використаних антитілом для взаємодії з антигеном.

Різниця в авідності антитіл пов'язана, імовірно, з невеликими змінами у первинній будові активних центрів антитіл, які не супроводжуються втратою здатності антитіла специфічно реагувати з даним антигеном, але можуть істотно впливати на динаміку цієї взаємодії. Наприклад, сироватка крові одного кролика нейтралізує дозу токсину за 15 хв., а сироватка крові іншого кролика, що містить антитіла такого ж типу, ту ж дозу токсину нейтралізує за 3 год.

14.6.3. КЛАСИФІКАЦІЯ ІМУНОГЛОБУЛІНІВ

Існуючі імуноглобуліни поділяються на 5 класів (табл. 14.1). Розходження у будові й функціях окремих класів імуноглобулінів пов'язані в першу чергу з важкими ланцюжками (рис. 14.13).

Молекулярна вага IgG дорівнює 150 000, константа седиментації 7S. IgG є найпоширенішими імуноглобулінами. Їх концентрація у крові досягає 15 мг/мл (1,5 %). IgG беруть участь у реакціях преципітації, аглютинації, а також у реакціях лізису, оскільки вони зв'язують комплемент, хоча й слабкіше, ніж IgM. Імуноглобуліни G проникають через плаценту і виявляються в жіночому молоці.

Таблиця 14.1. Структура й молекулярна вага різних імуноглобулінів

Характеристика	Клас антитіл				
	IgG	IgM	IgA	IgD	IgE
H-ланцюг	$\gamma_a, \gamma_b, \gamma_c, \gamma_d$	μ_a, μ_b	α_a, α_b	δ	ϵ
L-ланцюг	$\kappa\lambda$	$\kappa\lambda$	$\kappa\lambda$	$\kappa\lambda$	$\kappa\lambda$
Комплекс	$(\kappa\gamma_a)_2$ і т.д.	$(\kappa\mu_a)_{10}$ і т.д.	$(\kappa\alpha_a)_2$ і більше	$(\kappa\delta_a)_2$ $(\lambda\delta_a)_2$	$(\kappa\epsilon_a)_2$ $(\lambda\epsilon_a)_2$
Константа седиментації S 20 w	6.5–7	18–20	7–17	6.2–6.8	7.7
Молекулярна вага	150 000	950 000	108–500 000	?	196 000
Вміст вуглеводів, %	2.9	17.8	7.5	?	10.7
Концентрація у сироватці, мг/100 мл	800–1600	50–190	140–420	3–40	0.01–0.14

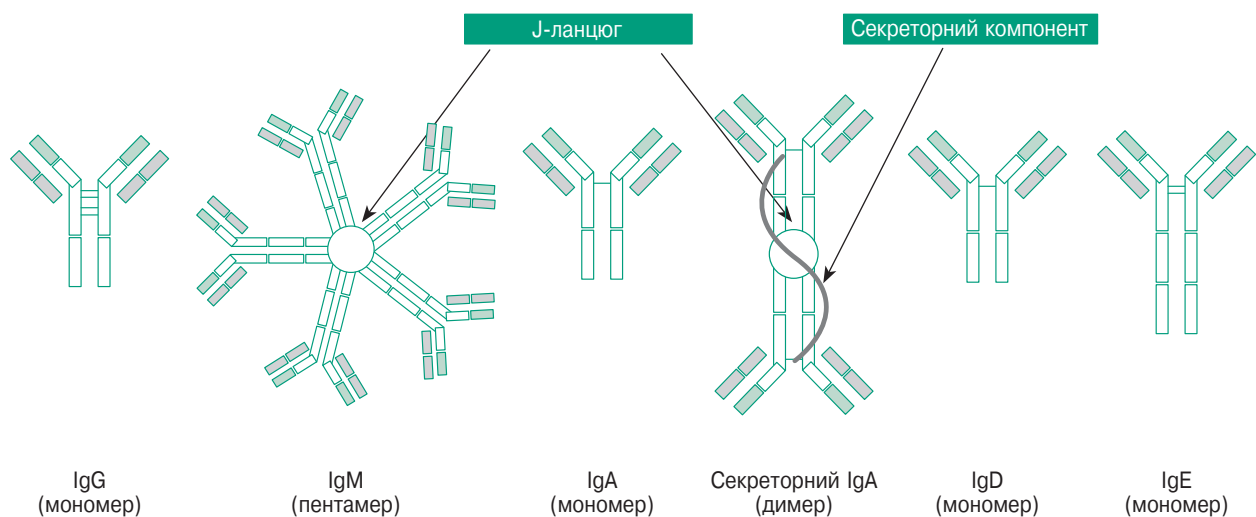


Рис. 14.13. Структура різних класів імуноглобулінів.

Імуноглобуліни М інакше називаються макроглобулінами, оскільки їх молекули є агрегатами з п'яти первинних тетраполіпептидних молекул, що мають таку ж первинну структуру, як і у всіх інших імуноглобулінів. Молекулярна вага IgM дорівнює 900 000–1000 000, константа седиментації – 19 S, вміст їх у крові – до 2 мг/мл. IgM мають найвищу здатність зв'язувати комплемент. Здатність їх до преципітації у 60–100 разів сильніша, ніж IgG. Через більші розміри молекули IgM циркулюють в основному у крові, не проникаючи в тканини і не сорбуючись на клітинах.

Імуноглобуліни А мають значно меншу розбіжність Fab, ніж IgG. Тому антитіла цього класу значно важче преципітують і аглютинують, проте легко сорбуються на клітинах і мають специфічну здатність виділятися клітинами залозистого епітелію молочних, слинних та інших залоз. У зв'язку з цим IgA називають секреторним типом антитіл, хоча й інші антитіла, наприклад IgG, також виявляються у молоці. Молекулярна вага IgA дорівнює 160 000, але молекули звичайно поєднуються по дві, утворюючи укрупнені молекули імуноглобуліну з молекулярною вагою 370 000. Концентрація в крові IgA – 3,9 мг/мл, у молоці на четвертий день лактації – 1 мг/мл.

Молекулярна вага IgD дорівнює 150 000, IgE – 190 000. IgE не преципітують і володіють високим

тканинним афінитетом, сорбуючись на гладеньких клітинах. Ці імуноглобуліни були вперше виявлені на тканинах при бронхіальній астмі й ідентифіковані як реагени. IgD у крові утримуються в концентрації 0,03 мг/мл, IgE – у слідових кількостях.

Будова важких поліпептидів усередині деяких класів імуноглобулінів варіює. У зв'язку з цим у людини розрізняють чотири підкласи IgG і по два підкласи IgM та IgA.

Принципове значення для розуміння імунологічних реакцій має той факт, що, незалежно від різниці в характеристиках імуноглобулінів різних класів, специфічність їх детермінант може бути однаковою, тобто на той самий антиген виробляються антитіла різних класів, завдяки чому досягається імунологічний контроль у всьому організмі: у крові (IgM, IgG), у тканинах (IgE і IgG), у слизі (IgA і IgG). Взаємодія з антигеном може проявлятися по-різному, залежно від особливостей класу антитіл.

14.6.4. АНТИГЕННІ ВЛАСТИВОСТІ ІМУНОГЛОБУЛІНІВ

Антитіла – це імунні білки, які утворюються в організмі людини у відповідь на надходження антигену і мають здатність специфічно взаємодіяти з ним.

У фізико-хімічному відношенні антитіла являють собою гаммаглобуліни (глікопротеїнові молекули). Структура антитіл дозволяє називати їх імуноглобулінами.

Імуноглобуліни в організмі людини представлені найрізноманітнішими за структурою, специфічністю й функціями макромолекулами. Фізичні, антигенні й функціональні відмінності між константними зонами важких ланцюгів обумовлюють у всіх ссавців та людини 5 класів імуноглобулінів: IgG, IgM, IgA, IgD та IgE.

Детальне вивчення антигенної структури імуноглобулінів довело, що окремі класи та підкласи антитіл несуть характерні тільки для даного класу або підкласу антигенні детермінанти, що отримали назву ізотипових детермінант. Наявність ізотипових детермінант дозволяє імунологічно розрізняти класи та підкласи імуноглобулінів. Ізотипові детермінанти у всіх представників одного біологічного виду (наприклад, у всіх людей) однакові.

Ідіотипи – це набір антигенних детермінант активних центрів молекул антитіл. На ідіотипи в організмі утворюються антиідіотипові антитіла, які є дзеркальним відбитком детермінантних груп антигену, що індукував цю імунну реакцію. На ідіотипи антиідіотипових антитіл утворюються антитіла другого порядку і т.д. Із часом цей процес затухає (сіткова теорія Йерне).

Можна одержати антитіла, що розпізнають ізотипові та алотипові варіанти; крім того, можна одержати антисироватку, специфічну до конкретного антитіла і здатну відрізнити одне моноклональне антитіло від іншого, незалежно від їх ізотипів і алотипів. Така антисироватка визначає індивідуальні особливості, характерні для даного антитіла, які у сукупності називаються ідіотипом. Ідіотипові детермінанти локалізовані у варіабельній області антитіла й асоційовані з гіперваріабельними ділянками активних центрів антитіл.

Антиідіотипові імуноглобуліни здатні реагувати тільки з одним певним антитілом, вони розпізнають окремі (*private*) ідіотипи, що підтверджує наявність у кожного антитіла унікальної структури. Часто молекули антитіл зі схожими амінокислотними послідовностями додатково мають той самий ідіотип, і тоді говоримо про “загальні” (*public*) або “перехреснореагуючі ідіотипи”.

Окрім ізотипових детермінант, імуноглобулінові молекули несуть алотипові детермінанти. Алотипові маркери (антигенні детермінанти) дозволяють імуноглобуліни однієї людини (наприклад, IgG) відрізнити від імуноглобулінів IgG іншої людини. Було

доведено, що алотипові маркери (алодетермінанти) розташовані в С-зоні L- та H-ланцюгів.

Імуноглобулінові молекули також дуже різноманітні за будовою їх антигензв'язуючої зони (так званого V-регіону), яка визначає специфічність антитіла. Різноманітність антитіл за специфічністю перевищує 10^8 . Антитіла кожного класу відрізняються за кількома специфічними показниками, але в першу чергу – за ідіотипами. В організмі людини зустрічаються ідіотип-ідентичні імуноглобуліни як серед окремого класу або підкласу імуноглобулінів, так і серед різних класів.

14.6.5. МЕХАНІЗМ ВЗАЄМОДІЇ АНТИТІЛ З АНТИГЕНОМ

Захисна роль антитіл як факторів гуморально-го імунітету зумовлена їх антигенрозпізнавальною і антигензв'язуючою активністю і низкою ефекторних функцій: здатністю активувати систему комплементу, взаємодіяти з різними клітинами, підсилювати фагоцитоз. Ефекторні функції антитіл реалізуються, як правило, після їх з'єднання з антигеном, слідом за яким відбувається видалення чужорідного агента з організму. При інфекціях поява у крові хворого антитіл проти збудника інфекції свідчить про опір організму даній інфекції, а рівень антитіл служить мірою напруженості імунітету.

Реакція “антиген – антитіло” супроводжується звільненням певної кількості енергії. Зниження енергетичного рівня в комплексі “антиген – антитіло” (по відношенню до суми рівнів у молекулах до взаємодії) достатнє для досягнення стабільності у звичайних умовах і в той же час не занадто велике, щоб не можна було викликати дисоціацію комплексу “антиген – антитіло” за певних умов. Оскільки дисоціація полярних груп, утворення водень-водневих зв'язків і величина зарядів у детермінантах антигенів і антитіл залежать у водних розчинах від змісту електролітів і концентрації іонів водню, утворення комплексів “антиген – антитіло” відбувається тільки при певних значеннях рН. У вкрай кислому або лужному середовищі комплекс дисоціює.

Одновалентні гаптени (з однією антигенною детермінантою) утворюють із антитілами розчинні комплекси. Двовалентні гаптени й антигени з великою кількістю антигенних детермінант можуть за допомогою антитіл поєднуватися у великі агрегати. Оскільки нейтралізація зарядів у комплексі “антиген – антитіло” призводить до втрати близько 20 молекул гідратаційної води на одній детермінанті, такі

агрегати випадають в осад. Утворення нерозчинного комплексу “антиген – антитіло” (з розчинним антигеном) називають реакцією преципітації. Утворення дрібнодисперсного нерозчинного комплексу “антиген – антитіло”, що залишається у зваженому стані, називають реакцією флокуляції. У надлишку розчинного полівалентного антигену ні преципітації, ні флокуляції не відбувається, оскільки обидві валентності антитіл нейтралізуються детермінантами однієї молекули антигену. Такий комплекс зберігає розчинність. З аналогічних причин антитіла деяких тварин, наприклад коня, утворюють розчинні комплекси (при надлишку антитіл). Таким чином, реакція преципітації й флокуляції відбувається тільки при оптимальних концентраціях антигенів і антитіл.

Якщо антитіла реагують із антигенними детермінантами, розташованими на великих зважених частках, таких як клітини бактерій або еритроцитів, то за допомогою двовалентних антитіл відбувається склеювання часток. Така реакція називається реакцією аглютинації.

За імунологічними феноменами, які відтворюються антитілами, розрізняють преципітини, аглютиніни й флокулюючі антитіла. Варто мати на увазі, що ті самі IgG, IgM можуть брати участь у реакції преципітації, аглютинації й інших імунологічних реакціях.

Особливе місце серед імунних реакцій належить реакції лізису. Взаємодія антитіл із тваринними або мікробними клітинами в присутності свіжої крові приводить до лізису клітин. Імунне розчинення клітинних оболонок відбувається завдяки наявності у крові й рідинах організму системи комплементу. Ця система являє собою сукупність різних речовин, які називаються компонентами комплементу і здатні активізуватися з утворенням, у заключній стадії каскадної активації, мембраноатакуючого комплексу.

Особлива роль належить комплементу в розвитку механізмів ушкодження тканин при утворенні в них комплексів АГ–АТ. Наприклад, некроз тканин при введенні у тканину сенсibilізованого організму антигену (феномен Артюса) значною мірою залежить від активації комплементу.

14.6.6. КООПЕРАЦІЯ КЛІТИН ІМУННОЇ СИСТЕМИ ПРИ АНТИТІЛОУТВОРЕННІ

Антитіла синтезуються в організмі різними клонами плазматичних клітин. Утворення антитіл є результатом міжклітинної взаємодії, що виникає під впливом антигенного стимулу. У клітинній кооперації беруть

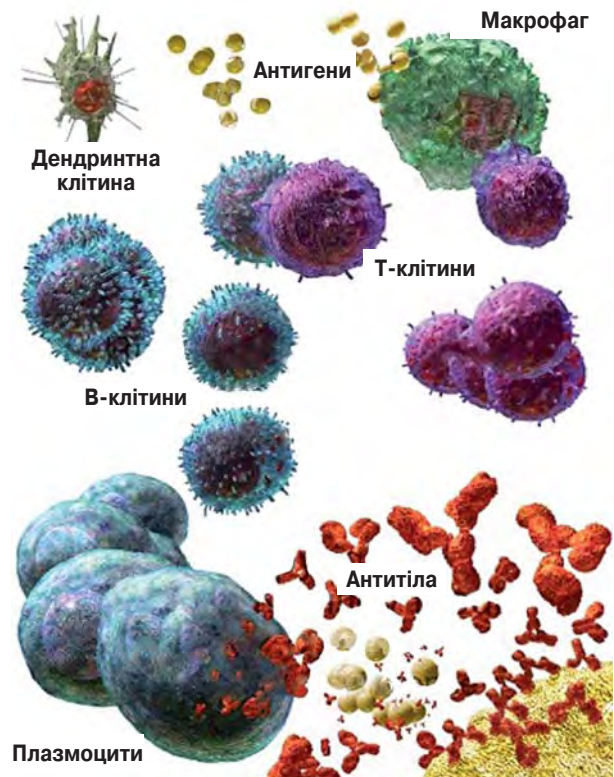


Рис. 14.14. Клітини, що кооперуються під час імунної відповіді

участь три типи клітин: макрофаги (А-клітини), лімфоцити тимусного походження (Т-лімфоцити) і лімфоцити кістковомозкового походження (В-лімфоцити) – рис. 14.14. Т- і В-лімфоцити мають на своїй поверхні генетично детерміновані рецептори для антигенів найрізноманітнішої специфічності. Таким чином, розпізнавання антигену зводиться до відбору (селекції) клонів Т- і В-лімфоцитів, що несуть рецептори даної специфічності.

Імунна відповідь здійснюється за наступною схемою. Антиген, потрапляючи в організм, поглинається макрофагами і переробляється ними в імуногенну форму, яка транспортується на поверхню макрофага (або іншої антигенпрезентуючої клітини, наприклад, дендритної) і розпізнається імуноглобуліноподібними рецепторами Т-лімфоцитів-хелперів, специфічними до даного антигену. Молекули антигену, об'єднані з імуноглобуліновими рецепторами, відриваються від Т-лімфоцитів і приєднуються до макрофагів через Fc-рецептори імуноглобулінів. На макрофагах утворюється таким чином “обойма” антигенних молекул, що розпізнається специфічними рецепторами В-лімфоцитів.

Тільки такий масований сигнал може викликати проліферацію і диференціацію В-лімфоцита (попередника) у клон плазматичних клітин. Отже, Т- і В-лімфоцити розпізнають різні детермінанти на одній молекулі антигену. Клітинна кооперація можлива лише при наявності подвійного розпізнавання. Феномен подвійного розпізнавання полягає в тому, що Т- і В-лімфоцити розпізнають чужорідну антигенну детермінанту тільки у комплексі з продуктами генів основного комплексу гістосумісності свого організму. Відомо, що клітинної кооперації між алогенними клітинами не відбувається. Імовірно, асоціація антигенної детермінанти зі своїми поверхневими структурами здійснюється на поверхні макрофагів у процесі переробки антигену в імуногенну форму, а також на поверхні лімфоцитів.

14.6.7. ТЕОРІЇ ІМУНІТЕТУ (РІЗНОМАНІТНОСТІ АНТИТІЛ)

Теорії імунологічної реактивності стосуються головним чином того етапу, на якому формується здатність виробляти антитіла проти величезної кількості різноманітних антигенів, крім антигенів свого організму. Іншими словами, потрібно пояснити явище імунологічної толерантності й одночасну здатність синтезувати антитіла різної специфічності, включаючи антитіла проти штучних антигенів, що ніколи не зустрічалися в природі раніше. Усі теорії імунологічної реактивності діляться на дві групи: інструктивні й селективні, залежно від того, яку роль у механізмі синтезу антитіл вони відводять антигену.

Інструктивні теорії ґрунтуються на припущенні, що синтез антитіл відбувається за прямої участі молекул антигену.

Ландштейнер (1937), а потім Полінг (1940) і Гауровітц (1953) запропонували **теорію прямої матриці**. Відповідно до цієї теорії поліпептиди імуноглобулінів у момент закінчення їх синтезу набувають третинну конфігурацію під впливом розташованої в цій же клітині детермінанти антигену. За цією теорією, будь-який імуноцит може виробляти будь-які антитіла, оскільки специфічність антитіл визначається антигеном, що потрапляє у клітину. Однак після встановлення механізму синтезу білка було з'ясовано, що в умовах гомеостазу в організмі конфігурація поліпептидних ланцюжків у білках визначається первинною послідовністю амінокислотних залишків у поліпептиді, яка детермінована генетичним кодом. У прямих дослідках з антитілами було показано, що набуття поліпептидами імуноглобулінів просторової конфі-

гурації, що забезпечує високу специфічність імунологічної реакції з даним антигеном, відбувається під час відсутності антигену, але визначається послідовністю амінокислот в N-кінцевих частинах поліпептидів антитіл. Доведено, що кожний імуноцит здатний виробляти тільки один тип антитіл.

Бернет і Феннер (1949) запропонували інструктивну теорію непрямої матриці. Відповідно до цієї теорії, антиген здатний втручатися в генетичний апарат клітини, приводячи до утворення матриць, що забезпечують синтез придбаних, тобто адоптивних, ферментів, які, у свою чергу, визначають синтез специфічних антитіл проти даного антигену.

Головним запереченням проти обох варіантів інструктивної теорії є те, що синтез імуноглобулінів може здійснюватися тільки на нуклеїнових кислотах, а синтез нуклеїнових кислот можливий тільки на матрицях з нуклеїнових кислот, але не на білку чи інших антигенах. Бернет і Феннер (1949) припустили, що всі потенційні антигени свого організму несуть особливу мітку, за якою їх приймають за "своїх". Виявилося, однак, що насправді подібної мітки не існує. Крім того, ця теорія не в змозі пояснити, яким чином формується імунологічна толерантність.

Група селективних теорій, тобто теорій відбору, припускає, що організм ще до зустрічі з антигеном має у своєму розпорядженні можливість синтезувати антитіла проти даного антигену. Роль антигену зводиться лише до активації процесу синтезу специфічних антитіл.

До селективних теорій належить найстаріша теорія синтезу антитіл – теорія бічних ланцюгів Ерліха. На рівні науки того часу Ерліх уявляв мембрани клітин як сукупність величезної кількості хімічних радикалів. Ці радикали, на його думку, є потенційними антитілами. Будь-яка речовина, введена в організм, зустрічає серед маси радикалів або бічних ланцюгів на поверхні клітин таку, з якою зможе вступити в реакцію. Відчуваючи нестачу зв'язаного радикалу, клітини починають синтезувати подібні бічні ланцюги у збільшеній кількості. Ці бічні ланцюги і є антитілами, що специфічно реагують із антигеном. Таким чином, теорія Ерліха, на відміну від інструктивних теорій, виходить із передумання бічних ланцюгів – антитіл до зустрічі з антигеном.

У 1955 р. Йерне повернувся до теорії Ерліха і створив свою **теорію відбору**. Володіючи, на відміну від Ерліха, відомостями про імуноглобуліни, Йерне припустив, що кожний імуноцит завжди виробляє у невеликих кількостях антитіла найрізноманітнішої специфічності. На його думку, із цих слідових кількостей різноманітних антитіл склада-

ються так звані нормальні імуноглобуліни, що виявляються зазвичай у крові. Антиген реагує з відповідним йому антитілом на поверхні клітини, яка виробляє ці антитіла, що приводить до активації клітини й продукції антитіл. Антиген, таким чином, є тільки фактором селекції клітин, що стимулює їх діяльність. Йерне не пояснював, за рахунок чого організм здійснює набір антитіл проти найрізноманітніших антигенів.

Надалі Бернет (1959, 1964) створив **клонально-селекційну теорію**. Клональною ця теорія називається тому, що всі імуноцити, як доведено, належать до певних клонів клітин, здатних до вироблення антитіл проти певної антигенної детермінанти. Клони виникають шляхом проліферації однієї вихідної клітини. Ефект, що сприймається нами як здатність організму виробляти антитіла проти будь-якого антигену, насправді може досягатися вже при наявності 10^4 імуноцитів різної специфічності. В організмі людини є 10^{12} лімфоїдних клітин.

Вироблення антитіл проти величезної кількості різноманітних антигенів пояснюється тим, що імунологічно компетентна тканина являє собою сукупність мутантів, які відрізняються один від одного за будовою цистронів ДНК, що кодує поліпептиди імуноглобулінів.

Теоретично існує дві можливості придбання імуноцитами різних варіантів генів, що забезпечують розмаїтість детермінант антитіл. Відповідно до першої, при закладці імунологічно компетентної тканини вихідні ембріональні клітини володіють гіпермутабельністю, причому мутації відбуваються тільки в генах, що кодують імуноглобуліни. Утворюються стовбурові імунокомпетентні клітини, але зі злегка зміненими варіантами генів імуноглобулінів, що забезпечує розходження у специфічності антитіл, а вся сума утворених імунокомпетентних клітин обумовлює можливість вироблення антитіл проти величезної кількості різноманітних антигенів.

Інша можливість полягає в тому, що у зиготі серед 10^6 генів знаходиться близько 10^3 генів, які представляють варіанти одного гена, що кодує імуноглобулін. Тоді поява клонів різної специфічності зводиться до дерепресії одного з варіантів імуноглобуліну, що є у кожній клітині, в ембріональному періоді при закладці імунокомпетентної тканини. І в цьому випадку кількість клонів з різною специфічністю достатня для забезпечення вироблення антитіл проти великої кількості антигенів.

Останнім часом теорія Бернета допускає, що в імуноцитів дорослого організму в умовах імунізації зберігається тенденція до гіпермутабельності генів, що кодують імуноглобуліни, у ділянках генів, відповідальних за будову детермінанти антитіла. Антиген не впливає на нуклеїнові кислоти, але викликає розмноження клону, при якому включається механізм спонтанних мутацій, і це призводить до народження імуноцитів, що несуть варіанти активних центрів антитіл проти даного антигену. Серед них з'являються й такі, що адаптовані до детермінант антигену щонайкраще. Надалі більш адаптовані імуноцити сильніше стимулюються антигеном і одержують переваги над іншими клітинами клону.

Відразу ж після закладки стовбурових імунокомпетентних клітин в ембріональному періоді імунокомпетентна тканина ще перебуває у стані незрілості, і зустріч імунокомпетентної клітини з антигеном, проти якого вона могла б виробляти антитіла, закінчується загибеллю цієї клітини та втратою здатності виробляти антитіла проти цього антигену в даному організмі. Таким чином, імунологічна толерантність до потенційних антигенів власного організму формується завдяки відбору тільки тих імуноцитів, що здатні до вироблення антитіл на будь-які інші антигени. Надалі, після завершення періоду формування імунологічної толерантності, імунологічно компетентна тканина стає функціонально зрілою, і зустріч з антигеном завершується не загибеллю клону, а розмноженням і продукцією антитіл з можливою подальшою адаптацією до антигену в результаті триваючих мутацій клону і триваючої селекції імуноцитів.

Клонально-селекційна теорія Бернета краще, ніж інші теорії, пояснює накопичений до теперішнього часу фактичний матеріал про імунологічну реактивність, хоча й не позбавлена низки протиріч. Уразливим місцем клонально-селекційної теорії Бернета є постулат про те, що джерелом виникаючих в організмі імунокомпетентних клітин є часті випадкові мутації.

Сциллард запропонував свій варіант селекційної теорії, названий гіпотезою "репресії – дерепресії". Відповідно до цієї гіпотези, у зрілому імуноциті міститься в репресованому вигляді весь набір генів, що кодують усі можливі антитіла. Антиген викликає дерепресію тільки того гена, що несе інформацію про імуноглобулін проти даного антигену. Таким чином, за гіпотезою Сцилларда, селективна дія антигену здійснюється на рівні генному імуноцита.

Моноцити й макрофаги – дуже ефективні цитотоксичні ефектори в системі імунного захисту. Вони присутні у селезінці, лімфатичних вузлах, легених альвеолах. Купферовські клітини – це спеціалізовані макрофаги печінки.

Макрофаги беруть участь у запуску імунної відповіді як антигенпрезентуючі клітини. Вони мають широкий спектр регуляторних, тумороцидних і бактерицидних властивостей. Вироблення цитокінів, таких як інтерлейкін-1 (ІЛ-1), важливе для активації лімфоцитів і генерації лихоманки. Макрофаги також продукують фактор некрозу пухлин, що має цілу низку цитотоксичних і регуляторних властивостей. Активація самих макрофагів відбувається вдруге у відповідь на фагоцитоз ними бактеріальних продуктів, таких як ендотоксини й опсоніфіковані імуноглобулінами об'єкти-мішені.

Натуральні (природні) кілери (NK) є великими лімфоцитами із зернистою цитоплазмою, здатними знищувати певні пухлинні клітини без залучення до цього імунологічної пам'яті. Механізм лізису, викликаного NK, до кінця не ясний, але відомо, що для його реалізації необхідний контакт між клітинами й участь цитотоксинів.

Цитотоксичні Т-лімфоцити є єдиними ефекторами із властивою їм імунологічною специфічністю за рахунок наявності в них антигенспецифічних рецепторів. Ці цитотоксичні клітини викликають ультраструктурні ушкодження цитолемою клітин-мішеней. Їхній клон може збільшуватися у присутності інтерлейкіну-2. Т-супресори можуть диференціюватися в організмі при наявності пухлинних антигенів. Ці лімфоцити контролюють вираженість імунних реакцій. Активність Т-супресорів, у свою чергу, контролюється контрагсупресорними Т-лімфоцитами. Циклофосфамід, циметидин і індометацин служать препаратами, які використовуються для пригнічення імунної супресії й посилення протипухлинних імунних реакцій.

Захисна дія клітинних імунних реакцій проявляється у цитотоксичній дії імунокомпетентних клітин на клітини-мішені (кілінг клітин, інфікованих вірусами, чужорідних, пухлинних клітин або клітин трансплантата, який відторгається), а також у внутрішньоклітинному перетравлюванні бактерій.

У цитотоксичному руйнуванні клітин-мішеней беруть участь Т-кілери, NK-клітини, макрофаги

(К-клітини), які використовують для цього певні механізми. Специфічні Т-кілери здатні лізувати клітини-мішені шляхом прямої цитотоксичної дії. Т-кілери після розпізнавання чужорідних антигенних детермінант на поверхні клітини вступають у щільну контактну взаємодію з нею за допомогою спеціальних речовин, які отримали назву *інтегрини* й *адгезини*. У місці контактної взаємодії Т-кілери продукують через механізм екзоцитозу специфічні речовини ферментативної природи – перфорини і фрагментини.

Перфорин – це особливий білок, який у розчинній формі знаходиться в гранулах. Після вивільнення з гранул він полімеризується на мембрані клітини-мішені з утворенням циліндричних пор діаметром 5–20 nm, через які відбувається гіпергідратація клітини з подальшою загибеллю. Через утворені пори в клітину-мішень також надходять фрагментини (гранзими, серинові протеази), які індукують фрагментацію ДНК клітини, що призводить до загибелі клітини. При цьому лімфоцит залишається неушкодженим і здатним до подальшої цитотоксичної дії.

NK-клітини становлять близько 10 % циркулюючих лімфоцитів, яким притаманна висока цитотоксичність. Ці клітини забезпечують першу лінію захисту організму від вірусної інфекції, беруть участь у протипухлинному і трансплантаційному імунітеті. NK не мають антигенспецифічних рецепторів, розпізнавання чужорідних клітин не пов'язане з обов'язковим представленням антигенних пептидів молекулами ГКГ та з їх проліферацією/диференціацією. NK-клітини не формують клітин "імунної пам'яті", їх активність посилюється під впливом інтерлейкінів ІЛ-2, ІЛ-12, ІЛ-15 та інших. NK-клітини без попередньої сенсibiliзації мають здатність надавати пряму цитотоксичну дію, як і Т-кілери. К-клітини здійснюють лізис клітин-мішеней шляхом реакції антитілозалежної клітинної цитотоксичності.

В реакціях цитотоксичності беруть участь також макрофаги, моноцити, нейтрофіли та еозинофіли. Наприклад, нейтрофіли надають свою цитотоксичну дію на клітини-мішені в результаті екзопродукції літичних ензимів та перфоринів, макрофаги – літичних ензимів, NK-клітини – перфоринів, фрагментинів та ін.

Існують факти, які вказують на те, що саме лімфоцитам належить головна роль у регуляції клітинного росту не тільки імунних, але й будь-яких інших типів клітин в організмі. Існують механізми саморегуляції імунної відповіді, поступового зменшення продукції клітинних і гуморальних факторів імунітету після закінчення дії антигена-індуктора. Крім того, відомо ще декілька механізмів регуляції імунної відповіді в організмі.

Нейроендокринна регуляція імунної відповіді. Імунна відповідь організму – процес високо специфічний, однак його інтенсивність неспецифічно регулюється нейрогуморальними впливами. У цілісному організмі робота імунної системи коригується мозком. До структур мозку, що модулюють інтенсивність імунної відповіді, відносять такі зони, як заднє гіпоталамічне поле, переднє гіпоталамічне поле, гіпокамп, ретикулярну формацію середнього мозку, ядра шва, мигдалини.

Вегетативна нервова система, її симпатичний і парасимпатичний відділи можуть брати участь у реалізації центрально обумовлених змін інтенсивності імунних реакцій. Ця передача, очевидно, може здійснюватися через нейромедіатори, які сприймаються рецепторами, розташованими на лімфоїдних клітинах, і через систему вторинних передавачів циклічних нуклеотидів – змінюють метаболізм і функціональну активність лімфоцитів.

Центральна модуляція функцій імунної системи може здійснюватися і через ендокринну систему, тобто за допомогою центрально обумовлених змін рівня різних гормонів у крові. Гормональні, нервові й нервово-пептидні шляхи відносять до основних способів передачі модулюючих сигналів від головного мозку до імунної системи. Нервова й гуморальна регуляція здійснюється за допомогою нейромедіаторів, нейропептидів і гормонів.

Відомо, що як строма, так і паренхіма лімфоїдних органів забезпечена нервами симпатичної й парасимпатичної системи. Нейромедіатори і нейропептиди досягають органів імунної системи за допомогою аксоплазматичного транспорту, тобто за аксонами симпатичних і парасимпатичних нервів.

Гормони ж виділяються ендокринними залозами безпосередньо в кров і доставляються до органів імунної системи. Дія гормонів, нейромедіаторів і пептидів безпосередньо на клітини відбувається

при їх зв'язуванні з рецепторами клітини на мембрані, у цитоплазмі або ядрі.

Існують дві основні клітинні регуляторні системи. Одна з них контролюється стероїдними й тиреоїдними гормонами. Вільні молекули цих гормонів дифундують у клітини і зв'язуються із цитоплазматичними рецепторами. Потім гормонорецепторний комплекс зв'язується з певними ділянками хроматину і впливає на синтез мРНК і певних білків.

На відміну від переважно ядерних ефектів стероїдних гормонів, пептидні гормони і нейромедіатори взаємодіють із рецепторами, розташованими на мембрані, та регулюючими ферментативними системами мембрани й цитоплазми. Це веде до зміни проникності мембрани для іонів кальцію. Вони надходять усередину, утворюють комплекс із білком кальмодуліном і активують АЦ (аденілатциклазу) і ГЦ (гуанілатциклазу). Це одні з найважливіших мембранних ферментів, які каталізують утворення цАМФ (аденозинмонофосфату) і цГМФ (гуанозинмонофосфату), які, у свою чергу, запускають ланцюг ферментативних реакцій, що впливають на функціональну активність клітини. Активацію системи цАМФ пов'язують із пригніченням функцій лімфоїдних клітин, а активацію системи цГМФ – зі стимуляцією їх функцій.

Нейроімунна взаємодія. В останнє десятиліття виявлено конкретні медіатори, за допомогою яких реалізується взаємозв'язок між імунокомпетентними і нервовими клітинами. Відкриття імуномодулюючих властивостей нейропептидів дозволило істотно доповнити дані про механізми передачі сигналів від нервової системи до імунної. На імунокомпетентних клітинах виявлені рецептори до багатьох відомих нейропептидів, що підтверджує їх участь у реалізації еферентної ланки нейроімунної взаємодії.

Симпатичний відділ вегетативної нервової системи і регуляція імунної відповіді. Вироблення зазначених біологічно активних речовин має на меті можливість їх впливу на розташовані поруч імунокомпетентні клітини, зокрема ті з них, на мембрані яких експресовані адренорецептори. Отже, можливе регулювання проліферації й диференціації цих клітин принципово подібне до відповідних ефектів катехоламінів, які виробляються симпатичними нервовими закінченнями.

З'явилися також повідомлення, що імунокомпетентні клітини також здатні синтезувати нейроактивні речовини, у тому числі катехоламіни. Отже,

логічно виділити наступні ланки, що включаються в лімфоїдних органах після антигенного впливу: нервові закінчення із вищої нервової системи, апудоцити і власне імунокомпетентні клітини.

Відомо, що ацетилхолін має здатність як стимулювати, так і пригнічувати проліферацію лімфоцитів. Відомо також, що зазначені гуморальні фактори впливають на проліферацію й диференціацію клітин В-ланки імунітету. Вони сприяють утворенню зрілих В-лімфоцитів із пре-В-елементів і тим самим можуть стимулювати гуморальну імунну відповідь. Є відомості, що гамма-інтерферон може стимулювати диференціацію В-лімфоцитів на пізніх етапах і виконувати функції фактора некрозу пухлини.

Велика роль належить нейропептидам у регуляції імунної відповіді. Здатність самих імунокомпетентних клітин продукувати нейропептиди створює імовірність їх участі у міжклітинних кооперативних процесах. За аналогією з даними про вплив гормонів і нейромедіаторів можна припустити, що нейропептиди впливають на імунні клітини через специфічні рецептори за допомогою циклічних нуклеотидів.

Гормональна регуляція. Доведена регуляція імунної відповіді адренкортикотропним гормоном. АКТГ впливає на функцію, принаймні, трьох типів імунокомпетентних клітин: Т-, В-лімфоцитів і макрофагів. АКТГ підсилює ріст і диференціювання В-клітин.

Регуляція імунної відповіді тиротропіном. Найбільш повно досліджений його вплив на розвиток гуморального імунітету. У фізіологічних концентраціях цей гормон підсилює антитілопродукцію до тимусзалежного антигену.

Регуляція імунної відповіді соматотропіном. При розвитку Т-клітинного імунодефіциту СТГ (соматотропний гормон) стимулює проліферацію й диференціацію Т-клітин-ефекторів. Посилення генерації цитотоксичних Т-клітин під впливом СТГ також спостерігається після попередньої обробки їх інсуліном. У тимусі виявлено нейроендокринний пептидний гормон нейрофізін, біологічна активність якого подібна окситоцину.

Глюкокортикоїди здатні активувати не тільки викликану присутністю антигену, але й спонтанну продукцію імуноглобулінів у клітинних культурах, причому цей ефект проявляється в широкому діапазоні концентрацій гормонів.

Статеві гормони здатні також впливати на імунологічні функції. Ця дія реалізується через специфічні рецептори, існування яких у лімфоїдних клітинах підтверджене прямими радіохімічними методами. Фармакологічні дози естрогенів і андрогенів викликають зниження маси тимусу, активності імунокомпетентних клітин, пригнічують прояв гуморальних і клітинних імунних реакцій.

Гормони щитоподібної залози тироксин і трийодтиронін при екзогенному введенні істотно змінюють функціональну активність імунної системи й окремих популяцій імунокомпетентних клітин. Їх дія реалізується через цитоплазматичні і ядерні рецептори. Введення в організм паратгормону приводить до зниження проліферативної активності тимоцитів.

Інсулін має виражені стимулюючі властивості при введенні тваринам з порушеннями імунної відповіді. Важливо зазначити, що інсулін при екзогенному багаторазовому застосуванні виступає як антиген, викликаючи виражену гуморальну відповідь, що створює додаткову проблему в оцінці механізмів їхнього впливу на імунну систему.

Виявлено істотний імуностимулюючий вплив гормону епіфіза мелатоніну. Він стимулює утворення антитілоутворюючих клітин. Введення гормону в організм повністю відновлює порушення імунних реакцій, що спостерігаються після блокади функцій епіфіза.

Гормони гіпофіза являють собою групу сполук пептидної природи, надзвичайно різноманітну за біологічними властивостями. Ці гормони здатні змінювати активність метаболізму і функції різних клітин, у тому числі клітин імунної системи, впливаючи не тільки через гормони відповідних периферійних ендокринних залоз, але й безпосередньо на імунні клітини.

14.9.

КЛІТИНИ ІМУННОЇ ПАМ'ЯТІ І ВТОРИННА ІМУННА ВІДПОВІДЬ

Вторинна імунна відповідь виникає при повторному контакті антигену з імунокомпетентними клітинами імунної системи людини і характеризується швидкою та ефективною продукцією антитіл. Інтенсивність відповіді, яка здійснюється популяцією

первинно активованих В-лімфоцитів, зростає головним чином за рахунок збільшення клітин, здатних сприймати антигенний стимул. Частина нащадків антигенреактивних лімфоцитів після усунення інфекції перетворюються в клітини пам'яті, що не

діляться, а інші стають ефекторними клітинами клітинного імунітету. Клітинам пам'яті потрібно менше часу для того, щоб активуватися при повторній зустрічі з антигеном, що відповідно вкорочує інтервал, необхідний для виникнення вторинної відповіді.

В-клітини імунологічної пам'яті якісно відрізняються від неактивованих В-лімфоцитів не тільки тим, що починають продукувати IgG-антитіла раніше, але вони звичайно мають і більше високоафінних антигенних рецепторів завдяки селекції в ході первинної відповіді.

Т-клітини пам'яті навряд чи мають рецептори підвищеної афінності порівняно з непримірова-

ними Т-клітинами. Однак Т-клітини імунологічної пам'яті здатні реагувати на нижчі дози антигену, і це дозволяє припускати, що їх рецепторний комплекс у цілому (включаючи молекули адгезії) функціонує ефективніше.

Таким чином, імунологічна пам'ять визначається не тільки накопиченням популяцій однакових за властивостями клітин; змінюються також властивості індивідуальних клітин, про що свідчать зміни в експресії молекул клітинної поверхні й цитокінів. Профілактика так званих керованих інфекційних захворювань за допомогою вакцинації базується на знанні особливостей формування вторинної імунної відповіді й функціонуванні клітин пам'яті.

14.10.

МОНОКЛОНАЛЬНІ АНТИТІЛА, ОДЕРЖАННЯ, ПРАКТИЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ

При введенні антигену в організм, утворюються так звані поліклональні антитіла – антитіла до всіх детермінантів (епітопів) антигену. Це не дає можливості проводити точну диференціацію антигенів, що відрізняються лише кількома епітопами. У 1975 році Г. Келер і Г. Мілштейн розробили технологію одержання так званих моноклональних антитіл (МКА). Як відомо, продуцентами антитіл є плазмочитарні клітини, які з'являються в результаті проліферації активованих антигеном В-лімфоцитів. Внаслідок проліферації В-лімфоцита утворюється потомство (моноклон) плазмочитарних клітин, які продукують абсолютно однакові антитіла за структурою гіперваріабельних ділянок (активних центрів). У природних умовах плазмочити – це кінцева ланка в диференціації, вони не здатні до подальшої про-

ліферації. Для одержання великої кількості моноклональних антитіл Келер і Мілштейн розробили особливу гібридомну технологію. Гібридами – це гібриди плазмочитарної клітини і мієломної злоякісної клітини (плазмочитарного походження). Такі гібриди здатні до проліферації *in vitro* і продукують строго специфічні, абсолютно однакові між собою в імунологічному відношенні моноклональні антитіла.

МКА широко використовують зараз в імунології для вивчення імунологічних закономірностей, для постановки імунологічного діагнозу, а також у клініці – для лікування певних захворювань, для транспортної доставки протипухлинних та інших хіміотерапевтичних препаратів в місця ураження та ін. Винахід технології одержання МКА було відзначено в 1980 році Нобелівською премією.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ:

1. Перечисліть основні органи імунної системи.
2. Які існують основні клітини імунної системи?
3. Які клітини забезпечують клітинну імунну відповідь?
4. Які клітини забезпечують гуморальну імунну відповідь?
5. Як і де відбувається дозрівання імунокомпетентних клітин?
6. Як відбувається розпізнавання "чужого" і "свого"?
7. У чому різниця між первинною та вторинною імунною відповіддю?
8. Опишіть структуру антитіла.
9. Перечисліть основні класи імуноглобулінів.
10. Як відбувається кооперація клітин в імунній відповіді?

15

РОЗДІЛ

АЛЕРГІЯ ТА ІНШІ ВИДИ ІМУННИХ РЕАКЦІЙ

15.1.

МІСЦЕВИЙ ІМУНІТЕТ, ЙОГО ЗАКОНОМІРНОСТІ

Місцевий імунітет забезпечує захист шкіри і слизових оболонок від ушкоджуючої дії вірусів, бактерій, токсинів, алергенів, паразитів, найпростіших і т.д. Природний місцевий імунітет забезпечується бар'єрними властивостями покривів, продукцією ними антимікробних речовин, нормальною мікрофлорою органа або тканини, фагоцитарною реакцією, а також механічним видаленням або ферментативним розщепленням ушкоджуючого агента. Велике значення у підтримці місцевого імунітету належить фагоцитам, до основних функцій яких слід віднести:

- захист від патогенних мікроорганізмів (бактерій, грибів, вірусів, найпростіших, паразитів тощо);
- елімінація мертвих або ушкоджених клітин;
- секреція біологічно активних речовин.

Набутий місцевий імунітет забезпечується секреторними IgA, сенсibiliзованими лімфоцитами та, імовірно, селекцією резистентних до ушкоджуючого агента популяцій поверхневих клітин.

До неімунних неспецифічних факторів місцевого захисту належать:

- лізоцим порожнини рота;
- соляна кислота шлункового соку;
- травні ферменти (протеази);
- жовч;
- антагонізм нормальної мікрофлори кишечника;
- слиз і глікокалікс;
- нормальна перистальтика кишечника;
- секреторна активність тонкої кишки (у крипах кишкових ворсин секретується рідина, що змиває патогенні агенти у просвіт кишечника).

У дитини протягом перших місяців життя нерідко спостерігаються дисфункції імунітету через незрілість імунної системи. Стан місцевої й загальної імунної системи дитини залежить від багатьох факторів, у тому числі й від характеру вигодовування дитини. Особливо велика у становленні імунної відповіді роль грудного молока, захисні властивості якого добре відомі. Доведено, що діти, які вигодовуються жіночим молоком, рідше хворіють на інфекційні захворювання. Це обумовлено присутністю в грудному молоці макрофагів, клітин Т-кілерів, материнських антитіл. До факторів жіночого молока, що впливають на стан імунної системи дитини, належать також нуклеотиди, гормон пролактин, секреторний імуноглобулін класу А (sIgA), лактоферин, вазоактивні пептиди та інші фактори.

Нуклеотиди грудного молока сприяють росту біфідофлори та зниженню кількості умовно-патогенних мікроорганізмів. Специфічний імунний захист кишечнику реалізується за участю лімфоїдних органів. У слизовій тонкій кишці міститься велика кількість плазмочитів, що виробляють імуноглобуліни. Популяція клітин лімфоїдної тканини різноманітна і складається з безлічі клонів клітин з різними функціональними властивостями й специфічністю рецепторів, що розпізнають антигени.

Імунокомпетентна тканина ШКТ представлена:

- організованими лімфоїдними структурами (пейєрові бляшки, апендикс, мигдалики, лімфатичні вузли);
- окремими клітинними елементами: В- і Т-лімфоцити, плазматичні, мієлоїдні, фолікулоасоційовані клітини (М-клітини) та ін.

Епітелій ШКТ відокремлює тканини макроорганізму від антигенів, що несуть ознаки генетично чужорідної інформації. Пероральне потрапляння антигену формує, з одного боку, “місцевий” Ig-захист (секреторний імунітет) і клітинноопосередковану реакцію, з іншого боку – системну толерантність або гіпореактивність (пригнічення наступного вироблення антитіл класів G і M проти антигенів, що постійно надходять або постійно знаходяться в кишечнику).

Таким чином, стосовно умовно-патогенних мікроорганізмів система місцевого імунітету кишечника проявляє адекватні захисні властивості, стосовно нормофлори – толерантність, сприяє адгезії, виживанню і розмноженню представників індигенної флори. Імуноглобуліни утворюють

комплекси з антигенами, перешкоджають контакту мікроорганізмів із клітинами-мішенями макроорганізму завдяки аглютинації й бактеріостазу, сприяють швидкому виведенню мікроорганізмів зі шлунково-кишкового тракту.

Секреторний імуноглобулін А є основним компонентом секретів: слизової рідини, слини, поту, слизових оболонок носа, кишечника й дихальних шляхів. Секреторний компонент IgA забезпечує їхню резистентність до дії протеїназ ШКТ. У секретах організму sIgA зв’язується з бактеріями (вуглеводні компоненти бактеріальних клітин з’єднуються із секреторним компонентом молекули sIgA) і вірусами, тим самим запобігаючи їх адгезії до поверхні слизової оболонки. Секреторний IgA є продуктом кооперації двох типів клітин – плазматичних і епітеліальних (рис. 15.1). Найактивнішим стимулом для синтезу sIgA в кишечнику є мікробні антигени. Ряд мікробів має здатність до інактивації sIgA, зокрема, бактерії, деякі штами клібсїєл. Секреторний IgA є медіатором нейтралізації вірусів, блокує адгезію патогенів на поверхні епітелію слизових оболонок.

На формування місцевого імунітету істотно впливає мікрофлора кишечника, під впливом якої в ранній неонатальний період відбувається становлення імунної відповіді. При участі мікроорганізмів виділяються лізоцим та інші активні сполуки, що стимулюють імунну систему організму. Нормальна мікрофлора кишечника викликає антигенне подразнення його слизової оболонки, потенціюючи включення механізмів системного й локального імунітету: підвищується синтез IgE, пропердину, комплементу, лізоциму. Слиз, що містить секреторний IgA, захищає слизову оболонку ШКТ від деградації макромолекул, фізичної й хімічної агресії, а також від атак мікробів, бактеріальних токсинів і паразитів. Секреторний IgA, справляючи бактерицидну дію, виконує роль головного “чистильника” слизової оболонки ШКТ.

Істотний вплив на лімфоїдну тканину (стимулюючи не тільки місцеву, а й системну відповідь) здійснюють пробіотики при їх застосуванні з лікувально-профілактичною метою. Біфідобактерії беруть участь у формуванні імунологічної реактивності, стимулюючи лімфоїдний апарат, синтез імуноглобулінів, сприяючи збільшенню рівня пропердину й комплементу. На тлі зниження кількості біфідобактерій підвищується проникність епітеліального бар’єра кишечника для макромолекул їжі та знижується рівень секреторного IgA. Біфідобактерії здатні секретувати речовини, які пригнічують ріст патогенних мікроорганізмів, створювати

кисле середовище у кишечнику шляхом продукції ацетату й молочної кислоти. Існує зв'язок між складом мікрофлори й зрілістю імунної відповіді у дітей, тому що його реалізація зумовлена впливом бактерій на диференціацію Т-лімфоцитів у пейєрових пляшках.

Причинами порушень місцевого імунітету ШКТ є вірусні та бактеріальні інфекції, хронічні соматичні захворювання, прийом антибактеріальних препаратів, нераціональне харчування, стреси і т.д. Вплив цих негативних факторів можливий як безпосередньо через імунну систему, так і внаслідок порушеного балансу мікрофлори кишечника.

Найкраще вивчені захисні механізми порожнини рота. Захисні механізми порожнини рота діляться на дві групи: неспецифічну резистентність до дії всіх мікроорганізмів (чужорідних агентів) і специфічну (імунну), вироблену у відповідь на проникнення певних видів мікроорганізмів.

Серед неспецифічних факторів захисту виділяють механічний, хімічний та фізіологічний механізми дії факторів неспецифічного захисту макроорганізму на рівні порожнини рота.

Механічний захист здійснює бар'єрну функцію неушкодженої слизової оболонки шляхом змивання мікроорганізмів слиною, очищення слизової оболонки у процесі їжі, адгезії на клітинах злушеного епітелію. Слина, що змиває мікроорганізми, крім того, діє й бактерицидно, завдяки наявності в ній біологічно активних речовин.

До хімічних механізмів захисту належать лізоцим та система комплементу. Лізоцим (фермент ацетилмурамідаза) – муколітичний фермент. Він виявлений у всіх секреторних рідинах, але найбільше його у слизовій рідині, слині, мокротинні. Лізоцим розчиняє оболонку деяких мікроорганізмів, у першу чергу грампозитивних. Крім того, він стимулює фагоцитарну активність лейкоцитів, бере участь у регенерації біологічних тканин. Природним інгібітором лізоциму є гепарин. Лізоцим чутливий до дії кислот, лугів і ультрафіолетових променів.

Захисна роль ферментів слини може проявлятися у порушенні здатності мікроорганізмів фіксуватися (прилипати) на поверхні слизової оболонки рота або поверхні зуба. Ферменти слини, впливаючи на декстрини, що містяться на поверхні клітин

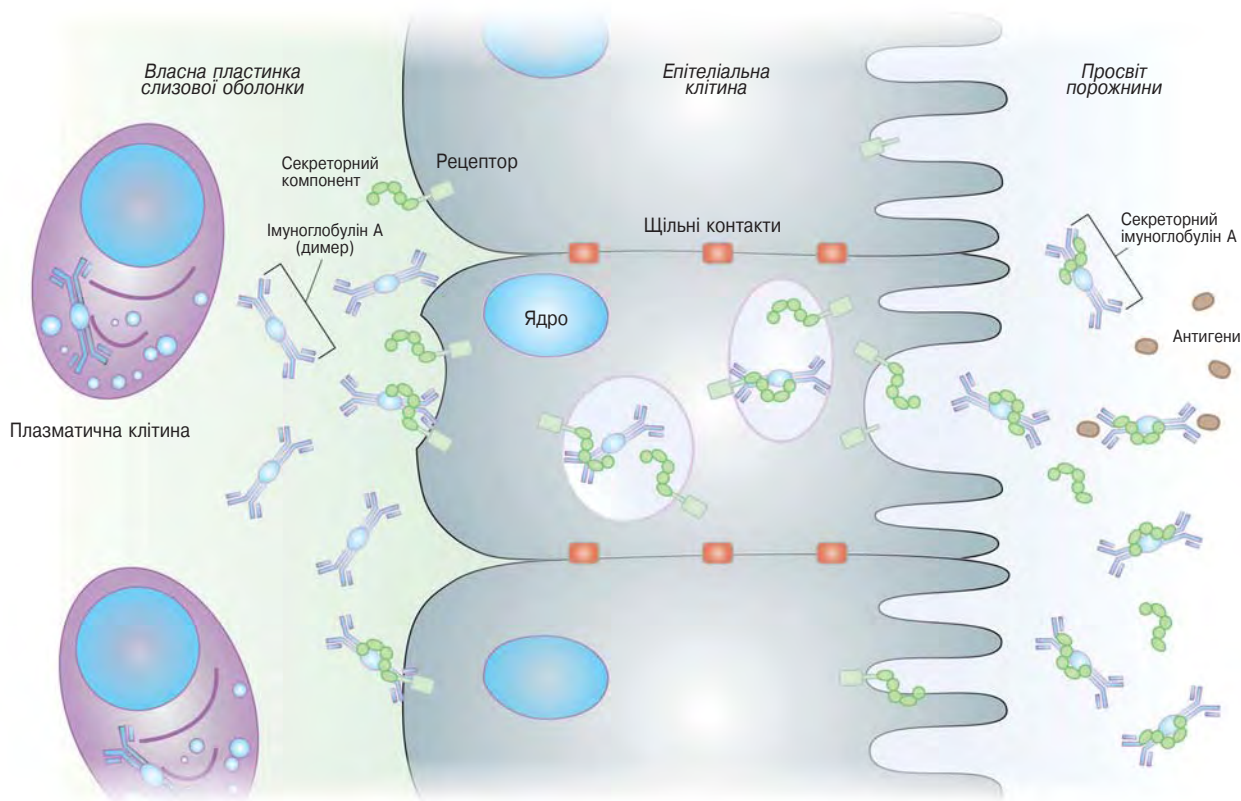


Рис. 15.1. Утворення sIgA на рівні слизових оболонок

карієсогенного штаму *S. mutans*, і руйнуючи його, позбавляють мікроорганізми здатності до фіксації й тим самим запобігають виникненню карієсу зубів. У слині людини визначається понад 60 ферментів, дія яких різноманітна. Найбільшу активність мають ферменти, що розщеплюють білки, нуклеїнові кислоти та вуглеводи (протеази, нуклеази та гліколітичні). Бета-лізини – бактерицидні фактори, що проявляють найбільшу активність стосовно анаеробних і спороутворюючих аеробних мікроорганізмів.

Комплемент – полімолекулярна система сироваткових білків, які також містяться у слині. Біологічна функція комплементу полягає у посиленні фагоцитозу. Комплемент бере участь в опсонізації бактерій, вірусів, а також у розвитку запалення.

До фізіологічних механізмів захисту відноситься фагоцитоз – філогенетично найдавніша форма неспецифічної захисної реакції організму, відкрита І. І. Мечниковим. У слині людини завжди виявляються лейкоцити, лімфоцити, що потрапляють у порожнину рота через епітелій ясенних кишень. Провідну роль у фагоцитозі відіграють нейтрофільні гранулоцити й макрофаги. Вони захоплюють мікроорганізми й інші клітини і частки та перетравлюють їх у лізосомах за допомогою ферментів – протеаз, пептидаз, нуклеаз, фосфатаз, ліпаз, карбоксилаз та ін. Крім того, нейтрофільні фагоцити виділяють протеолітичні ферменти типу еластази, катепсинів D і E, беруть участь у резорбції рубцевих змін слизової оболонки, фіксації імунних комплексів на базальних мембранах капілярів.

Специфічні фактори захисту вивчає нова область клінічної імунології – імунологія порожнини рота. Цей розділ розвивається на основі вчення про місцевий імунітет слизових оболонок рота. Уперше теорія місцевого імунітету була сформульована та теоретично обґрунтована в 1925 р. О. М. Безредкою. У його працях була обґрунтована незалежність місцевого імунітету від системного та значення місцевих імунних механізмів у резистентності організму до інфекції, що потрапляє на слизову оболонку.

У 70-ті роки XX сторіччя було показано, що так званий імунітет слизових оболонок не є простим відображенням загального імунітету, а обумовлений функцією самостійної системи, яка чинить важливий вплив на формування загального імунітету й перебіг захворювання у порожнині рота.

Специфічним імунітетом називається здатність макроорганізму вибірково реагувати на антигени, що потрапили в нього. Головним фактором специ-

фічного антимікробного захисту є імунні гамма-глобуліни (імуноглобуліни). З відомих класів імуноглобулінів у порожнині рота найширше представлені IgA, IgG, IgM. Слід зазначити, що співвідношення імуноглобулінів у порожнині рота інше, ніж у сироватці крові та ексудатах. Якщо в сироватці крові людини переважають IgG, а IgM знаходяться у меншій кількості, то в слині рівень IgA може бути у 100 разів вищий, ніж концентрація IgG. Ці дані дозволяють припустити, що основна роль у специфічному захисті в слині належить імуноглобулінам класу А.

IgA представлений в організмі двома різновидами: сироватковим і секреторним. Сироватковий IgA за своєю будовою мало чим відрізняється від IgG і складається з двох пар поліпептидних ланцюгів, з'єднаних дисульфідними зв'язками. Секреторний IgA стійкий до дії різних протеолітичних ферментів. Існує припущення про те, що чутливі до дії ферментів пептидні зв'язки в молекулах секреторного IgA закриті внаслідок приєднання секреторного компонента.

У походженні секреторних імуноглобулінів значна роль приділяється місцевому синтезу. Підтвердженням правильності такого висновку є розходження у структурі й властивостях сироваткового й секреторного IgA, відсутність кореляції між рівнем сироваткових імуноглобулінів та вмістом їх у секретах. Крім того, описані окремі випадки, коли при порушенні продукції сироваткового IgA (наприклад, різке збільшення його рівня при А-мієломі, системному червоному вовчаку) рівень IgA у секретах залишався нормальним.

Імуноглобулін класу А синтезується у плазматичних клітинах власної пластинки слизової оболонки та у слинних залозах. З інших імуноглобулінів, які синтезуються місцево, IgM переважає над IgG (у сироватці співвідношення обернене). Існує механізм вибіркового транспорту IgM через епітеліальний бар'єр, тому при дефіциті секреторного IgA рівень IgM у слині зростає. Рівень IgG у слині низький і не змінюється залежно від ступеня дефіциту IgA або IgM.

При з'ясуванні питання про механізм синтезу секреторних імуноглобулінів було встановлено, що IgA і секреторний компонент синтезуються в різних клітинах: IgA – у плазматичних клітинах власної пластинки слизової оболонки рота й інших лімфоїдних утвореннях організму, а секреторний компонент – в епітеліальних клітинах. Для попадання в секрети IgA повинен переборювати щільний епітеліальний шар, що вистилає слизові оболонки. Виявилося, що молекула IgA може

проходити цей шлях як по міжклітинних просторах, так і через цитоплазму епітеліальних клітин (див. рис. 15.1). Секреторний IgA має виражену бактерицидність, антивірусні й антиоксидантні властивості, активує комплемент, стимулює фагоцитоз, відіграє вирішальну роль у реалізації резистентності до інфекції.

Один із важливих механізмів антибактеріального захисту порожнини рота полягає в запобіганні за допомогою IgA прилипання бактерій до поверхні клітин слизових оболонок та емалі зубів. Пригнічення фіксації бактерій на гладенькій поверхні зуба та слизовій оболонці рота може бути важливою функцією секреторних IgA, що попереджають виникнення патологічного процесу (карієсу зубів). Таким чином, секреторні IgA захищають внутрішнє середовище організму від різних агентів, що потрапляють на слизові оболонки.

Інший шлях появи імуноглобулінів у секретах – надходження їх із сироватки крові: IgA надходить у слину із сироватки в результаті трансудації через збуджену або ушкоджену слизову оболонку. Плоский епітелій, що вистилає слизову оболонку рота, діє як пасивне молекулярне сито, що особливо сприяє проникненню IgG. У нормі цей шлях надходження обмежений.

Сироваткові IgM у найменшому ступені здатні проникати в слину.

Факторами, що підсилюють надходження сироваткових імуноглобулінів у секрети, є запальні процеси слизової оболонки рота, її травма, місцеві алергічні реакції, що виникають при взаємодії антигенів (реагінів) з відповідними антигенами. У таких ситуаціях надходження великої кількості сироваткових антигенів до місця дії антигену є біологічно доцільним механізмом посилення місцевого імунітету.

15.2.

АЛЕРГІЯ, ЇЇ ЗНАЧЕННЯ У МЕДИЦИНІ

Термін “алергія” (грец. *allos* – інший + *ergon* – дія) був введений австрійським педіатром К. Пірке у 1906 р. для позначення незвичайної, зміненої реакції деяких дітей на введення їм з лікувальною метою протидифтерійної сироватки.

Алергія – особливий стан організму, що розвивається при повторних впливах речовини-алергену на раніше сенсibilізований нею організм. Алергія проявляється у вигляді реакцій гіперчутливості уповільненого та негайного типу. Інакше кажучи, алергія – це ненормально підвищена реакція імунітету організму на алергенні подразники. Алергія, у свою чергу, призводить до розвитку алергічних захворювань.

Алергічні захворювання поширені в усьому світі. На сьогодні, за даними ВООЗ, кожний шостий мешканець Землі схильний або страждає якою-небудь формою алергії, і кількість хворих стрімко зростає. У деяких країнах більше 15 % населення страждає різними алергічними захворюваннями, найпоширеніші з яких – бронхіальна астма, полінози, алергічний нежить, кропивниця.

До широко розповсюджених видів алергічних захворювань варто віднести наступні: алергічний нежить (спостерігається у людей з підвищеною нервовою й судинною збудливістю); бронхіальна

астма (хронічне захворювання органів дихання, при якому виникають приступи ядухи, зумовлені порушенням прохідності бронхів внаслідок спазму мускулатури дрібних бронхів, набряку слизової оболонки й закупорки їх в'язкими виділеннями); кропивниця (захворювання, що виникає після контакту з деякими харчовими продуктами або лікарськими засобами й характеризується утворенням на шкірі пухирів, які мають велику схожість із пухирями від опіку кропивою); полінози й дерматити.

Причини алергічних захворювань та область їх поширення. Причиною інтенсивного поширення алергічних захворювань у першу чергу вважають широке застосування синтетичних лікарських препаратів, насамперед антибіотиків. Одним із основних факторів поширення алергічних захворювань є бурхливий розвиток хімічної промисловості та пов'язана з цим поява великої кількості різних синтетичних матеріалів, барвників, пральних порошків та інших різноманітних виробничих і побутових речовин, велика кількість серед яких може бути алергенами. Велике значення при зростанні чисельності алергічних захворювань має ступінь забруднення довкілля (повітря й ґрунту) – екологічна обстановка в регіоні проживання.

Існують наступні форми перебігу алергії: респіраторна алергія (алергія дихальних шляхів), алергічний кон'юнктивіт, алергічні дерматози, алергічна ентеропатія та анафілактичний шок.

Респіраторна алергія провокується алергенами, що присутні у повітрі (у формі газу або дрібного пилу). Такі алергени називають аероалергенами. Аероалергени, контактуючи зі слизовою оболонкою дихальних шляхів, викликають симптоми алергії, схожі з простудними захворюваннями: чхання, свербіж у носі, водянисті виділення з носа, кашель, хрипи в легенях і ядуху. Алергічний риніт (нежить) та бронхіальна астма – найчастіші форми респіраторної алергії.

Досить розповсюдженою є алергія на різні ліки й харчові продукти. Анафілактичний шок – найнебезпечніша для здоров'я людини форма алергії. Настати може така алергія у проміжку від кількох секунд до п'яти годин після того, як алерген потрапляє в організм. Найчастіше алергія такого типу виникає на укуси комах або на прийом лікарського препарату.

Механізми розвитку алергій

За Джеллом і Кумбсом виділяють чотири типи алергічних реакцій, залежно від механізмів їх розвитку (табл. 15.1).

Таблиця 15.1. Типи алергічних реакцій за Джеллом і Кумбсом.*

Тип	Назва типу	Основні механізми імунopatологічних реакцій	Приклади клінічних проявів
I	Анафілактичний	Синтез IgE цитотропних антитіл, їх фіксація на тучних клітинах і базофілах; реакція “антиген – антитіло” з вивільненням медіаторів типу гістаміну з цих клітин	Атопічна бронхіальна астма, риніт, анафілактичний шок (медикаментозний та ін.)
II	Цитотоксичний	Синтез IgG та IgM проти антигенів, що входять до складу клітинних мембран, цитоліз внаслідок реакції “антиген – антитіло” через активацію комплементу	Медикаментозна алергія, гемолітична анемія, тромбоцитопенія, аутоSENSIBILІЗАЦІЯ до антигенів щитоподібної залози, базальних мембран нирок, шкіри та ін.
III	Імунокомплексний	Синтез преципітуючих антитіл, надлишок антигену, патогенетичні реакції, ініційовані імунними комплексами через активацію комплементу і лейкоцитів.	Сироваткова хвороба, аутоімунні захворювання (колагенози), ускладнення інфекційних захворювань та ін.
IV	Клітинний	Накопичення сенсibilізованих Т-лімфоцитів, реакція між антигеном і сенсibilізованими Т-лімфоцитами з їх активацією, продукцією лімфокінів і цитотоксичні реакції за участю макрофагів	Алергічні явища при інфекційних захворюваннях та аутоімунних захворюваннях, контактна алергія (на ліки тощо)

* Перші 3 типи відносять до алергічних реакцій негайного типу, 4 тип – до алергічних реакцій уповільненого типу.

При першому типі алергії відбувається зв'язування антигену-алергену з антитілами до нього. Антитіла, що утворюються при алергії, належать до класу імуноглобулінів Е, вони знаходяться на поверхні мастоцитів і базофілів крові хворого на алергію. Коли антиген-алерген з'єднується з антитілом на поверхні мастоцита або базофіла, по-

чинається процес їх дегрануляції. При цьому вивільняється велика кількість гістаміну, серотоніну, кінінів, простагландинів, лейкотрієнів та інших медіаторів алергії й запалення. Дані речовини перешкоджають проникненню рідин через мембрани клітин, провокують спазм гладенької мускулатури, підвищують секрецію та викликають інші біологіч-

ні ефекти (табл. 15.2). До алергій першого типу можна віднести такі стани, як анафілактичний шок, бронхіальна астма, кропивниця, несправжній круп,

вазомоторний риніт. Клінічно алергія проявляється у вигляді набряку тканин, почервонінням, сверблячкою, посиленням сльозовиділенням, нежитом.

Таблиця 15.2. Основні медіатори алергії негайного типу.

Медіатори	Походження	Дія
Гістамін	Тучні клітини, базофіли, тромбоцити	Скорочення гладеньких м'язів, посилює проникність судин
Серотонін	Тучні клітини, базофіли, тромбоцити	Скорочення гладеньких м'язів
Лейкотрієни	Тканина легенів, макрофаги, лейкоцити	Скорочення гладеньких м'язів
Фактор, що активує тромбоцити	Базофіли	Викликає агрегацію тромбоцитів
Еозинофільний хемотаксичний фактор	Тучні клітини	Позитивний хемотаксис еозинофілів
Кініни, брадикінін	Сироватка крові	Скорочення гладеньких м'язів, посилює проникність судин

Другий тип алергії відбувається за активної участі IgG і IgM, при цьому активується система комплексу, що призводить до ушкодження клітинної мембрани. До даного типу алергій можна віднести медикаментозну алергію з розвитком лейкопенії, тромбоцитопенії, гемолітичній анемії та гемоліз, що відбувається під час гемотрансфузій, при ре-зус-конфлікті у новонароджених дітей.

Третій тип алергії відбувається з ушкодженням різних тканин організму імунними комплексами. У даному процесі беруть участь IgG і IgM. Імунні комплекси ушкоджують тканини за допомогою активованого комплексу (як при другому типі алергії) і лізосомальних ферментів. Даний вид алергії проявляється при екзогенних алергічних

альвеолітах, гломерулонефриті, алергічних дерматитах, сироватковій хворобі, окремих видах лікарської й харчової алергії, ревматоїдному артриті, системному червоному вовчаку й ін.

Четвертий тип алергії – це уповільнена алергічна реакція туберкулінового типу. Він виникає тільки через 1–2 доби після попадання алергену в організм і протікає за участю сенсibilізованих Т-лімфоцитів. Така алергія характерна для інфекційно-алергічної бронхіальної астми, туберкульозу, бруцельозу й ін.

У більшості випадків алергія виникає під час повторного потрапляння алергену в організм хворого на алергію. Хоча зустрічалися випадки, коли анафілактичний шок виникав після першого введення алергену в організм.

15.3.

АЛЕРГЕНИ, ЇХ ВЛАСТИВОСТІ

Алерген (алергія + грец. *genos* – народження, походження) – речовина, що викликає алергію. Відомо більше 200 тисяч алергенів. Алергенами можуть бути всілякі сполуки – від простих хімічних речовин

(бром, йод) до найскладніших (білки, полісахариди, сполучення тих і інших між собою).

Одні з них попадають в організм іззовні (екзогенні), інші утворюються в самому організмі (ендогенні,

або аутоалергени). Екзогенні алергени можуть бути неінфекційного походження (побутовий пил, вовна й піт тварин, лікарські препарати, хімічні речовини, пилок рослин, тваринні й рослинні харчові продукти) та інфекційними (бактерії, мікроби, віруси, гриби і продукти їх життєдіяльності). Потрапляючи в організм різними шляхами, екзогенні алергени можуть викликати ураження різних органів і систем.

Екзогенні алергени. Біологічні алергени – мікроби, бактерії, віруси, гриби, гельмінти, сироваткові й вакцинні препарати. Розвиток багатьох інфекційних захворювань (бруцельоз, туберкульоз, черевний тиф і ін.) супроводжується алергією. Цей вид алергії називають інфекційною, а групу захворювань, викликаних мікробами, грибами або вірусами, у механізмі розвитку яких велику роль відіграє алергія, зазвичайно називають інфекційно-алергічними хворобами. Нерідко до їх розвитку призводять і ті мікроби й гриби, які звичайно перебувають на шкірі, або в дихальних шляхах, порожнині рота й кишечнику. Джерелами алергенів є також такі вогнища інфекції в організмі, як каріозні зуби, запалення приносних пазух, холецистити й інші запальні процеси. Сироватки й вакцини, введені в організм шляхом ін'єкцій, можуть виявитися причиною такої алергічної реакції, як анафілаксія. Алергія при гельмінтозах розвивається у зв'язку з усмоктуванням продуктів розпаду й обміну гельмінтів (глистів) – паразитичних червів, збудників глистяних захворювань.

Медикаментозні алергени. Алергічну реакцію може викликати практично будь-який лікарський препарат. Особливо часто алергенами виявляються синтетичні препарати, значно рідше – лікарські препарати на основі природних компонентів. Так, алергічні ускладнення при застосуванні аспірину становлять 2 %, сульфаніламідів – 7 %, пеніциліну – до 16 %. Нерідкі алергічні ускладнення на новокаїн, хлороформ, вітаміни групи В і багато інших препаратів.

Побутові алергени. Серед цього виду алергенів головну роль відіграє домашній пил, до складу якого входять пилові часточки, що попадають із вулиці, з килимів, одягу, постільної білизни; гриби на стінах сирих кімнат, часточки домашніх комах (клопів, тарганів, бліх, постільних кліщів). Нерідко алергеном є сушений рачок – дафнія, який є кормом для риб. До цієї групи можна віднести так звані епідермальні алергени – волосся, відмерлі клітини шкіри, вовна, лупа тварин. В останні роки неухильно збільшується число алергічних реакцій на препарати побутової хімії, серед яких найбільшу роль відіграють пральні порошки. Побутові алерге-

ни найчастіше викликають алергічні захворювання дихальних шляхів (бронхіальна астма, алергічний нежить, шкірні висипання).

Алергія на комп'ютер. Хімічна сполука трифенілфосфат є складовою частиною пластика, з якого роблять корпуси моніторів. Ця речовина не тільки може сповільнити горіння, але й здатна викликати алергію. Трифенілфосфат може бути причиною алергії в людини, що працює за комп'ютером або перебуває поруч із комп'ютером. Алергія проявляється шкірним свербіжем, утрудненням носового дихання, головним болем. Корпус працюючого монітора нагрівається і вже при 50 градусах виділяє пари трифенілфосфату. Крім того, доведена алергенна дія чорнила або тонера принтера.

Пилкові алергени. Алергічні захворювання виникають у результаті попадання в організм пилку деяких рослин. Найчастіше це пилок різних видів рослин, які опилуються вітром. Він викликає нежить, кон'юнктивіт та інші прояви полінозів. Найсильніший алергізуючий вплив чинить пилок амброзії – широко розповсюдженої рослини-бур'яну.

Харчові алергени. Як алергени практично можуть виступати ледь не всі харчові продукти. До найбільш алергенних продуктів харчування варто віднести молоко, мед, яйця, м'ясо, рибу, помідори, цитрусові, шоколад, полуниці, суниці, раків. Є відомості про те, що діти, вигодовані штучними молочними сумішами, хворіють на алергічні захворювання частіше, ніж вигодовані материнським молоком.

Промислові алергени. Промисловими алергенами можуть бути: скипидар, мінеральні масла, нікель, хром, миш'як, барвники, лаки, детергенти й багато інших речовин. У перукарських і косметичних кабінетах алергенами можуть виявитися барвники для волосся, брів і вій, парфумерні речовини, рідини для волосся тощо. За своїм характером алергічні реакції головним чином проявляються у вигляді уражень шкіри – алергічних професійних контактних дерматитів.

Крім екзоалергенів, існують ендоеалергени. Це власні білки тіла, змінені в результаті впливу зовнішніх фізичних факторів: тепло, холод, сонячна радіація, радіочастотні й радіоактивні випромінювання, механічні подразнення.

Алергія і спадковість. Алергія розвивається не у всіх випадках контакту організму з алергенами. Немаловажну роль у розвитку алергії відіграє спадковість, стан нервової й ендокринної систем. Встановлена можливість генетичного успадкування схильності до розвитку алергічних реакцій. При цьому передаються не самі захворювання, якими

страждають батьки, а схильність до них у вигляді підвищеної здатності відповідати алергчною реакцією на попадання в організм екзогенних алергенів. Факторами, що призводять до розвитку алергії, є порушення функцій нервової й ендокринної систем, а також травми головного мозку, негативні емоції, зниження функції надниркових залоз.

Відомі дві форми підвищеної реактивності: гіперчутливість негайного типу, яка включає в себе три типи гіперчутливості за Джеллом і Кумбсом (типи I, II і III) і гіперчутливість уповільненого (IV-го) типу. На практиці типи гіперчутливості не обов'язково зустрічаються порізно.

Якщо гіперчутливість негайного типу обумовлена гуморальними імунними механізмами, то гіпер-

чутливість уповільненого типу – клітинними (табл. 15.3). Однак для деяких реакцій гіперчутливості така класифікація не підходить, тому що механізм їх комплексний. При цьому як для гіперчутливості, зумовленої IgE (тип I), так і для розвитку різних форм захворювань, пов'язаних з IgG (типи II і III), критичне значення мають дози і способи проникнення антигену в організм.

Гіперчутливість негайного типу (типи I, II і III) проявляється при участі антитіл, що є цитофільними до тучних клітин і базофілів – продуцентів медіаторів запалення. Гіперчутливість уповільненого типу (четвертий тип) реалізується за допомогою Т-клітин запалення (Th1) як основних ефекторів реакції, що забезпечують накопичення в зоні запалення макрофагів.

Таблиця 15.3. Порівняльна характеристика алергічних реакцій негайного і уповільненого типів

Ознака	РГЧНТ (гуморальні)	РГЧУТ (клітинні)
Час появи	15–20 хвилин	> 6–8 годин
Антиген (алерген)	Сироваткові білки, пилок, розчинні антигени	Антигени бактерій, вірусів, лікарські препарати
Фактор індукції	Антитіла (IgE, IgG, IgM)	Т-лімфоцити
Клінічні прояви	Анафілаксія, шок, гемолітична анемія, сироваткова хвороба	Імунне запалення, шкіряна алергічна проба, контактна алергія
Задіяні клітини	В-лімфоцити, тучні клітини, базофіли	Т8-лімфоцити, макрофаги
Розчинні фактори	Гістамін, серотонін, брадикінін, комплемент та інші	Цитокіни, комплемент
Шлях переносу в інтактний організм	Пасивний (антитілами) і адаптивний (імунокомпетентними клітинами)	Адаптивний (імунокомпетентними клітинами)
Десенсибілізація	Можлива	Неможлива

15.4.

ГІПЕРЧУТЛИВІСТЬ ТИПУ 1 (НЕГАЙНОГО ТИПУ)

Гіперчутливість I типу розвивається в тому випадку, коли на алерген виробляються IgE. Нерідко їх дія спрямована проти нешкідливих чинників зовнішнього середовища, таких як квітковий пилок, кліщі домашнього пилу або лупа тварин, які можуть бути алергенами.

Ці реакції обумовлені взаємодією антигену зі специфічним IgE, зв'язаним з відповідними Fc-рецепторами на поверхні тучних клітин. У ре-

зультаті настає дегрануляція тучних клітин, що супроводжується вивільненням медіаторів – гістаміну, гепарину, лейкотрієнів (B4, C4 і D4), простагландинів, фактора активації тромбоцитів, а також хемотаксичного фактора еозинофілів і хемотаксичного фактора нейтрофілів. У нормальних умовах названі медіатори сприяють розвитку захисної гострої запальної реакції з симптомами астми або риніту. У певних умовах, наприклад, при атопії, від-

бувається інтенсивне вивільнення цих анафілатоксинів, що становить небезпеку для життя.

Отже, патогенез негайних алергічних реакцій пов'язаний із взаємодією алергену з антитілом, у

процесі якої вивільняються біологічно активні речовини (БАВ), наприклад, гістамін, серотонін, брадикінін, ацетилхолін, гепарини, повільнореагуюча субстанція алергії та ін.

15.5.

ГІПЕРЧУТЛИВІСТЬ ТИПУ 2 (ЦИТОТОКСИЧНІ АЛЕРГІЧНІ РЕАКЦІЇ)

Реакції гіперчутливості II типу (антитілозалежної цитотоксичності) опосередковані антитілами звичайно класу IgG (рідше IgM) до антигенів клітинної поверхні й позаклітинного матриксу. Може відбуватися утворення антитіл і до внутрішньоклітинних компонентів.

При гіперчутливості II типу ушкодження клітин-мішеней обумовлене взаємодією антитіл до алергенів з комплементом і різними ефекторними клітинами (К-клітинами, тромбоцитами, нейтрофілами, еозинофілами, макрофагами / моноцитами).

Антитіла, що прикріпилися до поверхні клітин або тканин, зв'язують і активують компоненти комплементу. Ефекторні клітини взаємодіють із антитілами за допомогою рецепторів до Fc-фрагментів. Активація C3-компонента комплементу може безпосередньо приводити до комплемент-залежного лізису клітин-мішеней або сприяти зв'язуванню фагоцитів з їхніми мішенями (при участі C3b, C3bi або C3d, які одночасно активують фагоцити і стимулюють продукцію ними великої кількості лейкотрієнів і простагландинів, виконуючи важливу роль у процесі запалення). Таким чином, ефекторні клітини викликають характерні для гіперчутливості II типу ушкодження клітин власного організму за допомогою тих самих механізмів, якими вони діють

на інфекційні агенти, і оскільки мішенню виявляються сенсibilізовані антитілами клітини хазяїна, ця реакція призводить до ушкодження власних тканин.

Найяскравішими прикладами реакцій гіперчутливості II типу є антиеритроцитарні реакції, які можуть викликати важкі наслідки при переливанні несумісної крові (за групами і системою резус), при гемолітичній хворобі новонароджених та аутоімунній гемолітичній анемії. Реакції на еритроцити при несумісності за групами крові викликаються антитілами до антигенів груп крові; утворення таких антитіл може відбуватися незалежно або в результаті індукції попереднім контактом з несумісною тканиною або кров'ю при трансплантації, переливанні крові чи вагітності.

Іноді цей тип гіперчутливості розвивається при тривалому застосуванні медикаментозних препаратів. Так, наприклад, квінідин – препарат, який використовується при аритмії серця, здатний сорбуватися на еритроцитах. При наявності попередніх або індукованих специфічних антитіл класу IgG відбувається взаємодія цих антитіл із препаратом на поверхні еритроцитів. У результаті включення в реакцію комплементу може відбуватися масована загибель еритроцитів.

15.6.

ГІПЕРЧУТЛИВІСТЬ ТИПУ 3 (ІМУНОКОМПЛЕКСНА РЕАКЦІЯ)

Гіперчутливість 3-го типу розвивається при утворенні великої кількості імунних комплексів або при порушенні їх елімінації ретикулоендотеліальною системою. Імунні комплекси утворюються при будь-якій гуморальній відповіді (кожній зустрічі антигенів з антитілами до них) і звичайно ефек-

тивно руйнуються мононуклеарними фагоцитами після активації комплементу, але іноді зберігаються протягом тривалого часу, набуваючи патогенетичних властивостей. Це пов'язано у першу чергу з розмірами агрегатів. Досить великі комплекси після взаємодії з комплементом перетравлюються

фагоцитами і потім виводяться з організму. У той же час, малі комплекси, що утворюються в умовах надлишку антигену, можуть сорбуватися в різних органах і тканинах. Ушкодження, що розвиваються в результаті спільної дії комплексу й ефektorних клітин, називають хворобою імунних комплексів, або реакціями гіперчутливості 3-го типу. Великі комплекси, які погано розчиняються, також можуть відкладатися в тканинах при недостатності комплексу.

У такий спосіб гіперчутливість 3-го типу реалізується в умовах, коли розчинні антигени сироватки взаємодіють з антитілами до них з утворенням агрегатів (імунних комплексів) у певних ділянках тканини. Хвороби, зумовлені утворенням імунних комплексів, можна поділити на три великі групи:

- пов'язані з персистенцією інфекції;
- пов'язані з аутоімунними захворюваннями;
- пов'язані з вдиханням антигенного матеріалу.

У першому випадку поєднання хронічної інфекції зі слабкою гуморальною відповіддю призводить до постійного утворення імунних комплексів і наприкінці – до їх відкладання у тканинах (при проказі, малярії, геморагічній гарячці Денге, вірусному гепатиті, стафілококовому ендокардиті та ін.).

При аутоімунних захворюваннях хвороба імунних комплексів зумовлена безперервною продукцією антитіл до аутоантигенів (хвороби з такою етіологією включають ревматоїдний артрит, системну червону вовчанку (СЧВ) і поліміозит).

При вдиханні антигенного матеріалу імунні комплекси можуть утворюватися на поверхні порожнин (наприклад, у легенях при повторному вдиханні антигенних компонентів актиноміцетів, а також антигенів рослинного або тваринного походження; до хвороб з такою етіологією належать “легеня фермера”, легенеий аспергільоз).

В умовах, коли організм має попередні Ig-антитіла, а специфічний антиген проникає в шкіру, розвивається локальний запальний процес, що одержав назву реакції Артюса. При високому рівні сироваткових антитіл преципітат утворюється на місці проникнення антигену в організм. Шкірні реакції характеризуються поліморфноядерною

інфільтрацією, набряком і еритемою, які сягають максимуму через 3–8 год. Комплекс, що утворюється в прошарках тканини, активує систему комплексу, у результаті чого накопичуються компоненти C5a, C3a – медіатори запалення. Вони, у свою чергу, забезпечують початок локальної запальної відповіді, підсилюючи проникність судин. Як наслідок, у вогнищі запалення накопичуються нейтрофіли, тромбоцити, збільшується обсяг рідини. Як і будь-яка інша запальна відповідь, реакція Артюса носить захисний характер, що перешкоджає проникненню антигену у внутрішні області організму.

Введення в інтактний організм великої кількості чужорідного білка часто призводить до розвитку особливої форми підвищеної чутливості – сироваткової хвороби. Нині специфічну антисироватку коней використовують в основному для лікування осіб, що постраждали від укусу отруйних змій. Залежно від видової приналежності змій, такі антисироватки називаються антикобрин, антигюрзин і т.д. Крім того, до ери антибіотиків антисироватки застосовувалися для боротьби з інфекційними захворюваннями. Лікувальний ефект таких антисироваток безперечний. Однак паралельно із захистом від патогенів або отрути виникають ускладнення, пов'язані з процесом імунізації пацієнтів чужорідними білками введеної антисироватки. Внаслідок ін'єкції антисироватки починається утворення антитіл класу IgG до чужорідних білків (у наведених прикладах – до білків сироватки коня). Антитіла, що утворилися, взаємодіють з білковими антигенами, які лишилися після ін'єкції, утворюючи комплекси “антиген – антитіло”. Патогенетична дія комплексу проявляється у підвищенні температури тіла, гарячці, кропивниці, шкірному свербіжі, протеїнурії. Стан підвищеної чутливості минає без будь-яких рецидивів, щойно антиген повністю елімінується з організму.

Утворення комплексів – це швидкий процес, і тривале захворювання спостерігається лише при персистенції антигену внаслідок хронічної інфекції або аутоімунної патології. Так, гломерулонефрит виникає при системній вовчанці, стрептококовій інфекції, малярії або паразитарній інвазії; підгострий склерозуючий паненцефаліт і вузлуватий поліартеріїт викликаються вірусом гепатиту В, а геморагічний шок – при інфекції вірусом Денге.

Четвертий тип алергічних реакцій – клітинноопосередкована гіперчутливість уповільненого типу (ГУТ) – зумовлений взаємодією сенсibilізованих Т-лімфоцитів, що несуть на своїй поверхні специфічні рецептори, з АГ, представлених на макрофагах. Результатом такої взаємодії є стимуляція Т-лімфоцита з наступним вивільненням із нього лімфокінів, що беруть участь у міжклітинних взаємозв'язках під час імунних реакцій і відповідальні за розвиток клінічних проявів гіперчутливості уповільненого типу. Алергічні АТ у цих реакціях не беруть участі. Серед лімфокінів найважливіше значення мають фактор пригнічення міграції макрофагів, фактор хемотаксису нейтрофілів і моноцитів, мітогенний фактор, фактор переносу. Четвертий тип алергії може розвиватися після введення сульфамілідних препаратів, алкалоїдів, сполук металів (золото, ртуть і т.п.), стрептомицину, місцевих анестетиків, антисептиків тощо. Це основний тип гіперчутливості в інфекційній патології (туберкульоз, туляремія, бруцельоз, токсоплазмоз та ін.).

Серед провокуючих факторів і факторів ризику розвитку алергії особливе значення мають: різке погіршення екології (наприклад, аварія на Чорнобильській атомній електростанції); стреси; інтенсивний розвиток усіх видів промисловості без достатнього дотримання природоохоронних заходів; безконтрольне широке застосування медикаментів, широке використання косметики й синтетичних виробів; широке впровадження у побут засобів для дезінфекції й дезінсекції тощо; зміна характеру харчування (оксидантний стрес); поява нових алергенів.

У розвитку алергічних реакцій різних типів можна виділити три стадії: імунологічна (стадія імунних реакцій), патохімічна (стадія біохімічних реакцій) і патофізіологічна (стадія клінічних проявів)

Імунологічна стадія розвивається після первинного контакту з алергеном. Взаємодія алергену з макрофагами приводить до їх активації й секреції цитокінів, які стимулюють Т-клітини. Стан організму, що характеризується фіксацією IgE до специфічних алергенів на поверхні тучних клітин та базофілів, позначається як сенсibilізація.

Патохімічна стадія алергічних реакцій розвивається після повторного контакту зі специфіч-

ним алергеном. Алерген, що повторно надійшов у сенсibilізований організм, зв'язує фіксовані на поверхні тканинних базофілів (тучних клітин) специфічні до цього алергену АТ, що призводить до активації клітини з наступною її дегрануляцією. Специфічна активація тучних клітин під дією комплексу АГ–АТ призводить до активації фосфоліпази С і перетворень фосфоінзитидів з утворенням діацилгліцерину й інозитолтрифосфату. Діацилгліцерин активує протеїнкіназу С, а інозитолтрифосфат забезпечує мобілізацію Ca^{++} із внутрішньоклітинних депо і посилення його надходження в клітину з міжклітинного простору. Поряд з активацією тучних клітин підсилюється метаболізм арахідонової кислоти, що є похідною речовиною фосфоінзитидів. Накопичення внутрішньоклітинного Ca^{++} призводить до активації протеїнкінази А, яка, з одного боку, бере участь у регенерації ряду ліпідних медіаторів алергії, а з іншого боку – фосфорилує білки, які гальмують активацію тучних клітин.

При дегрануляції тучних клітин вивільняються медіатори, що містяться в гранулах: гістамін, гепарини, хондроїтинсульфат, протеїнази та інші ферменти (триптаза, роксидаза, супероксиддисмутаза).

Патофізіологічна стадія алергічних реакцій є проявом дії медіаторів, що вивільняються у патохімічну стадію. Патофізіологічна стадія характеризується розвитком клінічних симптомів, особливості яких залежать від виду медіаторів і шокового органа.

Медіатори алергічних реакцій. Умовно виділяють дві групи медіаторів, що вивільняються з активованих гладеньких клітин і базофілів.

Першу групу становлять речовини, які є у клітині до її активації й перебувають у зв'язаному стані з гранулярним матриксом. У ході активації клітини відбувається витіснення цих медіаторів із гранулярного матриксу й вивільнення їх у позаклітинне середовище (дегрануляція). Дегрануляція здійснюється протягом кількох секунд, у межах хвилини.

Другу групу становлять продукти (переважно з ліпідних попередників), які утворюються в ході активації клітин. Основним ліпідним попередником є арахідонова кислота, метаболіти якої (ейкозаноїди) продукуються трохи повільніше – протягом 10–45 хв. Серед ейкозаноїдів, які виділяються тучними клітинами, переважають продукти ліпок-

сигеназного шляху – лейкотрієни C4, B4 і D4, а серед продуктів циклоксигеназного шляху – простагландин D2. Утворені в ході активації клітини й медіатори, що вивільняються з неї, становлять велику групу посередників алергічної реакції. Крім того, тучні клітини є джерелами утворення й секреції цитокінів, зокрема ІЛ-3, 4, 5, 6, 13 та ІЛ-8. Базофіли також синтезують, містять і секретують ІЛ-4 (але не ІЛ-3, 5, 10, ГМ-КСФ), ІЛ-13, макрофагальний білок запалення (MIP) 1-альфа. Час виділення цитокінів ще більше відстрочений і триває від 2 до 12 год. За функціональними властивос-

тями медіатори можуть являти собою речовини, що мають вазоактивну дію, здатність викликати скорочення гладкої мускулатури, стимулювати периферичні нервові закінчення, хемотаксичну дію, ферментативну активність, імунотропну дію та ін. Той самий медіатор може проявляти різні види активності.

До медіаторів алергічних реакцій варто віднести: гістамін, серотонін (5-окситриптамін), еозинофільні хемотоксичні фактори (ЕХФ), нейтрофільні хемотоксичні фактори (НХФ), протеази, фермент триптазу й ін.

15.8.

ДІАГНОСТИЧНІ АЛЕРГІЧНІ ПРОБИ

Діагностичні алергічні проби (ДАП) – проводяться після того, як шляхом ретельного збору анамнезу виявлене коло підозрюваних алергенів. Проби виконують поза фазою загострення захворювання і не раніше ніж через 2–3 тижні після перенесеної гострої алергічної реакції, тому що чутливість організму до алергену протягом цього часу знижується.

Загальноприйнятим методом діагностики алергії й виявлення причинних алергенів є шкірні проби. Шкірна проба виявляє наявність або відсутність ІgЕ-залежної алергії на алерген. Найпопулярнішим методом діагностики алергії є прик-текст (укол).

Розрізняють шкірні й провокаційні ДАП. Шкірні проби ґрунтуються на виявленні специфічної сенсibilізації організму шляхом введення алергену через шкіру. При цьому оцінюють величину й характер запальної реакції, що розвивається у відповідь. Розрізняють якісні й кількісні шкірні проби. За допомогою якісних шкірних проб визначають наявність або відсутність сенсibilізації до даного алергену. Ці проби використовують при діагностиці алергічних, а також деяких інфекційно-алергічних (туберкульоз, бруцельоз та ін.) і паразитарних (гельмінтози) хвороб. Кількісні шкірні проби дозволяють одержати дані про ступінь сенсibilізації організму. З їх допомогою визначають мінімальну концентрацію специфічного алергену, при якій він викликає у сенсibilізованому організмі видиму алергічну реакцію. Цей метод називається алергометричним титруванням. За його допомогою встановлюють дозу алергену, з якої можна починати специфічну гіпосенсibilізацію (зниження

рівня сенсibilізації) шляхом введення в організм алергену.

Залежно від методики проведення, шкірні проби можуть бути прямими й непрямими. При прямих шкірних пробах алерген вводять внутрішньошкірно або ушкоджуючи епідерміс шляхом уколу, подрипини. При краплинних і аплікаційних прямих шкірних пробах алерген (звичайно лікарський препарат або речовину) наносять на неушкоджену шкіру у вигляді краплі чи аплікації. Відповідна шкірна реакція вважається позитивною при появі гіперемії, інфільтрації або пухиря. Вона може виникнути протягом 20 хв. (негайна реакція), через 6–12 год. (реакція перехідного типу), через 24–48 год. (уповільнена реакція). Тип відповідної шкірної реакції залежить від характеру імунологічного механізму алергічної реакції. Найчутливішою є внутрішньошкірна проба, а далі – скарифікаційна, укол, аплікаційна і краплинна проби.

До непрямих шкірних проб належить реакція Прауснітца – Кюстнера, при якій сироватку крові хворого вводять внутрішньошкірно здоровій людині й після фіксації антитіл на шкірі реципієнта (через 24 год.) у те ж місце вводять алерген. За розвитком місцевої шкірної реакції судять про наявність антитіл-реагінів у дослідженій сироватці. Дана реакція не виключає можливості переносу із сироваткою крові збудників при наявності латентної інфекції у донора, тому застосування її обмежене. Найдоцільніше виявляти антитіла-реагіни за допомогою різних реакцій імунітету *in vitro*. Вибір виду шкірної проби залежить від захворювання,

передбачуваного ступеня чутливості, характеру алергену, а також від реактивності шкіри. Прийом деяких лікарських препаратів (антигістамінних, седативних засобів) різко зменшує реактивність шкіри, тому перед проведенням алергічного обстеження необхідно протягом 5–7 днів утриматися від прийому цих лікарських засобів.

У діагностиці алергічних хвороб не можна повністю покладатися на шкірні проби та переоцінювати їх результати. Постановку шкірних проб та оцінку їх результатів проводить тільки спеціально навчений медперсонал.

При невідповідності даних алергічного анамнезу та результатів шкірних проб у період ремісії рекомендовані провокаційні проби. Ці проби ґрунтуються на відтворенні алергічних реакцій введенням алергену в орган або тканину, ураження яких є провідним у картині захворювання. Розрізняють кон'юнктивальні, назальні й інгаляційні провокаційні проби. Кон'юнктивальна провокаційна проба проводиться шляхом закапування алергену в нижній кон'юнктивальний мішок. Реакція вважається позитивною при появі гіперемії кон'юнктиви, слюзотечі і свербіння повік. Назальну провокаційну пробу здійснюють при алергічних ринітах і полінозах: в одну половину носа закапують алерген, а в іншу – контрольну рідину. Реакція вважається позитивною при виникненні на боці закапування алергену утрудненого носового дихання і свербіння. Інгаляційний провокаційний тест застосовують

для етіологічної діагностики бронхіальної астми: за допомогою аерозольного розпилювача хворий вдихає через рот розчин алергену. Реакція вважається позитивною у випадку зниження більше ніж на 15 % життєвої ємності легенів.

До провокаційних проб належать також холодова і теплова проби, які використовуються при холодовій і теплової кропивниці. При відсутності чітких ознак захворювання проводять експозиційну провокаційну пробу. Вона ґрунтується на безпосередньому контакті хворого з підозрюваним алергеном у тому середовищі, в якому хворий звичайно перебуває.

Особливе місце займає елімінаційна проба – виключення з харчового раціону передбачуваного алергену, шляхом переведення хворого, що страждає на побутову алергію, у так звану безалергенну палату. Лейкоцитопенічну і тромбоцитопенічну провокаційні проби застосовують у діагностиці харчової й медикаментозної алергії. В основі цих проб лежить зниження числа лейкоцитів і тромбоцитів у крові після введення хворому випробовуваного алергену.

Внутрішньошкірні алергічні проби широко використовують для діагностики ряду інфекційних захворювань (туберкульоз, бруцельоз, туляремія та ін.). При цьому внутрішньошкірно вводять невелику кількість (строго дозовано!) відповідного алергену, вилученого із збудника. Позитивна проба проявляється запаленням і почервонінням на місці введення алергену (рис. 15.2).



Рис. 15.2. Шкірна алергічна проба

Алергенспецифічна імунотерапія веде свою історію з 1911 року, коли вона була використана для лікування полінозу (сезонного алергічного риніту). Цей метод лікування полягає у введенні в організм пацієнта зростаючих доз водно-сольового екстракту того алергену, до якого у хворого виявлена підвищена чутливість і який відповідає за клінічні прояви захворювання. Метою лікування є зниження чутливості пацієнта до природної експозиції даного алергену – специфічна гіпосенсибілізація.

Введенням алергену досягається імунологічно (переважно) опосередковане підвищення “стійкості” до дії антигену (алергену); саме в цьому була помічена схожість самої процедури з вакцинацією, а алергенних екстрактів – з вакцинами (“алерговакцини”). Із часу появи алергенспецифічної гіпосенсибілізуючої терапії (алергенспецифічної імунотерапії – CIT) накопичено величезний досвід клінічного застосування CIT. Вона стала одним із найбільш науково виправданих і ефективних методів лікування алергічних захворювань, у першу чергу тих, що пов’язані з Ig-опосередкованим механізмом алергії.

Механізм десенсибілізації до кінця не відомий. Припускається, що зростаючі дози алергену забезпечують підвищення рівня активності супресорних Т-клітин і продукції антитіл IgG і IgA, які блокують алерген і тим самим перешкоджають його взаємодії з IgE.

Застосовують індивідуалізовані схеми десенсибілізації з урахуванням даних анамнезу й результатів шкірних проб. Як правило, починають із розведення 1 : 100 000. При підвищеній реактивності шкіри (позитивна реакція розвивається через 3–5

хв. після введення екстракту алергену) десенсибілізацію починають із більших розведень – 1 : 1 000 000–1 : 10 000 000. Ефективність десенсибілізації підвищується при збільшенні загальної дози алергену. Максимальна допустима доза алергену індивідуальна, її не можна передбачити за результатами шкірних проб і даних анамнезу.

Десенсибілізація ефективна у 80–90 % хворих алергічним ринітом, викликаним пилом злаків, дерев і трав. Десенсибілізацію вважають неефективною, якщо протягом 2 років не відбулося помітного поліпшення, не знизилася чутливість до алергену й потреба у медикаментозному лікуванні.

Лікувальні алергени. Протягом усієї історії існування клінічної алергології для алергенспецифічної діагностики та лікування використовували переважно препарати, одержані екстракцією водно-сольовим розчином активних діючих речовин з різної сировини (рослинного й тваринного походження), при контакті з якими виникають алергічні хвороби та реакції. Такі водно-сольові екстракти, крім алергенних, містять інші компоненти, які позначаються на якості препарату. Тому алергенні препарати піддають спеціальному очищенню, методи якого увесь час удосконалюються.

Нові технології клонування білкових молекул уже зараз дали змогу одержати багато важливих алергенів (алергени пилку рослин, постільного кліща, епідермісу деяких тварин, комах, отрути перетинчастокрилих та ін.) у вигляді індивідуальних рекомбінантних білків, що мають порівняльну алергенну активність із відповідними природними білковими алергенами.

Аутоімунні захворювання входять до числа головних медичних проблем сучасного людства. Наприклад, тільки у Сполучених Штатах Америки 6,5 млн чоловік уражено ревматоїдним артритом – найпоширенішим аутоімунним захворюванням. Ві-

домо понад 80 різних аутоімунних захворювань, які викликають важкі страждання, обмеження фізичних можливостей і навіть смертельні наслідки. Рік у рік число хворих на аутоімунну патологію збільшується.

Аутоімунні захворювання – це цілий клас різних за клінічними проявами захворювань, які розвиваються в результаті патологічної продукції аутоагресивних антитіл або розмноження аутоагресивних клонів кілерних клітин проти здорових, нормальних тканин власного організму, які призводять до uszkodження та руйнування нормальних тканин і до розвитку аутоімунного запалення.

Аутоімунна патологія запускається появою в організмі аутоантигенів – змінених в антигенному відношенні структур власного організму (під дією фізичних та хімічних чинників, патологічних процесів, інфекційних агентів), або інфекційних агентів, близьких в антигенному відношенні до власних антигенів господаря. Аутоантигени імунна система розпізнає як “чужі” і реагує на них певними реакціями імунного захисту.

Отже, продукція патологічних антитіл або патологічних кілерних клітин може бути пов’язана з інфікуванням організму інфекційним агентом, антигенні детермінанти антигенів якого нагадують антигенні детермінанти нормальних тканин організму хазяїна. Саме за таким механізмом розвиваються аутоімунний гломерулонефрит після перенесеної стрептококової інфекції або аутоімунні реактивні артрити після перенесеної гонореї.

Аутоімунна реакція може бути також пов’язана з викликанню інфекційним агентом деструкцією чи некрозом тканин, або зміною їх антигенної структури, так що патологічно змінена тканина стає імуногенною (імунологічно чужорідною) для організму господаря. Саме за таким механізмом розвивається аутоімунний хронічний активний гепатит після перенесеного гепатиту В.

Третя можлива причина аутоімунної реакції – порушення цілісності тканинних (гістогематичних) бар’єрів, які в нормі відокремлюють деякі органи тканини від крові й, відповідно, від імунної агресії лімфоцитів господаря. При цьому, оскільки в нормі антигени цих тканин у кров взагалі не потрапляють, тимус не чинить негативної селекції (знищення) аутоагресивних лімфоцитів проти цих тканин. Але це не заважає нормальному функціонуванню органа доти, доки не порушено тканинний бар’єр, що відокремлює даний орган від крові. Саме за таким механізмом розвивається хронічний аутоімунний простатит: у нормі простата відділена від крові гемато-простатичним бар’єром, антигени тканини простати в кров не попадають, тимус не знищує “антипростатичні” лімфоцити. Але при запаленні, травмі або інфікуванні простати порушується цілісність гематопростатичного бар’єру і може роз-

початися аутоагресія проти тканини простати. За схожим механізмом розвивається аутоімунний тиреоїдит, тому що в нормі колоїд щитоподібної залози в кров також не попадає (гематотиреоїдний бар’єр), у кров вивільняється лише тиреоглобулін з пов’язаними з ним Т3 і Т4.

Четверта можлива причина аутоімунної реакції організму – гіперімунний стан (патологічно посилений імунітет), імунологічний дисбаланс із порушенням “селекторної” функції тимуса, що пригнічує аутоімунітет, або зі зниженням активності Т-супресорної субпопуляції клітин і підвищенням активності кілерних і хелперних субпопуляцій.

Іноді антитіла, що утворюються у відповідь на введення будь-якого мікроорганізму, виявляються здатними реагувати також із компонентами свого організму, тобто набувають властивості аутоантитіл. Така перехресна реакція стає можливою через схожість будови окремих ділянок молекул свого й чужого антигену (антигенних детермінант). Це явище одержало назву молекулярної мімікрії і спостерігається, наприклад, при ревматизмі, коли антитіла, спрямовані проти стрептокока, взаємодіють і з нормальними антигенами серцевого м’яза й суглобів. Введення лікарських засобів або проникнення вірусів може також призводити до реакції імунної системи на аутоантигени. Це відбувається за рахунок поєданого розпізнавання останніх на клітинній мембрані у комплексі з антигенами ліків або вірусів.

Аутоімунна патологія може торкатися різних органів і тканин людини. Іноді атаці піддається який-небудь один орган, як, наприклад, підшлункова залоза при юнацькому діабеті або центральна нервова система при розсіяному склерозі. В інших випадках, наприклад, при системному червоному вовчаку та ревматоїдному артриті, патологічні зміни зачіпають багато органів. Спектр аутоімунних захворювань визначається специфічністю утворених аутоантитіл і аутореактивних Т-клітин і тим, в яких органах локалізовані розпізнані аутоантигени.

Класичними прикладами аутоімунної патології є ювенільний діабет, розсіяний склероз, системний червоний вовчак та ін.

Аутоімунна патологія запрограмована генетично. Чутливість до аутоімунізації не залежить від будь-якого одного гена, а визначається поєднанням кількох генів (імовірно, біля десяти), що контролюють як імунну відповідь, так і особливості структури компонентів органів-мішеней. Важлива роль у формуванні генетичної схильності належить генам системи головного комплексу гістосумісності.

Дотепер не виявлено жодного збудника інфекцій, який вірогідно є першопричиною якогось аутоімунного захворювання. Відомо багато мікроорганізмів, окремі білки яких мають деяку структурну подібність із білками людини, що виступають у ролі аутоантигенів. Такі мікроорганізми можуть запускати аутоімунну перехресну реакцію анти-тіл і Т-лімфоцитів. Зокрема, для розсіяного склерозу в якості можливих агентів, що викликають молекулярну мімікрію, називають віруси кору й гепатиту В. Нарешті, деякі хвороботворні бактерії й віруси (стафілококи, стрептококи, ретровіруси та ін.) продукують так звані суперантигени – токсичні білки, що здатні неспецифічно стимулювати лімфоцити, викликати їх поліклональну активацію і потужну імунну відповідь. Якщо нормальні антигени активують тільки одну з 10 тис. Т-клітин, то суперантигени – чотири з п'яти, тобто більшість

Т-лімфоцитів організму. Логічно припустити, що серед них напевно знайдуться аутоімунні, і після впливу суперантигену вони можуть руйнувати тканини власного організму. Такий механізм активації, імовірно, лежить в основі ревматоїдного артрити – хвороби, при якій розвивається хронічне запалення суглобів, а також серця, судин і легенів.

Крім інфекційних агентів, велике значення у розвитку аутоімунних захворювань мають токсичні речовини: хімічні барвники, органічні розчинники, солі свинцю й багато інших. Високі рівні захворюваності різною аутоімунною патологією відзначені в областях з розвинутою промисловістю і сильними забрудненнями довкілля. Нерівномірне поширення деяких хвороб у різних регіонах пов'язують із кліматом, рельєфом, складом ґрунтів та інших географічних характеристик місцевості.

15.11.

ВЧЕННЯ ПРО ІМУНОЛОГІЧНУ ТОЛЕРАНТНІСТЬ

Імунологічна толерантність – імунологічне явище, коли імунна система не реагує будь-якою реакцією імунітету на чужорідні антигени (толерогени).

Імунологічна толерантність – це стан вибіркової імунологічної стерпності (ареактивності) стосовно конкретних антигенів при збереженні імунологічної реактивності на інші антигени. Імунологічна толерантність – не спадкова, а набута властивість.

Толерантність поділяється на природну (ауто- толерантність, толерантність до свого) і набуту.

Фундамент для вивчення імунологічної толерантності заклали М. Бернет і Ф. Феннер. Вони вважали, що для захисту організму від імунної аутоагресії імунна система повинна навчитися розрізняти власні компоненти організму ще до дозрівання імунної системи, що настає при народженні. Усе, із чим зіштовхнулася імунна система внутрішньоутробно, – своє; усе, з чим зіштовхнулася після народження, – чуже. Це було доведено в експерименті із введенням внутрішньоємбріонально чужорідних клітин. Ці дані лягли в основу клонально-селекційної теорії М. Бернета.

У процесі становлення імунної системи переважно під час ембріонального розвитку відбувається селекція лімфоцитів. Спочатку відбираються лімфоцити, що розпізнають молекулярні конфігурації,

значущі з погляду захисту організму; потім вибираються аутореактивні клони (потенційно агресивні відносно власних тканин) і залишаються лише ті лімфоцити, що здатні розпізнавати чужорідні молекули. Клони, які б могли продукувати антитіла до антигенів власних тканин, стають забороненими. Вони елімінуються або інактивуються шляхом апоптозу. За цією версією, антитіла (аутоантитіла) до власних тканин не можуть створюватися. Виняток становлять забар'єрні органи. Очі, мозок, сім'яники відокремлені від імунної системи всього організму бар'єрами. Прорив цих бар'єрів (наприклад, внаслідок травми) викликає реакцію імунної системи й аутоімунне ушкодження цих органів.

Однак в останні роки були виявлені природні аутоантитіла до багатьох власних структур. Ці аутоантитіла належать в основному до IgM і частіше спрямовані проти ДНК, фосфоліпідів, цитохромів, колагену та ін. Також було встановлено, що у тимусі представлена лише частина антигенів, власних даному організму; отже, частина аутоспецифічних (органоспецифічних) клонів Т-клітин не може бути піддана делеції (вибракуванню) всередині тимусу. Тому процес вибракування аутореактивних клонів триває й поза тимусом на периферії імунної системи.

Таким чином, ауто толерантність не є абсолютною й можливі ситуації її зриву і розвитку ушкодження власних тканин, наприклад, під впливом надактивних антигенів (суперантигенів).

Після народження дитини можна індукувати толерантність, вводячи відповідні антигени в організм у період його імунологічної незрілості або після ушкодження імунної системи, однак на відміну від ембріонального й періоду новонародженості, створення імунологічної толерантності у дорослих вимагає більших доз антигену. Механізм цього явища пов'язаний з більшою чутливістю незрілих лімфоцитів, ніж зрілих до толерогенних впливів.

Припускають можливість створення толерантності при вакцинації імунокомпromетованих організмів. У зв'язку з цим обов'язкове попереднє прогнозування імунної відповіді перед вакцинацією, особливо у дітей.

Фізичні властивості антигену можуть впливати на його здатність індукувати толерантність або імунітет. Антиген можна розділити шляхом ультрацентрифугування на низькомолекулярну й високомолекулярну фракції. Низькомолекулярна фракція – переважно толерогенна; високомолекулярна – імуногенна. Надалі ультрацентрифугування замінили “біологічною фільтрацією” – фагоцитозом. Виявилось, що низькомолекулярні компоненти антигену фагоцитуються повільно, а високомолекулярні – швидко. При виражених дефектах фагоцитозу вакцинні антигени можуть індукувати імунологічну толерантність у зв'язку з їх тривалою персистенцією в організмі. Дефекти фагоцитозу можуть сприяти також генералізації інфекції і розвитку септичного стану.

Формування природної імунологічної толерантності принципово не відрізняється від набутої, і для цього не так важливе внутрішньоутробне контактування з антигеном, як постійна його присутність в організмі. Припускають, що ступінь чужорідності будь-якого антигену для даного організму обернено пропорційна інтенсивності й часу контакту його з імунною системою організму.

Крім імунологічної толерантності, другою важливою регуляторною системою, що запобігає домінуванню клонів, є система супресії.

Система супресії – це насамперед пригнічення функції антигенспецифічних хелперних Т-клітин. Для цього існує супресорна функція імунокомпетентних клітин. В останні роки виявлено складніший тип контролю, при якому певна група Т-клітин робить Т-хелпери нечутливими до дії Т-супресорів. Ці клітини названі контрсупресорами, або вето-клітинами.

До системи супресії входить також імунологічна мережа Ерне (ідіотип – антиідіотипічна регуляція). Блокада відповідного рівня антитіл (ідіотипів) антиантитілами (антиідіотипами, або паратопами) гальмує або активує даний клон лімфоцитів. Із цього випливає загальне уявлення про те, що лімфоцит перебуває у стані динамічної рівноваги, піддаючись одночасно збалансованому стимулюючому й супресорному впливу. Таким чином, залежно від потреб організму відбувається дозована експансія даного клону, перехід його на новий рівень імунної відповіді та підтримка цього рівня до наступного стимулюючого або супресорного впливу.

15.12.

ТРАНСПЛАНТАЦІЙНИЙ ІМУНІТЕТ

Основні закономірності відторгнення чужорідної тканини були виявлені при трансплантації шкірних клаптиків між інбредними лініями мишей. При первинному пересадженні алотрансплантата в перші дві доби встановлюється загальний кровообіг між трансплантатом і реципієнтом, краї пересадженої шкіри зростаються зі шкірою господаря. Зовні протягом 4–5 днів здається, що трансплантат прижився. Однак саме в цей зовні благополучний період формуються ефекторні механізми відторгнення. До 6–7 доби спостерігається набряклість трансплан-

тата, припиняється його кровопостачання, розвиваються геморагії. У зоні локалізації трансплантата накопичуються клітини запальної реакції, серед яких домінують лімфоцити. Починається процес деструкції трансплантата. До 10–11 дня трансплантат гине, і його пересадження на вихідного донора не веде до відновлення життєздатності.

При повторному пересадженні трансплантата від того ж донора реакція відторгнення розвивається приблизно у два рази швидше – за 6–8 діб. Початкова незначна васкуляризація трансплантата

швидко змінюється тромбозом судин і клітинним некрозом. Іноді спостерігається особливо гостра форма вторинного відторгнення за типом “білого трансплантата”. При цій формі вторинного відторгнення не відбувається васкуляризації трансплантата, і процес відмирання тканини починається відразу після пересадження.

Основними факторами, що провокують відторгнення, є антигени гістосумісності; гени, що їх кодують, називаються генами сумісності. Усього існує більше 30 локусів гістосумісності, і вони різні за ступенем відторгнення, яке викликають їхні продукти. Алоантигени, які кодуються генами МНС, викликають особливо сильну реакцію відторгнення; це ті самі молекули, які презентують антигени Т-клітинам. Продукти алельних варіантів інших генів гістосумісності – мінорні антигени гістосумісності – самі по собі (тобто за умови повної ідентичності по молекулах МНС між донором трансплантата й реципієнтом) викликають слабшу реакцію відторгнення, що набуває хронічного характеру. Однак у сполученні кілька мінорних (слабких) антигенів можуть викликати сильну реакцію відторгнення.

Картина відторгнення ниркового трансплантата у людей в основному аналогічна тій, що описана для мишей при відторгненні первинного шкірного трансплантата.

Гени МНС успадковуються відповідно до законів Менделя й експресуються кодомінантно. Іншими словами, кожний індивід успадковує два гаплотипи (“половинних набори”) генів, по одному від кожного з батьків; обидва гаплотипи експресовані рівною мірою. Молекули (антигени) МНС розподілені неоднаково серед клітин різних типів. У звичайних умовах молекули МНС класу I експресує більшість ядерних клітин (у деяких видів також еритроцити й тромбоцити), тоді як експресія молекул МНС класу II обмежена антигенпрезентуючими клітинами, такими як дендритні клітини і активовані макрофаги, і В-лімфоцитами. У деяких видів ці молекули виявляються також на активованих Т-клітинах і ендотелії судин.

Експресію антигенів МНС регулюють цитокіни – гамма-інтерферон і фактор некрозу пухлин. Обидва ці агенти служать потужними індукторами експресії МНС клітинами багатьох типів, які до цієї активації слабо експресують молекули МНС. І ця обставина відіграє істотну роль у реакції відторгнення трансплантата.

Основними, хоча й не єдиними, ефекторами трансплантаційного відторгнення є Т-клітини. Субпопуляційний аналіз Т-клітин, що беруть участь у

відторгненні, показав, що основними ефекторами є цитотоксичні CD8 Т-клітини і CD4 Т-клітини. Останні залучають у зону відторгнення трансплантата клітини запалення, і в першу чергу макрофаги.

Особливе місце у відторгненні трансплантата відіграють антитіла, які з тих чи інших причин активуються в організмі реципієнта. Такі антитіла, взаємодіючи з антигенами ендотелію судин, що пронизують трансплантат, активують систему комплементу і каскад реакцій, які призводять до закупорки судин. Випадки “білого трансплантата” саме і є наслідком активності попередніх антитіл.

Антитіла до чужорідних антигенів HLA можуть бути присутні у сироватці реципієнта до трансплантації. Їх виявлення свідчить про попередню імунізацію антигенами HLA. Вона можлива при переливанні цільної крові під час вагітності. Виявлення у сироватці реципієнта антитіл до антигенів HLA донора свідчить про високий ризик надгострого відторгнення трансплантата. Воно обумовлене утворенням комплексів, що складаються з антигенів трансплантата й антитіл реципієнта, які активують зсідання крові і призводять до тромбозу судин трансплантата. Оскільки відторгнення трансплантата викликають чужорідні антигени, кращий спосіб його профілактики – підбір донора, сумісного з реципієнтом за антигенами HLA. Якщо реципієнт уже імунізований антигенами HLA, донор повинен бути повністю сумісний з реципієнтом.

Слід згадати про особливу форму успішної “трансплантації”, яка здійснюється самою природою. Ідеться про плід, що розвивається в організмі вагітної жінки. Дійсно, зародок являє собою гетерозиготний організм, що включає антигени як матері, так і батька. Із цієї причини імунна система матері реагує на чоловічі антигени. Однак ніякого імунологічного конфлікту не відбувається, і в умовах норми вагітність триває відведений для неї час.

Одним із пояснень згаданого парадоксу є уявлення про бар’єрну функцію плаценти. Трофобластичні клітини, утворюючи зовнішній шар плаценти й контактуючи із тканинами матері, позбавлені антигенів гістосумісності і в силу цього не можуть служити мішенями для цитотоксичних Т-лімфоцитів або антитіл.

Другим фактором, що може захищати ембріон від імунологічної атаки з боку матері, є альфа-фетопротеїн. Добре відома яскраво виражена імуносупресивна активність цієї фетальної форми альбуміну. У ситуації можливого проникнення лімфоцитів матері у кровообіг зародка альфа-фетопротеїн виступає як блокатор імунологічної активності сенсibilізованих лімфоцитів.

Провідну роль лімфоїдних клітин у первинній реакції відторгнення не можна поширити на всі випадки трансплантації органів. Наприклад, при

трансплантації нирок у руйнуванні трансплантата беруть участь також антитіла і відбувається взаємодія гуморальних і клітинних факторів імунітету.

15.13.

ПРОТИПУХЛИННИЙ ІМУНІТЕТ

Інтерес до імунології пухлинних захворювань виник після того, як була експериментально продемонстрована наявність специфічних пухлинних антигенів. Імунізація такими антигенами тварин індукувала несприйнятливості до пересадження їм тих же самих пухлинних тканин. Пересадження, однак, одночасно великої кількості пухлинних клітин приводило до подолання такого імунного бар'єра, що проявлялося у прогресивному рості пухлини.

В імунній відповіді на пухлинну тканину важливу роль відіграють специфічні для даних антигенів антитіла, мононуклеарні фагоцити, натуральні кілери й цитотоксичні Т-лімфоцити (рис. 15.3). Основні класи протипухлинних антитіл представлені IgM і IgG. Фіксація антитіл на пухлинних клітинах сама по собі не веде до помітного пригнічення їхньої функ-

ції або руйнування. Вона призначена лише бути сигналом для ефektorів, що викликають цитоліз.

Важлива роль в цьому процесі належить активованому комплементу, а також моноцитам і макрофагам – дуже ефективним цитотоксичним ефektorам в імунному захисті. Макрофаги беруть участь у запуску імунної відповіді в якості антигенпрезентуючих клітин. Макрофаги також продукують фактор некрозу пухлин, що має цілу низку цитотоксичних і регуляторних властивостей.

Натуральні кілери (НК) є великими лімфоцитами із зернистою цитоплазмою, здатними знищувати певні пухлинні клітини без залучення до цього імунологічної пам'яті. Механізм лізису, викликаного НК, до кінця не з'ясований, але відомо, що для його реалізації необхідний контакт між клітинами й участь цитотоксинів. НК, імовірно, важливі у здійсненні імунного нагляду й знищенні пухлинних клітин.

Цитотоксичні Т-лімфоцити є єдиними ефektorами із властивою їм імунологічною специфічністю за рахунок наявності в них антигенспецифічних рецепторів. Ці цитотоксичні клітини викликають ультраструктурні ушкодження цитолемі клітин-мішеней. Їхній клон може збільшуватися в присутності інтерлейкіну-2 (ІЛ-2). Т-супресори можуть диференціюватися в організмі при наявності пухлинних антигенів.

Концепція імунологічного нагляду ґрунтується на гіпотезі, яка полягає в тому, що в основі канцерогенезу лежать спонтанні мутації. Суть імунного нагляду полягає в розпізнаванні чужорідних антигенів пухлинної клітини та формуванні імунної відповіді, спрямованої на знищення цієї клітини. Описано цілий ряд механізмів, які дають змогу пухлинним клітинам ухилятися від такого роду імунного нагляду. В осіб із вродженим імунним дефіцитом частота виникнення раку в 10 000 разів вища, ніж у осіб того ж віку в цілому у популяції.

Даних про недостатність вироблення антитіл при раковому захворюванні у більшості хворих немає. З іншого боку, клітинно опосередкована імунна відповідь у хворих з деякими типами пухлин зна-

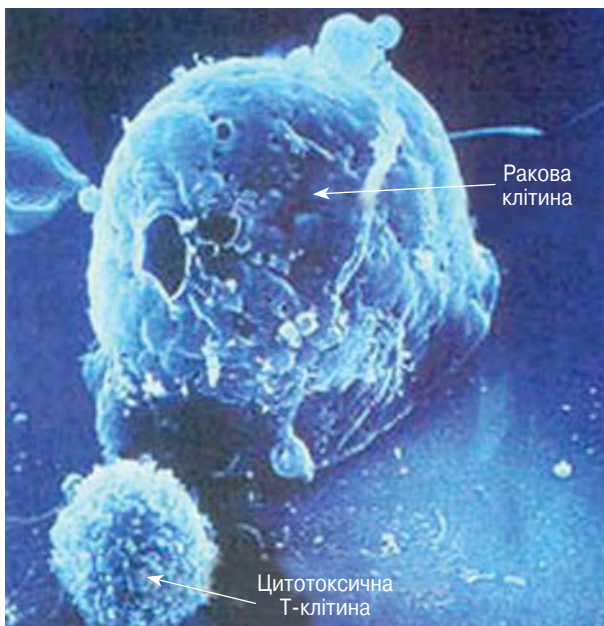


Рис. 15.13. Цитотоксичний Т-лімфоцит атакує ракову клітину

чно порушена. Особливо це стосується пухлин лімфоїдної системи. У хворих із солідними пухлинами ступінь вираженості імунологічних порушень варіює

залежно від обсягу пухлинної тканини. У стадії запущеної пухлини може спостерігатися імунологічна анергія.

15.14.

ЗАКОНОМІРНОСТІ ІМУНОЛОГІЇ ВАГІТНОСТІ

Імунологія репродукції займається вивченням імунних механізмів, що беруть участь у розвитку статевих клітин чоловіків і жінок, заплідненні, вагітності, пологах, післяпологовому періоді, а також при гінекологічних захворюваннях.

У перші тижні вагітності відбувається перебудова імунної системи матері й формування механізмів адаптації до присутності в утробі організму, який розвивається.

Незважаючи на те, що ембріон розвивається з яйцеклітини – клітини репродуктивної системи жінки, після запліднення генетичний код майбутнього організму складається з комбінації ДНК матері й батька і є унікальним. Клітини майбутнього організму продукують власні білки й імунні агенти, які можуть взаємодіяти з імунною системою матері як безпосередньо на ранніх етапах, так і через гемоплацентарний бар'єр після формування дитячого місця (плаценти).

Під час вагітності й раннього післяпологового періоду змінюється як кількісний, так і якісний склад імунокомпетентних клітин периферичної крові. Від початку вагітності й протягом усього її строку абсолютна кількість Т-лімфоцитів та їх основних різновидів (CD4 і CD8) зменшується. У післяпологовому періоді кількість Т-лімфоцитів у крові підвищується. Ці зміни відображають загальну картину змін імунної системи в організмі матері під час вагітності.

Однак говорити про вагітність як про імунодефіцитний стан навряд чи можливо, оскільки, незважаючи на стан пригнічення активності клітин імунної відповіді жінки до клітин плода, у вагітної збережена динамічна антигенспецифічна імунна відповідь Т-лімфоцитів, які відповідають за клітинну ланку імунної відповіді. Велика кількість проліферуючих Т-лімфоцитів у крові вагітної жінки чітко визначається вже на 9–10 тижні після зачаття. Ці зміни досягають максимуму в другому триместрі вагітності. Після 30 тижнів вагітності майже всі клітини, які проліферували, зникають. До моменту

пологів рівень Т-лімфоцитів повертається до нормальних значень.

Доведено, що Т-лімфоцити матері розпізнають антигени плода. Ця антигенспецифічна імунна відповідь на батьківські антигени призводить до збільшення кількості й накопичення певних видів Т-лімфоцитів. Під час вагітності відбувається “навчання” Т-лімфоцитів матері до успадкованих від батька антигенів тканинної сумісності. У цей час у матці міститься велика кількість клітин, відповідалних за неспецифічну імунну відповідь, – макрофагів, що розташовуються в ендометрії й міометрії. Їхня кількість регулюється гормонами яєчників. Макрофаги містять рецептори до естрогенів – жіночих статевих гормонів; також матка виділяє спеціальні речовини, які сприяють міграції макрофагів у зону дитячого місця.

Добре відома продукція антитіл проти антигенів батька під час вагітності. При нормальному розвитку вагітності батьківські антигени, імунокомплекси з батьківськими антигенами, що циркулюють у крові, та вільні антитіла до батьківських антигенів відзначаються в ранніх термінах вагітності. Імунна відповідь матері спрямована проти деяких, але не проти всіх невідповідних тканинних антигенів плода. Роль антитіл, спрямованих проти батьківських антигенів, в імунному гомеостазі при вагітності дотепер до кінця не ясна. Є дані, що жінки, сумісні із чоловіком за тканинними антигенами, не виробляють достатньої кількості антитіл до антигенів плода і страждають звичним невиношенням вагітності. Імунізація таких жінок батьківськими Т і В-лімфоцитами з наступною появою антитіл до тканинних антигенів чоловіка дає можливість відновлення фертильності та народження доношених дітей.

До 10 тижнів вагітності плід стає не просто імунологічним паразитом, а імунологічним партнером матері. Ця взаємодія веде до розвитку імунологічного впливу в організмі матері, що залишає слід на все життя. Після встановлення імунологічного симбіозу між матір'ю й плодом система стає винятково

стійкою до несприятливих імунологічних впливів. Гормональні й інші події, запрограмовані на кінець вагітності, призводять до розриву імунологічного симбіозу. Після пологів матка відновлюється й стає готова до наступної успішної вагітності від даного батька. Зміна чоловіка може приводити до нових, у тому числі й несприятливих, типів імунної відповіді під час вагітності.

Супресія специфічної ланки імунної відповіді матері при вагітності не просто супроводжується, а й компенсується активацією системи неспецифічного імунітету. Це означає, що при вагітності виникає новий унікальний рівноважний стан між специфічним і неспецифічним імунітетом матері, при якому центральною клітиною імунної адаптації матері стає не лімфоцит, а моноцит.

Активация системи природного імунітету під час вагітності забезпечує ефективний захист організму від більшості бактеріальних інфекцій. Однак цього часто буває недостатньо для елімінації внутрішньоклітинних збудників, таких як лістерії або віруси. Тому вірусні інфекції під час вагітності можуть протікати важче, ніж поза вагітністю. Гіперактивация системи природного імунітету під час вагітності може служити одним із факторів розвитку таких

порушень, як невиношування вагітності й нефропатія вагітних (системна ендотеліальна дисфункція).

Антифосфоліпідний синдром (АФС) є однією з причин звичного невиношування вагітності. Фосфоліпіди є важливою складовою всіх біологічних мембран, тому поява антифосфоліпідних антитіл може порушити функцію клітин, стати причиною розвитку запальної реакції, викликати порушення згортання крові. Антифосфоліпідні антитіла виявляються у 22 % жінок зі звичним невиношуванням вагітності. Частота АФС підвищується на 15 % із кожним наступним викиднем. Таким чином, АФС є не тільки причиною, а й ускладненням звичного невиношування вагітності. Підвищення титру антинуклеарних антитіл виявляється у 22 % жінок зі звичним невиношуванням вагітності й у 50 % жінок з безплідністю і невдачею екстракорпорального запліднення. Антитіла до ДНК можуть бути спрямовані проти ДНК, полінуклеотидів і гістонів.

Серед гінекологічних захворювань до розвитку імунологічних порушень часто призводять хронічні запальні захворювання, генітальні інфекції й ендометріоз. Часто буває важко виділити первинний фактор порушень: чи то гінекологічні захворювання є наслідком імунодефіцитного стану, чи навпаки.

15.15.

ПОНЯТТЯ ІМУНОДЕФІЦИТНИХ СТАНІВ. ОЦІНКА ІМУННОГО СТАТУСУ ОРГАНІЗМУ

Імунодефіцит – це порушення структури й функції будь-якої ланки цілісної імунної системи, втрата організмом здатності чинити опір будь-яким інфекціям і відновлювати порушення своїх органів.

Імунодефіцит характеризується наявністю вродженого або набутого дефекту імунної системи, що проявляється різким зниженням кількості окремих популяцій імунокомпетентних клітин або порушенням синтезу імуноглобулінів. Ушкодження або недостатність функції однієї чи кількох ланок в імунній системі призводить до порушення імунної відповіді, що одержала назву імунодефіцитний стан.

Існує два різновиди імунодефіцитних станів:

- вроджений (спадково зумовлений) імунодефіцит;
- набутий імунодефіцит.

В основі спадково зумовленого імунодефіцитного стану (первинної імунологічної недостатнос-

ті) лежать генетично детерміновані дефекти клітин імунної системи. У той же час набутий імунодефіцит (вторинна імунологічна недостатність) є результатом впливу факторів зовнішнього середовища на клітини імунної системи. До найбільш повно вивчених факторів набутого імунодефіциту належать: іонізуюче випромінювання, опіки, політравматичні ушкодження, фармакологічні засоби й синдром набутого імунодефіциту (СНІД) людини, викликаний вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ).

Вроджений (спадково зумовлений) імунодефіцит (первинну імунологічну недостатність) можна умовно поділити на специфічну імунну недостатність та неспецифічну імунну недостатність. Причинами захворювань, обумовлених специфічною імунною недостатністю, є порушення функцій Т-лімфоцитів або В-лімфоцитів – основи набутого імунітету. Неспецифічні імунодефіцити пов'язані з порушеннями в таких елементах імунної системи,

як комплемент і фагоцити, що діють при імунній відповіді неспецифічно. Порушення в роботі імунної системи можуть бути пов'язані й з комплексними порушеннями, що зачіпають багато ланок імунітету.

При виникненні імунодефіцитного стану спостерігається підвищена чутливість до інфекційних захворювань. Інфекції, які частіше виникають у таких хворих, можна поділити на дві категорії. 1. При порушеннях, пов'язаних з імуноглобулінами, компонентами комплементу й фагоцитарною активністю, різко зростає сприйнятливості до повторних інфекцій, викликаних бактеріями, що мають капсулу (гноєтворні бактерії). 2. У випадках порушень у системі Т-клітинної ланки імунітету підвищується чутливість до мікроорганізмів, широко розповсюджених і в нормі нешкідливих (дріжджоподібні гриби, віруси тощо). При нормально функціонуючій імунній системі у здорових людей до них швидко розвивається несприйнятливості, а з виникненням недостатності, наприклад, Т-клітинної функції виникають опортуністичні інфекції.

Відомі наступні форми вродженої первинної специфічної імунологічної недостатності, які залежать переважно від ураження тієї чи іншої ланки імунітету:

1. Дефект гуморальної ланки імунітету (гіпо-, агаммаглобулінемії, селективні гіпогаммаглобулінемії).
2. Дефект клітинної ланки імунітету.
3. Комбінована недостатність гуморального й клітинного імунітету.

До вроджених форм первинної неспецифічної імунологічної недостатності, які також залежать від переважного ураження різних ланок імунної системи, варто віднести:

1. Недостатність білків системи комплементу.
2. Дефекти фагоцитарних клітин.

Набутий (вторинний) імунодефіцит виникає протягом життя пацієнтів і є результатом дії на організм цілого ряду хімічних, радіоактивних, медикаментозних та інших речовин, а також впливу вірусних інфекцій, хронічних запальних процесів, складних операцій, травм, стресу.

Набуті імунодефіцити – це група захворювань, в основі яких лежать або порушення окремих ланок імунітету, або комплексне ушкодження цієї системи під впливом факторів зовнішнього середовища

чи патологічних процесів, що за своєю етіологією не пов'язані з імунною системою, але справляють на неї пригнічувальний вплив. Вторинні імунодефіцитні стани можуть бути викликані недостатнім харчуванням людини, опроміненням, глюкокортикоїдною та антибіотиковою терапією, а також застосуванням інших фармакологічних препаратів.

Лімфопроліферативні захворювання (хронічний лімфолейкоз, мієлома та макроглобулінемія Вальденстрема) індукують загальне пригнічення клітинного імунітету. Багато впливів, таких як рентгенівське опромінення, введення цитотоксичних агентів і кортикостероїдів, можуть також пригнічувати імунореактивність. Вторинні імунодефіцити спостерігаються при злоякісних новоутвореннях, ВІЛ-інфекції або інфекціях, викликаних вірусом Епштейна – Барр, імуносупресивній терапії, старінні, виснаженні, втраті імуноглобулінів тощо.

Багато факторів можуть неспецифічно знижувати імунореактивність. Зокрема, реакції клітинного імунітету порушуються при недостатності харчування, особливо важлива щодо цього недостатність заліза. Найнебезпечніший у цей час синдром набутого імунодефіциту (СНІД).

Усі вищезгадані патологічні стани потребують застосування імуномодуючої терапії.

Препарати, які застосовуються для цілеспрямованого впливу на імунну систему, можна віднести до імуномодуляторів, імунокоректорів, імуностимуляторів та імунодепресантів.

Імуномодулятори – лікарські засоби, що мають імунотропну активність, які в терапевтичних дозах відновлюють функції імунної системи (ефективний імунний захист).

Імунокоректори – засоби та впливи (у тому числі й лікарські), що мають імунотропність, які нормалізують конкретні порушення імунної системи (компоненти або субкомпоненти Т-клітинного імунітету, В-клітинного імунітету, фагоцитозу, комплементу). Таким чином, імунокоректори – це імуномодулятори “точкової” дії.

Імуностимулятори – засоби, що підсилюють імунну відповідь (лікарські препарати, харчові добавки, ад'юванти й інші різні агенти біологічної або хімічної природи, що стимулюють імунні процеси).

Імунодепресанти – засоби, що пригнічують імунну відповідь (лікарські препарати, що мають імунотропну або неспецифічну дію й інші різні агенти біологічної або хімічної природи, що пригнічують імунні процеси).

Для того, щоб той чи інший лікарський препарат міг бути віднесений до групи імуномодуляторів,

повинна бути доведена його здатність змінювати імунологічну реактивність залежно від її вихідного

стану, тобто здатність підвищувати або знижувати показники імунітету.

15.16.

ОСОБЛИВОСТІ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ ПРИ БАКТЕРІАЛЬНИХ, ВІРУСНИХ, ГРИБКОВИХ ТА ПРОТОЗОЙНИХ ІНФЕКЦІЯХ

Механізми захисту при інфекційних хворобах, спричинених бактеріями, вірусами, грибами і найпростішими, мають свої особливості, пов'язані з біологічними властивостями збудників.

15.16.1. МЕХАНІЗМИ ЗАХИСТУ ВІД БАКТЕРІЙ

Після проникнення бактерій у тканини організму активізуються механізми неспецифічного захисту і розвивається специфічна імунна відповідь. Механізми захисту від бактерій значною мірою залежать від того, де розмножуються збудники – поза клітинами чи внутрішньоклітинно.

15.16.1.1. Механізми захисту при позаклітинному паразитизмі бактерій

Лізис бактеріальних клітин забезпечується дією лізоциму (мурамідази), який міститься у крові, лімфі та інших біологічних рідинах. Цей фермент руйнує пептидогліканову стінку грампозитивних бактерій, насамперед коків. У сироватці крові виявляють білки, що синтезуються тромбоцитами, так звані β -лізини, до яких чутливі здебільшого грампозитивні палички. Антибактеріальну дію мають також білки гострої фази запалення, зокрема С-реактивний білок, який сприяє фагоцитозу (опсонізації). Мананозв'язуючий білок реагує з полісахаридами капсули та стінки бактерій і стимулює фагоцитоз, а також активує комплемент за лектиновим механізмом.

Грамнегативні бактерії руйнуються при активації системи комплементу за альтернативним шляхом завдяки взаємодії ліпополісахариду клітинної стінки з фракцією С3b комплементу з участю білка пропердину. При цьому утворюється мембрано-атакуючий комплекс, який руйнує стінку бактерій.

Хоча для повного знищення бактерій у крові чи тканинах указаних факторів недостатньо, внаслідок руйнування бактерій виділяються поліпептиди, що

спричиняють активний хемотаксис поліморфноядерних лейкоцитів (фагоцитів).

На поверхні бактеріальних клітин є полісахариди, які взаємодіють з рецепторами макрофагів, започатковуючи процес фагоцитозу. Фагоцитовані бактерії інактивуються ферментами лізосом макрофагів. Макрофаги здійснюють фагоцитоз бактерій і презентують їхні антигени на своїй поверхні, де вони розпізнаються лімфоцитами Th1, внаслідок чого активуються процеси фагоцитозу та кілерні ефекти.

Бактерії також індують синтез макрофагами цитокінів запального процесу – інтерлейкінів 1 та 6 і фактора некрозу пухлин (ФНП).

Взаємодія бактеріальних антигенів з В-лімфоцитами веде до активації Th2 лімфоцитів і синтезу специфічних антитіл. Деякі бактерії активують В-лімфоцити без участі Т-лімфоцитів завдяки наявності у них антигенних епітопів, подібних до В-клітинних рецепторів. Внаслідок цього синтезуються специфічні IgM.

Захисна дія антитіл проявляється у нейтралізації токсинів бактерій (IgG), захисті слизових від адсорбції бактерій (IgA), опсонізації (стимуляції фагоцитозу).

Лізис бактерій настає внаслідок активації системи комплементу комплексом “антитіла – антигени бактерій” за класичним шляхом.

15.16.1.2. Захист від бактерій – внутрішньоклітинних паразитів

При внутрішньоклітинному паразитизмі такі механізми захисту, як дія лізоциму, активованого комплементу та антитіл, є неефективними, а більш дієвими є реакції клітинного імунітету. Вони спрямовані на клітини організму, в яких розмножуються бактерії або на яких презентуються бактеріальні антигени. Такі клітини розпізнаються і знищуються NK-клітинами (натуральними кілерами) за участю білків-гранзимів та перфоринів. Специфічні Т-лімфоцити – ефектори імунної відповіді ($\gamma\delta$ Т-лімфоцити) також здатні елімінувати клітини, ура-

жені внутрішньоклітинними бактеріями, за участю антибактеріальних антитіл та системи комплементу. Значну роль у клітинних механізмах захисту відіграють активовані макрофаги.

15.16.1.3. Протидія бактерій захисним реакціям організму

Антифагоцитарну дію мають полісахариди капсули. Такі бактерії фагоцитуються тільки після опсонізації їх специфічними антитілами, тому протягом кількох днів, до появи антитіл, вони інтенсивно розмножуються в організмі й можуть спричинити смертельну інфекцію. Антифагоцитарну дію має фермент плазмокоагулаза золотистого стафілокока, завдяки якій на клітинах утворюється шар білків плазми крові, і такі клітини не розпізнаються фагоцитами. Мікобактерії туберкульозу реагують із поверхневими рецепторами макрофагів і, проникаючи в клітини, блокують окисні процеси, від яких залежить лізис фагоцитованих клітин. Деякі бактерії можуть залишатися живими у макрофагах і навіть здатні викликати їх загибель. Захист від таких бактерій забезпечується завдяки клітинній імунній відповіді.

Деякі компоненти бактеріальних клітин мають антикомплементарну дію, зв'язуючи С-3 фракцію комплементу. Зокрема, антикомплементарну дію мають продукти розпаду білків, які утворюються внаслідок дії протеаз бактерій.

На поверхні клітинної стінки золотистого стафілокока міститься специфічний протеїн А, який реагує з константними доменами молекул антитіл, через що специфічна участь антитіл у захисних реакціях обмежується.

15.16.2. МЕХАНІЗМИ ПРОТИВІРУСНОГО ЗАХИСТУ

Основними біологічними властивостями вірусів є абсолютний внутрішньоклітинний паразитизм і неклітинна будова. Проникаючи в клітину, вірус репродукується в ній, що веде до її загибелі або розвитку латентної інфекції. Деякі віруси здатні інтегрувати свій геном у геном клітини.

15.16.2.1. Індукція синтезу інтерферонів

Під час внутрішньоклітинної репродукції вірусів індукується синтез альфа- і бета-інтерферонів, які захищають інші клітини від вірусів. При фагоцитозі вільних віріонів макрофагами індукується синтез

γ-інтерферону лімфоцитами Th1, який також має захисну протівірусну дію.

Інтерферони індують у клітині синтез ферментів, які порушують трансляцію мРНК, внаслідок чого репродукція вірусу стає неможливою. Проте при цьому порушується синтез клітинних білків і припиняється поділ клітини. Протівірусна дія інтерферонів неспецифічна, тобто інтерферони, індуковані одним вірусом, пригнічують репродукцію інших. Але інтерферони видоспецифічні, тобто пригнічують репродукцію вірусів тільки у клітинах свого виду.

15.16.2.2. Елімінація заражених вірусом клітин

Під час репродукції вірусу його антигени подаються на поверхневі мембрани клітини в комплексі з антигенами МНС, де вони розпізнаються цитотоксичними Т-лімфоцитами CD8. Ці лімфоцити знищують інфіковані вірусом клітини, припиняючи поширення вірусної інфекції і забезпечуючи тривалий імунітет щодо зараження клітин тим самим типом вірусу.

Інфіковані вірусом клітини також розпізнаються і знищуються NK-клітинами. Цьому сприяє знижена експресія антигенів МНС на поверхню заражених клітин. Протівірусні антитіла реагують з відповідними антигенами на поверхні клітини й блокують їх. NK-клітини здатні розпізнавати такі антитіла і знищувати клітини, на яких вони адсорбовані.

Інфіковані клітини можуть також знищуватися внаслідок комплементзалежного цитолізу. При цьому система комплементу може активуватися як за класичним комплексом (вірусні антигени на поверхні клітини – протівірусні антитіла), так і за альтернативними механізмами.

15.16.2.3. Елімінація та нейтралізація віріонів. Значення антитіл

Віріони, що перебувають поза клітинами, ефективно усуваються з організму завдяки макрофагальному фагоцитозу, хоча деякі віруси можуть зберігатися і навіть розмножуватися у фагоцитах. Макрофаги здійснюють презентацію вірусних антигенів; при розпізнаванні таких антигенів В-лімфоцитами та Th2 клітинами розвивається гуморальна імунна відповідь і синтез антитіл. Специфічні антитіла нейтралізують віруси, які перебувають поза клітинами. IgG нейтралізують віруси переважно у тканинній рідині, IgM – у крові, а секреторні IgA – на поверхні сли-

зових. Віруси, що перебувають у клітинах, не піддаються дії антитіл. Комплекси антитіл з вірусами активно фагоцитуються макрофагами, віріони також руйнуються внаслідок активації комплементу.

15.16.2.4. Протидія вірусів захисним реакціям організму

Віруси здатні уникати дії захисних факторів організму. Зокрема, деякі віруси репродукуються у клітинах, які не контактують з лімфатичною тканиною: віруси герпесу та папіломи – в епітеліальних клітинах, віруси, що спричиняють повільні інфекції, – у клітинах нервової системи.

Одним з ефективних механізмів такого явища є зміна антигенної структури віріонів. У вірусів грипу виявлено феномен поступової зміни антигенної структури (антигенний дрейф), а також появу нових антигенних варіантів (антигенний шифт).

Віруси, здатні інтегрувати свій геном у геном клітини, викликають слабку імунну відповідь. Так, при герпетичній інфекції спостерігається своєрідна рівновага між імунними механізмами та вірусом, що перебуває в латентній фазі. При зміні такої рівноваги, наприклад, при супутніх бактеріальних інфекціях, вірус може активізуватися.

Деякі віруси здатні розмножуватися в імунокомпетентних клітинах, що призводить до порушення їх функції або й загибелі. Так, вірус Епштейна – Барр уражує В-лімфоцити. При цій інфекції розвивається поліклональна стимуляція лімфоцитів, внаслідок чого синтезуються імуносупресивні автоантитіла. Вірус кору та лейкоцитарні Т-віруси, до яких належить вірус імунодефіциту, вибірково уражують різні субпопуляції Т-лімфоцитів. Загибель Т-лімфоцитів відбувається як внаслідок прямої цитопатогенної дії вірусів, так і через елімінацію інфікованих клітин кілерами.

Віруси здатні блокувати клітинні рецептори, з якими реагують молекули-регулятори імунних захисних реакцій – інтерлейкіни, TNF, інтерферони.

Ефективним механізмом протидії вірусів захисним реакціям є блокада синтезу антигенів системи HLA I-го та II-го класів або порушення їх транспорту на поверхню антигенпрезентуючих клітин. Внаслідок цього порушуються механізми розпізнавання вірусних антигенів, а це веде до розвитку повільних вірусних інфекцій із прогредієнтним фатальним перебігом, наприклад, до підгострого склерозуючого паненцефаломієліту, спричиненого вірусом, близьким до вірусу кору.

Важливе значення набуває також феномен антигенної мімікрії – маскування поверхневих антигенів вірусів (та інших інфекційних агентів) під антигени клітин господаря. Це дає можливість вірусам уникати розпізнавання клітинами імунної системи.

15.16.3. ОСОБЛИВОСТІ ІМУНІТЕТУ ПРИ ПАРАЗИТАРНИХ ІНФЕКЦІЯХ

Механізми імунітету при хворобах, спричинених одноклітинними паразитами (найпростішими) або гельмінтами, мають певні особливості залежно від типу паразитизму: кишковий, внутріклітинний, тканинний з виходом у кров'яне русло.

Одноклітинні паразити, які проникають у кров (малярійні плазмодії, трипаносоми, лейшманії) безпосередньо індукують синтез макрофагами медіаторів запального процесу – ІЛ-1, ІЛ-2, TNF. Макрофаги здатні фагоцитувати і руйнувати ці збудники, особливо після стимуляції їх Т-хелперами Th1.

Антитіла класів IgG та IgM мають захисну дію проти одноклітинних паразитів, що проникають у кров (трипаносом, спорозоїтів та мерозоїтів збудників малярії), а також проти внутрішньоклітинних паразитів, якщо їхні антигени присутні на поверхні клітин. У таких випадках настає активізація комплементу за класичним механізмом з наступним руйнуванням паразитів або інфікованих ними клітин організму.

При паразитарних інвазіях, спричинених гельмінтами, що мають тканинну стадію паразитизму (шистосомоз, трихінельоз, стронгілоїдоз, частково аскаридоз) зростає рівень IgE, які мають захисне значення. Антигени цих паразитів спричиняють активізацію лімфоцитів Th2, які синтезують ІЛ-1 та ІЛ-5. Під дією цих інтерлейкінів зростає синтез IgE та розвивається еозинофілія. У свою чергу, IgE активізують тканинні базофіли, які виділяють фактори (хемоатрактанти), що сприяють активізації еозинофілів. Ферменти еозинофілів здатні руйнувати оболонку паразитів і знешкоджувати їх.

Відомо, що паразитарні інвазії часто характеризуються хронічним перебігом, при цьому імунні механізми хазяїна не забезпечують звільнення організму від паразитів. Частково це пояснюється зміною антигенної структури поверхні паразита, деякі паразити мають антигени, близькі до антигенів клітин господаря (антигенна мімікрія).

У паразитів виявлено також певні фактори, які гальмують фагоцитоз та проліферацію Т-лімфоцитів, блокують ферменти лізосом, інакти-

вують комплемент. Відомі також ферменти паразитів (пептидази), які руйнують імуноглобуліни.

При паразитарних інвазіях часто розвивається стан алергії. Механізм алергізації полягає в тому, що під впливом антигенів паразита індукується синтез поліклональних IgE, що здатні реагувати з різними алергенами.

Інвазії часто супроводжуються автоімунними процесами з ураженням серця та суглобів; можливе також пошкодження тканин внаслідок утворення імунних комплексів.

15.16.4. ОСОБЛИВОСТІ ІМУНІТЕТУ ПРИ ГРИБКОВИХ ІНФЕКЦІЯХ

Основні механізми захисту при грибкових інфекціях мають характер клітинного імунітету. При біль-

шості поверхневих мікозів специфічні механізми захисту розвиваються слабо, обмеження процесу відбувається внаслідок неспецифічної запальної реакції та інших факторів, найважливішими з яких є фагоцитоз. Глибокі або системні мікози розвиваються в осіб з порушеннями клітинної ланки імунітету, зокрема при ВІЛ/ СНІД-інфекції.

При глибоких мікозах у крові присутні специфічні антитіла, які відіграють вторинну роль у формуванні імунної відповіді, але виявлення яких має діагностичне значення.

При грибкових інфекціях часто розвивається алергія, переважно за механізмами гіперчутливості сповільненого типу. Але підвищений синтез IgE може стати причиною бронхіальної астми, яка виникає при дії грибкових алергенів кімнатного пилу або зовнішнього середовища (див. розділ 21.8).

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ:

1. Які функції фагоцитів у неспецифічному імунітеті?
2. Які існують неспецифічні фактори захисту?
3. Що таке алергія?
4. Перечисліть основні типи алергічних реакцій за Джеллом і Кумбсом.
5. Які існують основні різновиди алергії?
6. Чим відрізняється гіперчутливість негайного типу від гіперчутливості сповільненого типу?
7. Назвіть основні алергічні проби.
8. Перечисліть способи десенсибілізації організму.
9. В яких випадках виникають аутоімунні реакції?
10. У чому суть імунологічної толерантності?

16 РОЗДІЛ

ІМУНОДІАГНОСТИКА ТА ІМУНОКОРЕКЦІЯ

16.1.

ПРИНЦИПИ І МЕТОДИ ІМУНОДІАГНОСТИКИ

Під терміном “імунодіагностика” розуміють виявлення та спостереження за перебігом інфекційного, імунного або іншого захворювання за допомогою діагностичних реакцій імунітету. Імунологічні реакції ґрунтуються на взаємодії антигену з антитілами чи антигенрозпізнавальними рецепторами лімфоцитів. Вони дозволяють знаходити в макроорганізмі антигени мікроорганізмів, здорової людини (гістосумісності, груп крові, CD-рецепторів, гормонів тощо), пухлин та інші чужорідні субстанції, виявляти антитіла різних класів і специфічності у біологічних рідинах, а також проводити серологічну ідентифікацію мікроорганізмів за допомогою діагностичних імунних сироваток.

Імунологічним реакціям властива висока чутливість та специфічність. Під чутливістю розуміють мінімальну кількість антигену або антитіла, яку дана реакція дозволяє виявити. Так, імуоферментний

метод виявляє 10^{-10} – 10^{-12} грамів антигену або антитіла в 1 літрі досліджуваної рідини (г/л). Чутливість радіоімунного аналізу ще вища – 10^{-12} – 10^{-15} г/л. Проте чутливість реакцій аглютинації та імунодифузії менша – відповідно $0,1$ – 60×10^{-3} і 3 – 100×10^{-3} г/л. Специфічність імунологічної реакції характеризує вибірковість реагування певного антигену з відповідним антитілом чи антигенрозпізнавальним рецептором лімфоцитів. Імунологічну специфічність обумовлює фізико-хімічна та просторова комплементарність антигенних детермінант активним центрам антитіл чи рецепторам лімфоцитів.

Імунологічні методи діагностики поділяють на кількісні та якісні. Кількісні тести визначають концентрацію чи вміст гуморальних (імуноглобуліни, компоненти комплементу) або клітинних (Т- і В-лімфоцити, їх популяції) факторів імунітету, а також концентрацію розчинних (мікробні токсини) чи

корпускулярних (бактеріальні та інші клітини) антигенів. Якісні тести визначають тільки наявність антигенів або характеризують функціональний (якісний) стан факторів імунної системи (фагоцитарна активність лейкоцитів, проліферативна активність Т- і В-лімфоцитів). Крім того, за характером імунних факторів і типом їх взаємодії методи імунодіагностики поділяють на серологічні та інші. Діагностичні реакції називають серологічними (лат. *serum* – сироватка, *logos* – учення), якщо вони ґрунтуються на реакції “антиген – антитіло”. Їх використовують для визначення наявності або концентрації антигенів чи антитіл, що містяться у сироватці крові та інших рідинах чи тканинах організму. До них не належать імунологічні реакції, які ґрунтуються на інших типах взаємодії. Прикладом таких несерологічних реакцій є визначення кількості Т-лімфоцитів за допомогою методу розеткоутворення з еритроцитами барана (Е). Еритроцити барана завдяки реакції з CD2 рецепторами Т-лімфоцитів з’єднуються з Т-клітинами і утворюють так звані Е-розетки, тобто фігури, що містять лімфоцит та приєднані до нього еритроцити. Прикладом якісного, або функціонального, несерологічного діагностичного тесту є реакція бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ). Вона ґрунтується на порівнянні проліферативної відповіді стимульованої мітогенами культури лімфоцитів з відповіддю контрольної культури лімфоцитів, яких не було стимульовано. До мітогенів, що стимулюють Т-лімфоцити, належить лектин фітогемаглютинін (ФГА), В-лімфоцитів – ConA і ЛПС бактерій.

Імунологічні методи відрізняються за кількістю компонентів, які беруть участь у реакції, наявністю чи відсутністю модифікації основних реагентів та ефектами, за допомогою яких реєструють результат тесту. Таким чином методи імунодіагностики можна поділити на:

1. Тести, які ґрунтуються тільки на взаємодії немодифікованих антигенів і антитіл та супроводжуються фізико-хімічними ефектами,

що дозволяють візуально реєструвати результати реакції (аглоутинація, преципітація).

2. Тести, в яких для спостереження за результатом реакції “антиген – антитіло” використовуються такі додаткові елементи, як компонент (реакція зв’язування комплементу) чи спеціальний носій, на якому адсорбовано антиген або антитіло. В якості носія використовують еритроцити (реакція непрямой гемаглютинації), клітини *Staphylococcus aureus* (реакція коаглютинації), частинки латексу, бентоніту, холестеролу та інші.
3. Тести, що базуються на використанні мічених реагентів. Їх результати визначаються шляхом реєстрації хімічних і фізичних ефектів, пов’язаних з наявністю міток. Для цього відомі реагенти кон’югують із флуоресцентним барвником (реакція імунофлуоресценції), ферментом (імуноферментний аналіз) чи радіоактивним ізотопом (радіоімунологічний аналіз).
4. Тести, ґрунтуються на біологічних ефектах, до яких призводить взаємодія компонентів реакції. Наприклад, на реєстрації фагоцитозу базується визначення фагоцитарного числа (відсотка нейтрофілів, які захоплюють бактерії після витримання у присутності стафілокока чи кишкової палички при 37 °С протягом 30 хвилин), фагоцитарного індексу (кількості поглинутих мікробів з розрахунку на один нейтрофіл), результатів реакції опсонізації. Реакція опсонізації дозволяє оцінити кількість опсонінів (антитіл, які сприяють фагоцитуванню мікроорганізмів) у сироватці крові пацієнта завдяки визначенню опсонічного індексу, тобто відношення фагоцитарного показника сироватки хворого до фагоцитарного показника сироватки крові здорової людини. Фагоцитарний показник – це частка від ділення кількості мікроорганізмів, поглинутих 100 фагоцитами, на кількість фагоцитів.

16.2.

СЕРОЛОГІЧНІ РЕАКЦІЇ, ЇХ ХАРАКТЕРИСТИКА, МЕХАНІЗМ, КЛАСИФІКАЦІЯ, ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ

Серологічні реакції дозволяють виявляти:

1. невідомі антитіла у крові людини за допомогою відомих стандартних антигенів, які називають діагностикумами (такі реакції називають реакціями сероідентифікації);

2. невідомі антигени за допомогою відомих антитіл: стандартні гіперімунні сироватки тварин, препарати поліклональних чи моноклональних антитіл або Fab-фрагментів імуноглобулінів (такі реакції називають реакціями серодіагностики).

Основою серологічних лабораторних діагностичних реакцій є взаємодія “антиген – антитіло”. Вона обумовлена комплементарністю антигенних детермінант і Fab-фрагментів антитіл, які реагують і утримуються разом завдяки вандерваальсовим силам, водневим та гідрофобним зв’язкам. Міцність зв’язку “антиген – антитіло” залежить від афінності антитіла (міцності з’єднання певної антигенної детермінанти з активним центром антитіла) і його авідності (міцності з’єднання усієї молекули антитіла з антигеном, яка залежить від валентності молекули імуноглобуліну та інших факторів). Якщо стереохімічна (просторова) комплементарність Fab-фрагмента антитіла і антигенної детермінанти є частковою (або її немає), сили стеричного відштовхування деяких ділянок цих молекул (що мають однаковий електричний заряд) перешкоджають зв’язуванню антитіла з антигеном. Це знижує афінність антитіла і специфічність серологічної реакції. Максимальну специфічність реагування забезпечує використання моноклональних антитіл, які є гомологічними до певної антигенної детермінанти. Такі антитіла синтезуються плазматичними клітинами, що належать до одного клону і завдяки цьому мають структурну і функціональну гомогенність.

Процес утворення комплексу “антиген – антитіло” має специфічну і неспецифічну фазу. Під час специфічної фази антигенна детермінанта швидко зв’язується з активним центром антитіла. Протягом наступної неспецифічної фази відбуваються фізико-хімічні процеси, результати яких можна побачити. Ці ефекти можуть здійснюватися тільки за певних умов: наявність електролітів та ізотонічного розчину, оптимальне рН середовища.

Серологічні реакції класифікують на основі дисперсності антигенів і характеру ефектів, які спостерігаються, кількості компонентів, які беруть участь в реакції, наявності мічених компонентів, типу міток тощо.

Відмінності у дисперсності антигенів дозволяють відрізнити реакцію аглютинації від реакції преципітації за різними фізичними феноменами, що спостерігаються наприкінці реакції. Ці реакції найпростіші, оскільки у них беруть участь тільки немічені антигени і антитіла, а результати їх взаємодії можна реєструвати неозброєним оком.

Реакція аглютинації (РА) спостерігається, коли антигени мають низьку дисперсність (клітини мікробів чи людини). При цій реакції з антигенів і антитіл складаються великі агрегати, які за певних умов випадають в осад (феномен аглютинації).

Реакція преципітації (РП) відбувається, якщо високодисперсні полівалентні антигени (білки, по-

лісахариди) взаємодіють з полівалентними антитілами із формуванням ґратчастих структур, що звуться флокулятами. Ці комплекси “антиген – антитіло” мають малі розміри і не здатні випадати в осад. При їх утворенні спостерігається помутніння середовища (феномен преципітації).

Реакції аглютинації і преципітації є відносно малочутливими. Вони потребують великих концентрацій антигенів і антитіл. Ці реакції можуть бути корисними для проведення серологічної ідентифікації мікроорганізмів або для визначення у сироватці крові титрів антитіл, специфічних до певного антигену (серологічна діагностика).

Якщо концентрація досліджуваного антигену або антитіла є малою або вони є моновалентними, виникає потреба у використанні складніших і чутливіших серологічних методів діагностики. До них належать реакції непрямой аглютинації, реакції лізису та інші.

Реакції лізису ґрунтуються на тому, що до комплексу “антиген – антитіло” приєднується комплемент. При реакціях лізису специфічні антитіла, що звуться лізінами, завдяки взаємодії з антигеном, що міститься на поверхні клітини-мішені, викликають активацію комплементу і розчинення клітин бактерій (вібріонів, трепонем) чи тварин (еритроцитів барана, лейкоцитів). До них належить реакція гемолізу, яку використовують для індикації результатів реакції зв’язування комплементу (РЗК). РЗК ґрунтується на приєднанні комплементу до комплексу “антиген – антитіло”. Як візуальний індикатор реакції використовують гемолітичну систему, що складається з еритроцитів барана і гемолітичної сироватки. РЗК використовують у діагностиці багатьох бактеріальних і вірусних захворювань. Недоліками усіх реакцій лізису є необхідність використання біологічних індикаторних систем з обмеженою стійкістю і візуальна реєстрація результатів, що обмежує чутливість і специфічність тестування.

Взаємодія антитіла з антигеном може зумовлювати нейтралізацію токсину антитоксином, тобто антитілом, яке специфічно реагує з певним токсином і позбавляє його можливості ушкоджувати клітини людини і тварин. Реакцію нейтралізації (РН) токсину антитоксином використовують у діагностиці ботулізму, дифтерії, анаеробної та деяких інших інфекцій, збудники яких виробляють потужні екзотоксини.

Найбільш чутливими і специфічними є тести, в яких використовують мічені реагенти: реакція імунофлуоресценції (РІФ), що ґрунтується на застосуванні мічених флуорохромом реагентів, імуноферментний аналіз (ІФА), в якому використовують

антигени чи антитіла, кон'юговані з ферментом (пероксидазою хрому, лужною фосфатазою), радіоімуннологічний аналіз (RIA) оснований на засто- суванні мічених радіонуклідом реагентів. Висока чутливість і специфічність цих реакцій пов'язана з можливістю багаторазового посилення сигналу, яке забезпечується ферментними та ізотопними мітками, використанням моноклональних антитіл і високочутливих інструментальних методів реє- страції результатів.

16.2.1. ДІАГНОСТИЧНІ СИРОВАТКИ ТА ЇХ ОДЕРЖАННЯ

Діагностичними є стандартні імунні сироватки тва- рин, які містять антитіла проти антигенів певних мікроорганізмів і використовуються для їх іденти- фікації (серологічна ідентифікація). Діагностичні сироватки поділяють на поліспецифічні (поліва- лентні), які мають антитіла до кількох антигенів, і монорецепторні (моноспецифічні або моновалентні), які містять антитіла до одного антигену. Мо- норецепторні сироватки дозволяють точніше ви- значати видову і підвидову належність збудників хвороб. Для отримання діагностичної сироватки тварини (кролики, вівці) багаторазово імунізуються такими повноцінними антигенами, як бактеріальні клітини, віруси, фрагменти мікроорганізмів, ізольовані хімічні компоненти мікробів, рекомбінантні білки або синтетичні макромолекули (пептиди). Антигени звичайно вводять разом з ад'ювантами за спеціальними схемами (певна кількість повтор- них введень і тривалість інтервалів між ними). Така процедура зветься гіперімунізацією. Далі з кро- ві імунізованих тварин за допомогою різних тех- нологій виготовляють аглютинуючі, преципітуючі, імуофлуоресцентні та інші типи діагностичних сироваток. Для ефективного подальшого викорис- тання визначають титр сироватки, тобто найбільше її розведення, в якому сироватка взаємодіє з від- повідним антигеном так, що результат цієї реакції можна розпізнати.

Бактерії, які використовуються для одержання діагностичних сироваток, мають багато різнома- нитних антигенів (соматичні O-антигени, джгутико- ві H-антигени, Vi- та інші антигени). У різних видів та серотипів мікроорганізмів однойменні антигени мають як різні, так і перехреснореагуючі детермі- нанти, що є подібними у різних мікробів. Тому при імунізації тварин мікроорганізмами одного виду або підвиду утворюються антитіла, які специфічно

реагують не тільки з антигенами цього мікроор- ганізму, а й з деякими антигенами інших спорід- нених мікробів. Для діагностичних цілей важливо отримати антитіла, які специфічно реагують тільки з однією антигенною детермінантою, що властива тільки для конкретного виду або підвиду (серо- вара) мікроорганізму. Діагностичні сироватки, які містять тільки такі вузькоспрямовані антитіла і не мають перехреснореагуючих антитіл, називають монорецепторними сироватками. Для їх одержан- ня сироватки крові тварин, яких було імунізовано комплексними мікробними антигенами, обробля- ють за допомогою методу адсорбції аглютининів (реакції виснаження Кастеллані). Для цього сир- оватку крові імунізованої тварини змішують з ан- тигенами бактерій гетерологічних штамів. Вони зв'язуються з перехреснореагуючими антитілами і внаслідок аглютинації вилучають ці неспецифіч- ні імуноглобуліни. Крім приготування специфічних аглютинуючих діагностичних сироваток, метод ад- сорбції аглютининів використовують для вивчення антигенної структури бактерій і одержання ліку- вальних сироваток, деяких вакцин і діагностикумів.

16.2.2. ДІАГНОСТИКУМИ

Діагностикуми є стандартними антигенами чи пре- паратами антитіл, які використовуються для про- ведення реакцій аглютинації з метою визначення наявності і концентрації у сироватці крові хворого відповідних антитіл або антигенів. Існують анти- генні діагностикуми і антитільні діагностикуми, що містять відомі антитіла. Антигенні діагностикуми містять відомі антигени і призначаються для ви- явлення у рідинах тіла хворого відповідних анти- тіл (серологічна діагностика). Вони являють собою суспензії в ізотонічному розчині живих чи убитих бактерій або низькодисперсні антигени, виділені з бактерій чи вірусів. Для тривалого зберігання до діагностикумів додають фенол (0,3–0,5 %), фор- малін (0,1–0,2 %), етанол чи інший консервант. За наявністю конкретних детермінант їх поділяють на O-діагностикуми, що містять бактерії, вбиті на- гріванням, при якому зберігаються термостабільні O-антигени; H-діагностикуми, які містять непошко- джені термолабільні H-антигени вбитих формалі- ном бактерій, та Vi-діагностикуми, які складаються з термостабільного полісахаридного антигену, виді- леного із капсул вірулентних штамів сальмонел че- ревного тифу. Діагностикуми на основі бактерій го- тують за допомогою методу адсорбції аглютининів.

Для здійснення реакцій непрямой аглютинації використовують діагностикуми, які складаються з інертних частинок-носіїв і адсорбованих на них молекул відомих антитіл або антигенів, що є сторонніми до носія. Еритроцитарні діагностикуми в якості носія містять формалінізовані еритроцити, “навантажені” антигенами бактерій, грибів чи вірусів або антитілами, які специфічно реагують з мікробними антигенами. Звичайно використовують еритроцити барана або людини (групи O, Rh-). Найчастіше на еритроцитах адсорбують полісахаридні антигени бактерій чи грибів. Щоб навантажити ці клітини білковими антигенами, поверхню еритроцитів модифікують за допомогою таніну, двоазобензидину чи іншої сполуки. Недоліком таких діагностикумів є те, що у деяких випадках реакція непрямой геммаглютинації, яку здійснюють за їх допомогою, не визначає антигенів або антитіл, якщо їх кількість у досліджуваному матеріалі незначна. Частково це залежить від наявності у еритроцитів власного негативного електричного заряду. Цей заряд відштовхує клітини одну від одної і перешкоджає склеюванню навантажених стороннім реагентом еритроцитів, яке має статися внаслідок взаємодії антигену з антитілом. Для вирішення цієї проблеми намагаються усунути власний електричний заряд клітин – додають до середовища позитивно заряджені речовини (альбумін, декстран, полівінілпіролідон) або нейтралізують його шляхом обробки еритроцитів ферментами (папаїн, трипсин).

Підвищити специфічність і чутливість реакцій непрямой аглютинації дозволяє використання діагностикумів, які містять хімічні частки (латекс, желатин, бентоніт тощо) з адсорбованими на них антигенами чи антитілами, або клітини *Staphylococcus aureus*. Використання в якості інертного носія хімічних часток або стафілококів дозволяє уникнути проблем, пов'язаних із взаємним відштовхуванням еритроцитів. Крім того, антитільним діагностикумам, що складаються з клітин золотистих стафілококів, навантажених антитілами до антигенів відомого збудника, властива правильна просторова орієнтація адсорбованих на бактеріях-носіях молекул імуноглобулінів. Це пов'язано з наявністю в клітинній стінці золотистих стафілококів особливого білка-A, який неспецифічно зв'язує Fc-фрагменти молекул IgG людини, кролів і деяких інших тварин. Завдяки цьому всі молекули адсорбованого на поверхні бактерій імуноглобуліну виставляють в оточуюче середовище свої Fab-фрагменти, які містять активні центри антитіл. Інші антитільні діагностикуми не мають цієї переваги, тому що на

інших носіях (еритроцити, частки латекса тощо) антитіла адсорбуються на поверхні інертної частки будь-якою ділянкою молекули. Якщо цією ділянкою стає Fab-фрагмент антитіла, він втрачає здатність зв'язуватися з антигеном.

Для одержання антитільного стафілококового діагностикуму до суспензії фіксованих 0,5–3,0 % формаліном бактерій додають імунну сироватку або очищені імуноглобуліни кролика, специфічні до певного збудника. Цю суміш витримують при температурі 20–30 °C протягом 15–30 хвилин і промивають ізотонічним розчином. Суспензію чутливих до антигенів антитілами стафілококів консервують азидом натрію і зберігають при 4 °C.

16.2.3. РЕАКЦІЯ АГЛЮТИНАЦІЇ

Реакція аглютинації (РА, лат. *agglutinatio* – склеювання) полягає у склеюванні корпускулярних антигенів за допомогою антитіла, при якому утворюються великі конгломерати, видимі неозброєним оком. Їх називають аглютинатами. Вони утворюються при наявності електроліту (0,85 % розчин натрію хлориду) і випадають в осад у вигляді зерен або пластівців. Антитіла, які беруть участь у РА, звуться аглютинінами, корпускулярні антигени – аглютиногенами. До таких антигенів належать мікробні, тваринні і людські клітини (еритроцити, лейкоцити), агрегати макромолекул та хімічні частки (латекс, желатин) з адсорбованими на них антигенами або антитілами.

РА застосовують для (1) визначення у сироватці крові хворих антитіл (аглютинінів) до антигенів збудників, які виявляються за допомогою відповідних діагностикумів; (2) ідентифікації мікроорганізмів, виділених у хворих, із застосуванням відомих діагностичних аглютинуючих сироваток; (3) визначення груп крові за допомогою стандартних сироваток або моноклональних антитіл до алоантигенів еритроцитів.

Виділяють реакції прямої аглютинації, що базуються на взаємодії немодифікованих реагентів, і реакції непрямой аглютинації, в яких використовуються частинки-носії, якщо на них адсорбовано антиген або антитіло.

Реакції прямої аглютинації поділяють на орієнтовні і розгорнуті. Визначення антитіл у сироватці крові хворих здійснюється за допомогою розгорнутої реакції аглютинації. Для її постановки до розведень сироватки хворого у пробірках (1 : 100 – 1 : 1600) додають живу культуру відомих бактерій

або діагностикум. Суміші бактерій (діагностикумів) з різними розведеннями сироватки витримують при температурі 37 °С протягом кількох годин. При проведенні РА визначають титр сироватки, тобто максимальне розведення сироватки, при якому спостерігається утворення видимих аглютинатів (рис. 16.1).

Деякі реакції аглютинації, які застосовуються для визначення антитіл до певних збудників, мають свої власні історичні назви: реакція Відаля використовується для діагностики черевного, а реакція

Вейгля – висипного тифу, реакцію Райта використовують для діагностики бруцельозу.

Для визначення мікроорганізмів проводять орієнтовну РА на предметному склі або розгорнуту РА у пробірках. Для постановки орієнтовної РА на склі до краплі полівалентної аглютинуючої сироватки, розведеної ізотонічним розчином хлориду натрію у 10–20 разів, або суміші трьох-чотирьох сироваток, розведених у 5–10 разів, додають чисту культуру бактерій, виділених у хворого. Реакція проходить при кімнатній температурі.

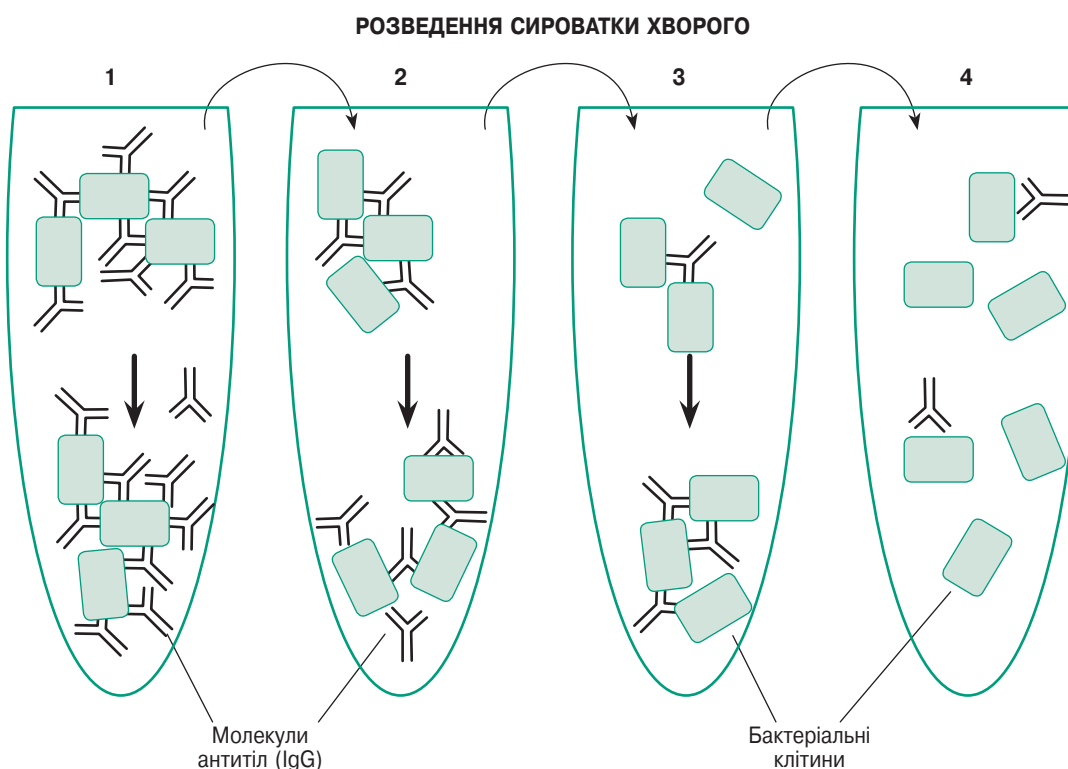


Рис. 16.1. Визначення титру антитіл у сироватці крові хворого за допомогою розгорнутої реакції аглютинації. Аглютинати утворюються в пробірках з розведеннями сироватки №№ 1–3 і не формуються при розведенні сироватки № 4, тобто титром сироватки є її розведення № 3.

Різні споріднені види бактерій, а також різні серовари, з яких складаються окремі види бактерій, містять спільні антигенні детермінанти. Такі мікроорганізми під час проведення орієнтовної РА можуть перехресно реагувати з однією полівалентною аглютинуючою сироваткою або сумішшю діагностичних сироваток. Тому при позитивному результаті орієнтовної реакції для остаточної іден-

тифікації мікроорганізмів ставлять розгорнуту реакцію аглютинації з окремими монорецепторними сироватками. Її ставлять у пробірках роздільно з монорецепторними сироватками проти кожного типу антигенів, притаманних різним сероварам збудника, ізольованого від пацієнта. Для постановки розгорнутої РА до двократних розведень монорецепторної сироватки (від 1 : 100 до титру, вка-

заного на ампулі) додають досліджувану культуру бактерій. Після струшування пробірок, що містять суміш бактерій з розведеннями діагностичної сироватки, їх витримують при температурі 37 °С дві години, а далі – при кімнатній температурі протягом 18–20 годин. Якщо при оцінюванні результатів реакції аглютинація спостерігається у пробірках, які містять діагностичну сироватку, розведену до титру (чи до половини титру), розгорнуту РА вважають достовірно позитивною.

14.2.4. РЕАКЦІЯ ПРЕЦИПАЦІЇ

Реакція преципітації (РП, лат. *praecipito* – осаджувати) полягає в утворенні нерозчинних комплексів, які складаються з молекул розчинного антигену і антитілу та спричиняють помутніння середовища і формування дрібного осаду (феномен преципітації) в присутності електроліту. Такий осад іменують преципітатом. Він утворюється у так званій “зоні еквівалентності”, тобто при оптимальному співвідношенні концентрацій антигену і антитілу, яке виникає у певній ділянці пробірки чи гелю. Надлишок якого-небудь реагенту перешкоджає формуванню преципітату.

Ця реакція відрізняється від реакції аглютинації тим, що преципітиноген, тобто антиген, який бере участь у РП, являє собою молекули розчинної речовини або ультрамікроскопічні молекулярні комплекси, що перебувають у колоїдному стані. В якості преципітиногена використовують розчинні білки людини, тварин, рослин та мікроорганізмів. До них належать компоненти сироватки крові, екстрактів органів, харчових продуктів, уражених тканин, фільтратів культур та лізатів мікроорганізмів, отриманих внаслідок їх руйнування за допомогою детергентів та інших факторів, що спричиняють дезінтеграцію. Антитіла, які специфічно реагують з преципітиногеном, називають преципітинами. Якщо преципітат має вигляд пластівців, його іменують флокулятом. Реакцію флокуляції використовують для визначення активності антитоксичних сироваток і анатоксинів. РП має високу чутливість (більшу від реакції аглютинації) і специфічність – дозволяє виявляти антиген у розведенні 1 : 10⁶ – 1 : 10⁷.

РП використовують у діагностиці інфекційних захворювань, для вивчення антигенної структури мікроорганізмів, визначення видової належності рідин тіла (крові, сперми) у судовій медицині, а також видової належності білків у складі харчових продуктів при санітарній експертизі.

Оскільки обидва компоненти РП (антиген і антитіло) розчинні, реакція може відбуватися не тільки у рідині, що характерно і для реакції аглютинації, а й у товщі гелю (агарового чи агарозного), що неможливо для РА. Відомо понад 20 модифікацій РП: у пробірках (реакція кільцепреципітації), в гелі (радіальна і подвійна радіальна імунодифузія, імуноелектрофорез), у капілярах, на склі, ацетатцелюлозній плівці тощо.

Реакція кільцепреципітації проводиться в рідкому середовищі у вузьких пробірках (рис. 16.2). У пробірки наливають по 0,5 мл нерозведеної преципітуючої сироватки, а потім обережно нашаровують прозорий розчин антигену. При оптимальному кількісному співвідношенні антигену і антитілу на межі цих рідин протягом 3–30 хвилин утворюється рухливе непрозоре кільце білого кольору, добре видиме на темному фоні. Прикладом такої реакції є реакція термопреципітації Асколі, яку застосовують для виявлення антигенів збудника сибірки, *Bacillus anthracis*, у трупному матеріалі, шкіряній і хутровій сировині. Цей тест називається реакцією термопреципітації тому, що екстракт, який підлягає дослідженню (з органів тварин, шкіри, шерсті тощо), перед нашаровуванням на преципітуючу сироватку кип'ятять і фільтрують.

Реакцію подвійної радіальної імунодифузії за Оухтерлоні проводять у нейтральному щільному середовищі – агаровому чи агарозному гелі в чашках Петрі або на скляних пластинках. На однаковій відстані одна від одної (5–10 мм) у шарі гелю роблять круглі лунки (рис. 16.3). В них роздільно вносять відому преципітуючу сироватку (або досліджувані сироватки) і кілька досліджуваних антигенів (або відомий антиген). Означені реагенти дифундують назустріч один одному у товщі гелю. Зазвичай через дві доби інкубації при температурі 37 °С у ділянці гелю, де реагенти стикаються в еквівалентному співвідношенні, утворюється преципітат у вигляді тонких білих ліній. Якщо у сироватці є різні антитіла, що реагують з неоднаковими антигенами, спостерігається формування кількох ліній преципітації. При розміщенні лунок у формі ромашки, коли сироватку вносять у центральну лунку, а різні антигени – у периферійні лунки, що її оточують, стає можливо з'ясувати спорідненість досліджуваних антигенів. Якщо в суміжні периферійні лунки вносяться ідентичні антигени, лінії преципітації зливаються і утворюють дугу (рис. 16.3-А); якщо антигени неідентичні – лінії преципітації перехрещуються (рис. 16.3-Б).

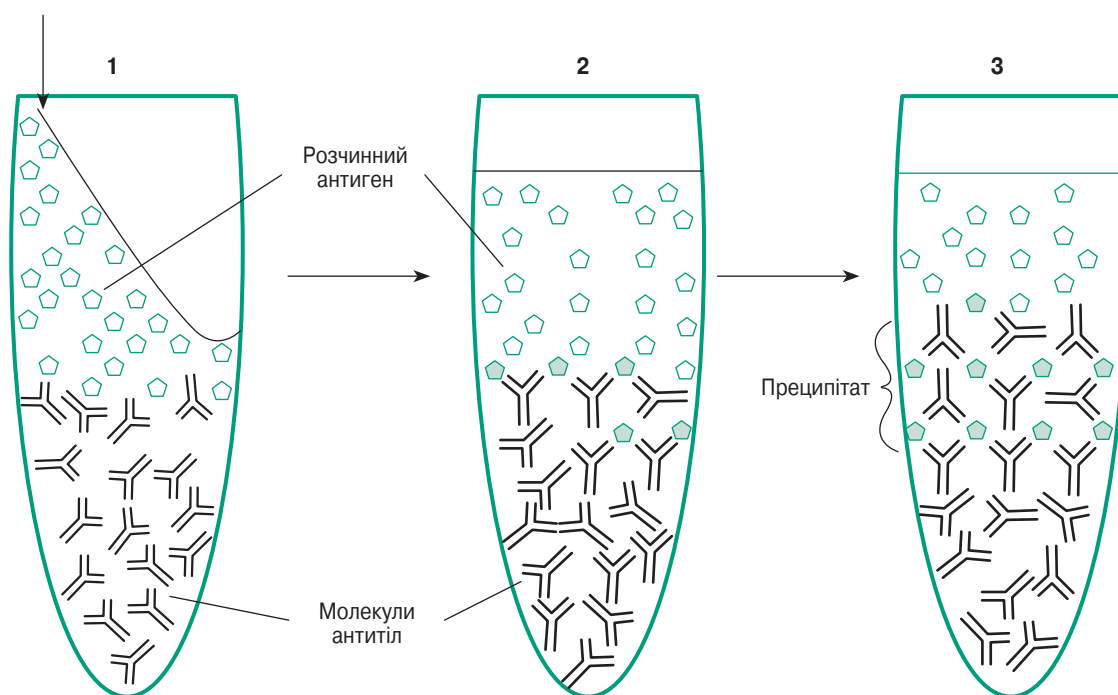


Рис. 16.2. Реакція кільцепреципітації:

1 – нашаровування розчину антигену на преципітуючу сироватку на межі цих рідин; 2 – виникає зона еквівалентності з оптимальним співвідношенням концентрацій антигену і антитіл. Антитіла і молекули антигену дифундують назустріч один одному, внаслідок чого – 3 – у зоні еквівалентності формуються ґратчасті структури і утворюється видиме кільце білого кольору.

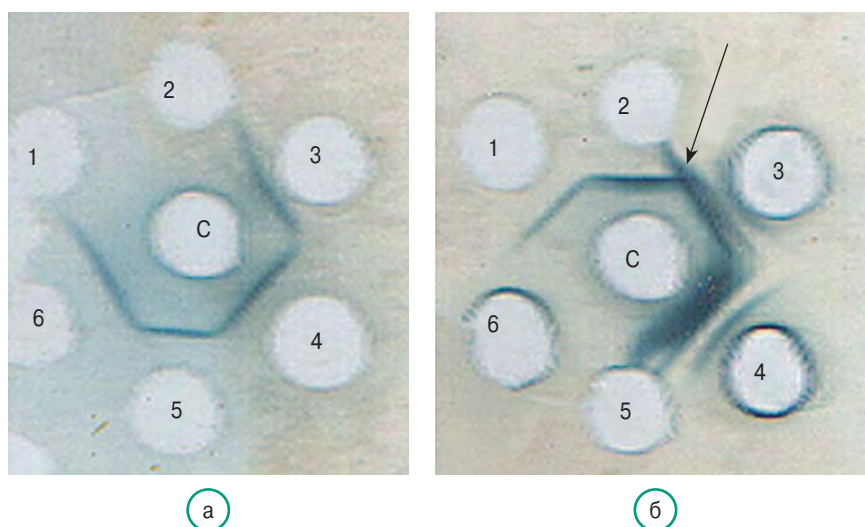


Рис. 16.3. Реакція подвійної радіальної імунодифузії за Оухтерлоні

а – коли преципітуюча сироватка (С) містить тільки один тип антитіл, які реагують з ідентичними пробами антигену (у лунках 3–6), лінії преципітації зливаються і утворюють дугу. Лунки 1 і 2 не містять антигену; **б** – сироватка, що містить різні антитіла, реагує з сумішами антигенів (у лунках 3 і 4) так, що утворюється кілька паралельних ліній преципітації. Якщо деякі антигени не є ідентичними (у лунках 2 і 3), лінії преципітації перехрещуються (показано стрілкою). Лунки 5 і 6 не містять антигенів.

Реакцію імунодифузії за Оухтерлоні використовують для діагностики інфекційних захворювань (дифтерії, віспи та ін.) і дослідження антигенного складу нормальних і патологічно змінених органів і тканин.

Реакція простої радіальної імунодифузії є кількісним методом дослідження, який використовується для визначення концентрації антигену. Для цього теплий агар чи агарозу в розтопленому стані змішують з моноспецифічною преципітуючою сироваткою і виливають на поверхню скла. Після формування гелю в його шарі роблять круглі лунки. У ці лунки вносять розведення антигену, що досліджується (дослід), і стандартного антигену, концентрація якого відома (контрольні лунки). Протягом 1–2-добової інкубації при 4 °С антиген дифундує у товщу гелю і реагує з

антитілами сироватки. Внаслідок цього навколо лунок утворюються кільця преципітації, діаметр яких пропорційний логарифму концентрації антигену. Для визначення концентрації досліджуваного антигену діаметр кільця преципітації навколо лунки, в яку вносили цей антиген, порівнюють з діаметрами кілець преципітації, які утворились навколо контрольних лунок (звичайно використовують чотири двократних розведення стандартного антигену). Для полегшення цієї процедури на основі значень діаметрів кілець преципітації в контролі будують калібрувальну криву.

Прикладом простої радіальної імунодифузії є реакція радіальної імунодифузії за Манчіні, яку використовують для визначення концентрації імуноглобулінів у сироватці крові (рис. 16.4).

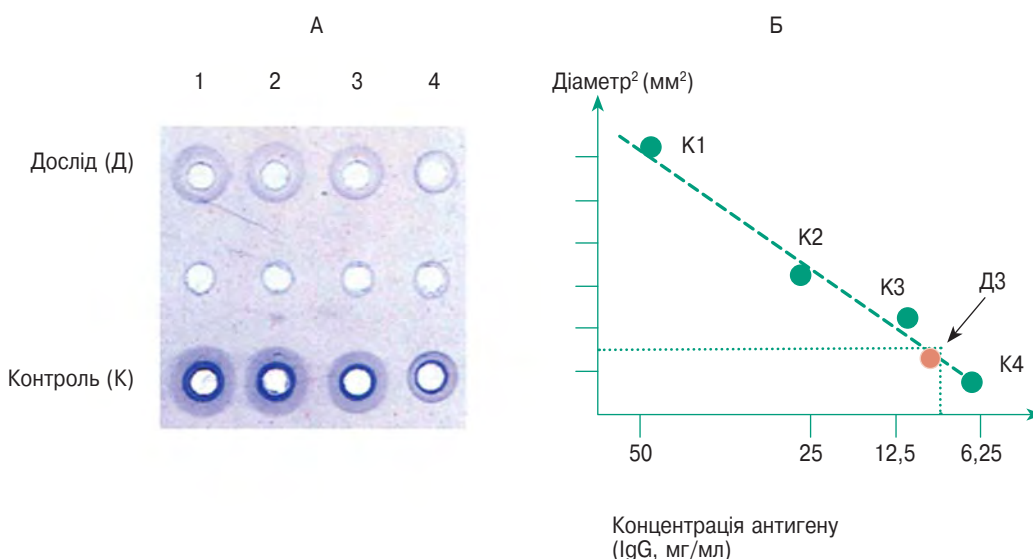


Рис. 16.4. Реакція простої радіальної імунодифузії за Манчіні

А – до гелю, що містить антиглобулінову сироватку (антитіла проти IgG людини чи імуноглобуліну іншого класу), у лунки K1–K4 (контроль) вносять двократні розведення стандартного імуноглобуліну людини відповідного класу. До інших лунок вносять проби сироваток крові пацієнтів (дослід, Д1–Д4). Після інкубації вимірюють діаметри кілець преципітації; *Б* – величини квадратів діаметрів кілець преципітації позначають на у-осі, а концентрацій антигену (IgG людини) – на х-осі. За величинами квадратів діаметрів кілець преципітації, які утворились навколо лунок із розведеннями стандартного антигену (K1–K4), будують калібрувальну криву (смугаста товста лінія). За її допомогою визначають концентрацію антигену у сироватці крові пацієнта (ДЗ, показано стрілкою).

16.2.5. РЕАКЦІЯ ІМУННОГО ГЕМОЛІЗУ

Реакції імунного гемолізу належать до реакцій лізису, що ґрунтуються на приєднанні комплексу до комплексу “антиген – антитіло”. При цьому специ-

фічні антитіла (лізини) взаємодіють з антигенами клітин-мішеней (бактерій, клітин людини або тварин) і активують комплемент класичним шляхом. Внаслідок цього клітини-мішені руйнуються. При реакції імунного гемолізу в якості клітин-мішеней використовують еритроцити барана. Найпростішим варіантом такого

тесту є трикомпонентна реакція, для постановки якої, крім еритроцитів, необхідні гемолітична сироватка і комплемент. Гемолітична сироватка містить гемолізину, тобто антитіла до еритроцитарних антигенів. Її одержують шляхом гіперімунізації кролів еритроцитами барана. Комплемент, який міститься у гемолітичній сироватці, може перешкодити проведенню реакції. Тому його інактивують шляхом прогрівання сироватки при 56 °С протягом 30 хвилин. Потім визначають титр гемолітичної сироватки. Звичайно для постановки серологічних реакцій її використовують у потрібному титрі. Комплемент являє собою стандартний сухий препарат або свіжу сироватку гвінейської свинки. Результати реакції оцінюють за наявністю гемолізу (позитивна реакція) – коли всі еритроцити руйнуються, рідина набуває червоного кольору і стає прозорою, а осад на дні пробірки не утворюється. Таку трикомпонентну реакцію гемолізу використовують для визначення титрів гемолітичних сироваток і якості препаратів комплементу. Крім того, вона є частиною таких серологічних діагностичних тестів, як реакція зв'язування комплементу.

16.2.6. РЕАКЦІЯ ЗВ'ЯЗУВАННЯ КОМПЛЕМЕНТУ

Реакція зв'язування комплементу (РЗК) є п'яти-компонентною реакцією, яка ґрунтується на використанні двох систем “антиген – антитіло”, що конкурують між собою за можливість зв'язати комплемент. Перша з них є системою основного досліді, що містить антиген і антитіло. Один із цих реагентів є відомим, а інший – компонентом, що досліджується. До цієї ж системи додають комплемент. Друга, або гемолітична, система складається з еритроцитів барана і гемолітичної сироватки. РЗК відбувається у дві фази (рис. 16.5). У першій фазі антиген із системи основного досліді взаємодіє з відповідним антитілом, якщо ці обидва реагенти знаходяться в пробірці. Одночасно в іншій пробірці антитіла гемолітичної сироватки адсорбуються на еритроцитах. У другій фазі реакції комплемент зв'язується комплексом “антиген – антитіло” першої або другої системи, якщо у першій системі не вистачає одного компонента.

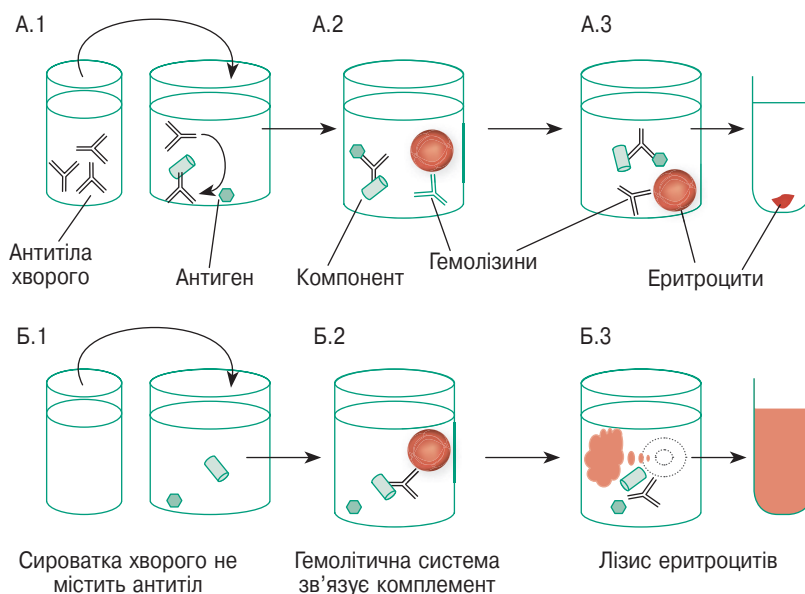


Рис. 16.5. Реакція зв'язування комплементу.

А – сироватку хворого, яка містить специфічні до певного антигену антитіла, додають до суміші цього антигену і комплементу: А.1 – протягом першої інкубації утворюється комплекс “антиген – антитіло”, який зв'язує комплемент; А.2 – після цього в пробірку додають гемолітичну систему і знову інкубують; А.3 – за відсутності комплементу еритроцити не руйнуються і осідають на дно пробірки. Рідина залишається безбарвною (позитивна реакція); Б – якщо сироватка хворого не містить специфічних антитіл, Б.1 – протягом першої інкубації комплекс “антиген – антитіло” не утворюється і комплемент залишається не зв'язаним; Б.2 – при введенні до цієї пробірки гемолітичної системи, комплемент реагує з комплексом “еритроцит – гемолізін” і активується; Б.3 – протягом повторної інкубації спостерігається гемоліз – компактний осад еритроцитів не утворюється, а рідина стає червоною і прозорою (негативна реакція).

При постановці РЗК у пробірки основного досліджу, які містять розведення сироватки крові хворого (або досліджуваній антиген), додають рівні об'єми відомого антигену (або імунну діагностичну сироватку) і комплементу. Сироватку хворого перед постановкою реакції прогрівають при 56 °С протягом 30 хвилин для інактивації власного комплементу. Зазначені пробірки інкубують при 37 °С протягом 1 години. Окремо інкубують пробірки, які містять гемолітичну систему. Далі у пробірки основного досліджу додають гемолітичну систему і знову інкубують протягом 30 хвилин. Оцінку реакції проводять візуально за чотириплюсовою системою. При повній або майже повній відсутності гемолізу (++++ або +++) реакцію вважають позитивною. При цьому вважається, що весь комплемент зв'язався у пробірках основного досліджу внаслідок реакції "антиген – антитіло" під час першої інкубації і його не вистачило для лізису еритроцитів при повторній інкубації. Повний гемоліз (-), негативна реакція, свідчить про відсутність у пробірці основного досліджу антитіла чи антигену. Це дозволяє комплементу залишатися неактивованим і руйнувати еритроцити, покриті гемолізінами.

РЗК більш специфічна, але менш чутлива, ніж реакції аглютинації. РЗК застосовують у діагностиці сифілісу (реакція Вассермана), висипного тифу, туберкульозу, лістеріозу та інших бактеріальних інфекцій, а також багатьох вірусних (грипу, поліомієліту, паротиту тощо) та протозойних захворювань (токсоплазмозу, трипаносомозу, лейшманіозу та інших).

14.2.7. РЕАКЦІЯ НЕЙТРАЛІЗАЦІЇ

Реакція нейтралізації (РН) є серологічним тестом, який застосовують для виявлення протівірусних антитіл та ідентифікації вірусів (РН вірусів), а також для типування і визначення концентрації мікробних екзотоксинів (РН токсинів). Механізм РН полягає в тому, що антитіла імунної сироватки блокують біологічну дію вірусів і токсинів. Для постановки РН, крім антигенів, що містяться у вірусах або токсинах, та антитіл, здатних специфічно реагувати з означеними антигенами, необхідна наявність індикатора нейтралізації. Таким індикатором може бути біологічний об'єкт (лабораторні тварини, курячі ембріони, культури клітин, лейкоцити) або хімічна речовина, що є субстратом, на який спрямована дія певного ферменту (деякі екзотоксини мають ферментативну активність). Результати РН визначають за характерними біологічними ефектами (за-

гибель тварин та курячих ембріонів, знищення чи зміна функціональної активності індикаторних клітин) або фізико-хімічними реакціями, пов'язаними з активністю досліджуваних об'єктів.

Реакція нейтралізації токсину полягає в тому, що при інкубації токсину в присутності специфічних антитіл, які звуться антитоксином, його біологічна дія пригнічується. Якщо певному екзотоксину властива ферментативна активність, вона також нейтралізується антитоксином. Звичайно в якості антитоксину використовують діагностичні антитоксичні сироватки, які одержують шляхом гіперімунізації тварин (коней) анатоксином. Для визначення активності цих імунних сироваток використовують реакцію флокуляції. Для її проведення до кількох пробірок, які містять різну кількість досліджуваної сироватки (наприклад, проб протидифтерійної сироватки об'ємом від 0,5 до 0,05 мл), додають однакову відому кількість антигену (наприклад, по 3 мл дифтерійного анатоксину з активністю 60 М.О./мл, тобто сумарно 180 М.О.). Після інкубації сумішей при 45 °С за розвитком феномена флокуляції (утворенням пластівців чи помутнінням рідини) визначають титр сироватки в антитоксичних одиницях (АО). Титром вважають активність сироватки, перераховану на 1 мл її об'єму. При цьому виходять із того, що 1 АО сироватки зв'яже 1 М.О. анатоксину чи нейтралізує певну кількість D₁₀₀ токсину. Активність сироватки вираховують як частку від ділення показника активності анатоксину на об'єм (у мл) найменшої проби сироватки, що забезпечила прояв реакції флокуляції. Наприклад, якщо мінімальним об'ємом досліджуваної протидифтерійної сироватки, що спричинила помутніння рідини у пробірці, в яку додали 180 М.О. дифтерійного анатоксину, є 0,3 мл, то активність цієї імунної сироватки складає 600 АО.

Для постановки РН токсину використовують біологічні дослідження на лабораторних тваринах (система *in vivo*) або тестування в системі *in vitro* (у пробірках, полістиролових планшетах, чашках Петрі), при якому визначають життєздатність і/або функціональну активність індикаторних клітин чи ферментативну активність екзотоксину, що досліджується.

Біологічні дослідження передбачають введення (у вену, черевну порожнину, під шкіру) лабораторним тваринам (білим мишам, гвінейським свинкам) сумішей досліджуваного токсинмісного матеріалу (фільтрати бульйонної культури бактерій чи випорожнень пацієнта, кров, екстракти органів хворого

тощо) з відомими діагностичними антитоксичними сироватками або ізотонічним розчином хлориду натрію (контроль). Попередньо для нейтралізації токсину ці суміші витримують (інкубують) протягом 40 хвилин при 37 °С (діагностика газової анаеробної інфекції) або при кімнатній температурі (діагностика ботулізму). Належність токсину визначають за тваринами, що вижили. Результат вважають достовірним, якщо у контролі і дослідних групах, де використовували інші типи антитоксичних сироваток, тварини загинули.

Наприклад, при діагностиці газової анаеробної інфекції білим мишам внутрішньовенно вводять суміші фільтрату бульйонної культури збудника, виділеного від пацієнта, з видовими діагностичними сироватками, що специфічно реагують із токсинами різних видів клостридій, здатних викликати цю ранову інфекцію (*Clostridium perfringens*, *C. novyi*, *C. septicum*, *C. histolyticum* і *C. sordellii*). При цьому діагностичні сироватки розводять ізотонічним розчином хлориду натрію до концентрації 50–100 МО/мл. Для діагностики ботулізму до порцій центрифугату токсинемічного матеріалу (промивні води шлунка, фекалії, блювотні маси) і крові хворого додають діагностичні антитоксичні ботулінові сироватки типів А, В, Е і F (гомологічні відповідним типам екзотоксинів *Clostridium botulinum*), розведені до 100–200 МО/мл, і нормальну сироватку (контроль), яка не містить антитоксичних антитіл. Після інкубації по 1 мл сумішей центрифугату матеріалу з діагностичними сироватками вводять мишам підшкірно, а суміші крові хворого з зазначеними сироватками – у черевну порожнину. Протягом наступних 3–4 днів миші гинуть або залишаються живими, якщо їм була введена суміш певного токсину і гомологічної сироватки, що містить антитіла, які нейтралізують даний токсин.

При тестуванні в системі *in vitro* в якості індикатора нейтралізації використовують лейкоцити хворого, культури первинно-трипсинізованих і перещеплюваних клітин або субстрат, який перетворюється під дією токсину.

Прикладом використання лейкоцитів хворого для здійснення РН токсину є метод діагностики ботулізму, розроблений С. М. Мінервіним. Основою цього методу є те, що діагностичні антитоксичні сироватки позбавляють гомологічні ботулотоксини здатності пригнічувати фагоцитарну активність лейкоцитів хворого (лейкотоксичної дії). До окремих доз крові хворого з антикоагулянтом

додають антитоксичні ботулінові сироватки різних типів. Суміші витримують протягом 30 хвилин при 37 °С, після чого до них вносять зависі культури *Staphylococcus aureus* і знову додатково інкубують протягом 20 хвилин. Далі із зазначених матеріалів готують мазки, фарбують їх за Романовським – Гімзою і визначають фагоцитарний показник (частка від ділення кількості мікроорганізмів, поглинутих 100 фагоцитами, на кількість фагоцитів). Цей показник є низьким в усіх пробах, де міститься активний ботулотоксин. Він має близькі до норми значення тільки у пробі, де токсин реагував з гомологічною сироваткою.

Одна з методик визначення токсигенності збудника дифтерії *in vitro* ґрунтується на тому, що в якості індикатора нейтралізації використовують культуру еукаріотичних клітин, які не одержують із організму хворого. При цьому коринебактерії, виділені від пацієнта, додають до агару, яким покривають моношарову культуру клітин. Токсин, що секретується бактеріями, проникає у моношар і вбиває еукаріотичні клітини. Якщо внаслідок додавання до поживного середовища діагностичної антитоксичної сироватки еукаріотичні клітини залишаються живими, ізолюваний від хворого штам *Corynebacterium diphtheriae* вважають токсигенним.

Прикладом використання субстрату, який перетворюється під дією токсину, є реакція Неглера. Її використовують для діагностики газової анаеробної інфекції, якщо її збудником є *Clostridium perfringens*. Ця реакція ґрунтується на тому, що специфічні антитіла зв'язуються з антигенними детермінантами α -токсину (лецитинази) *C. perfringens* і позбавляють цей екзотоксин здатності гідролізувати фосфоліпіди крові та яєчного жовтка. На м'ясо-пептонному агарі з яєчним жовтком *C. perfringens* утворюють колонії із зоною помутніння навколо них. Ця зона формується завдяки дії лецитинази, яка проникає в агар шляхом дифузії і розщеплює фосфоліпіди яєчного жовтка з утворенням непрозорих преципітатів, що складаються з продуктів ферментативної реакції. Для проведення реакції Неглера виділені від хворого клостридії культивують на агарі з яєчним жовтком, до якого додають специфічні антитіла проти α -токсину. Якщо ізолюваним від пацієнта збудником є *C. perfringens*, зона помутніння навколо колоній не утворюється.

16.2.8. РЕАКЦІЯ ГАЛЬМУВАННЯ ГЕМАГЛЮТИНАЦІЇ

Реакція гальмування гемаглютинації (РГГА) є трикомпонентною реакцією, яка застосовується для серологічної діагностики вірусних інфекцій та ідентифікації вірусів. РГГА базується на феномені гемаглютинації – склеювання еритроцитів за допомогою деяких вірусів, що мають на поверхні білок гемаглютинін, комплементарний рецепторам еритроцитів людини і/або певних тварин. Наприклад, віруси грипу типів А і В аглютинують еритроцити курей, морських свинок і людей, проте вірус кору – тільки еритроцити мавп. Віруси адсорбуються на поверхні еритроцитів і з'єднують сусідні клітини. Такі еритроцити осідають на дно лунки полістиролового планшета або пробірки, утворюючи плівку у вигляді перевернутої парасольки. Реакцію гемаглютинації використовують для виявлення вірусів у досліджуваному матеріалі, але вона не визначає, який саме вірус спричинив аглютинацію еритроцитів. Для ідентифікації вірусів застосовують РГГА. Її механізм полягає в тому, що противірусні анти-

тіла, які називаються антигемаглютинінами, блокують активні центри вірусних гемаглютининів і перешкоджають склеюванню еритроцитів. Серологічну ідентифікацію вірусів здійснюють за допомогою відомих діагностичних противірусних сироваток чи препаратів імуноглобулінів.

Для серологічної діагностики вірусних інфекцій, завдяки використанню відомих вірусовмісних матеріалів, визначають титри противірусних антигемаглютинінових антитіл у сироватках пацієнтів. Для цього до послідовних двократних розведень сироватки крові хворого у лунках пластикового планшета (1 : 100–1 : 3200) додають вірусовмісний матеріал у рівних пропорціях. Суміші витримують при 37 °С протягом 0,5–1 години. Потім у кожен лунку додають 1–2 % завись еритроцитів і планшет знову витримують при 37 °С протягом 30 хвилин. Результати підраховують після осідання еритроцитів. Визначають титр антигемаглютининів, тобто максимальне розведення сироватки, при якому еритроцити ще не формують на дні лунки плівку у вигляді перевернутої парасольки (рис. 16.6).

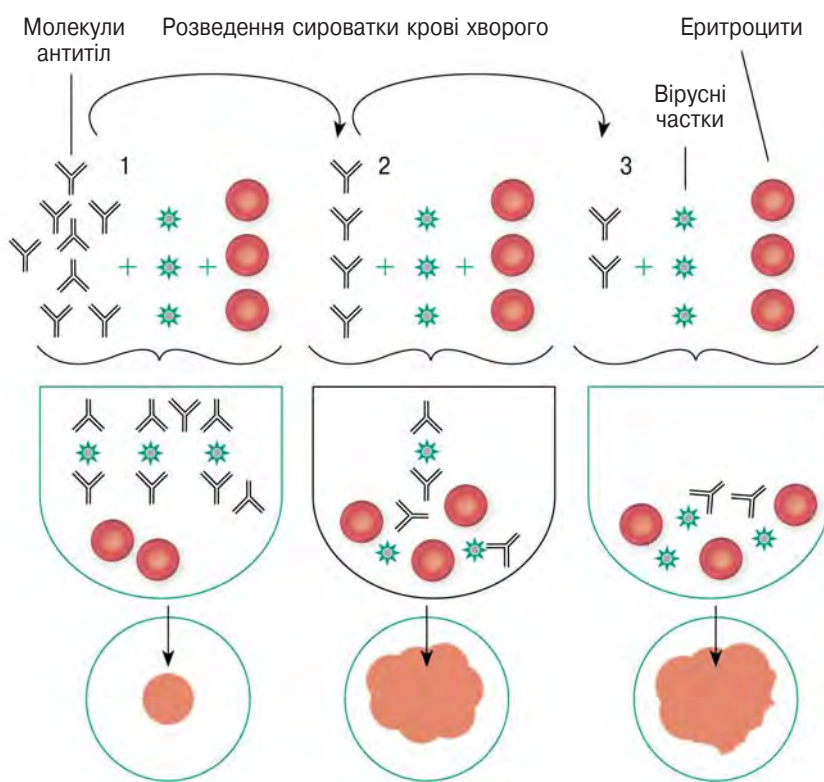


Рис. 16.6. Схема реакції гальмування гемаглютинації.

16.2.9. РЕАКЦІЯ ВІРУСНЕЙТРАЛІЗАЦІЇ

Реакція нейтралізації вірусів ґрунтується на тому, що специфічні антитіла зв'язуються з антигенними детермінантами поверхневих вірусних білків і перешкоджають адсорбції вірусу на чутливій до нього клітині-хазяїні. В результаті вірус втрачає здатність до репродукції, що підтверджується його неспроможністю ушкоджувати клітини в системі *in vitro* та викликати захворювання у сприйнятливих тварин.

Для визначення РН вірусів використовують культури клітин, курячі ембріони та лабораторних тварин (новонароджених або дорослих мишей, хом'яків).

Для серологічної діагностики вірусних інфекцій, тобто встановлення концентрації противірусних антитіл у сироватці крові хворого, застосовують відомий вірусемісний матеріал (алантоїсну рідину курячих ембріонів, культуральну рідину тощо). Попередньо вірус титрують. За титр вірусу приймають його дозу, яка забезпечує здійснення 50 % біологічного ефекту – спричиняє цитопатичну дію (ЦПД) у 50 % заражених культур клітин ($TCID_{50}$), чи загибель або розвиток захворювання у 50 % заражених тварин (LD_{50} або ID_{50}). Для постановки РН до послідовних розведень сироваток крові хворого додають по 100 $TCID_{50}$ вірусу у рівних об'ємах. Після інкубації реагентів при температурі 37 °C протягом 1–2 годин їх суміші вносять у чутливу систему (суспензію сприйнятливих клітин, курячі ембріони чи організм лабораторних тварин). Через відповідний час обчислюють результати.

Затримка цитопатичної дії вірусу в культурі клітин, в яку вносили суміш вірусу і сироватки хворого (при наявності дегенеративних змін в клітинах у контрольних пробірках, в які вносили тільки вірус), свідчить про наявність у хворого противірусних антитіл. Про це ж свідчить і відсутність чи зменшення кількості (порівняно з контролем) хворих та загинувших тварин.

Модифікацією РН є кольорова проба. Вона базується на здатності культур клітин, що ростуть *in vitro*, знижувати рН поживного середовища завдяки накопиченню продуктів метаболізму і, внаслідок цього, змінювати колір середовища, що містить індикатор феноловий червоний, з рожевого на жовтий. Ентеровіруси і деякі інші віруси пригнічують метаболізм інфікованих клітин і запобігають змінам кольору середовища.

16.2.10. ІМУНОЕЛЕКТРОФОРЕЗ

Імуноелектрофорез є дуже ефективним методом виявлення патологічних змін у сироватці крові і інших тканинах хворих людей і тварин. Цей метод дослідження антигенного складу багатокомпонентних комплексів поєднує електрофорез і подвійну імунодифузію. Спочатку суміш білків розділяється за допомогою електрофорезу у пластинці агарового чи агарозного гелю (рис. 16.7-А). Електрофорез можна проводити також на ацетатцелюлозних мембранах, фільтрувальному папері або крохмальному чи поліакриламідному гелі. Потім у шарі гелю паралельно розділеним білкам роблять канавку, в яку вносять преципітуючу сироватку (рис. 16.7-Б). Внаслідок дифузії розділених білків і антитіл ці реагенти зустрічаються у товщі гелю і утворюють лінії або дуги преципітації (рис. 16.7-В). Якщо електрофоретичне розділення здійснюють на ацетатцелюлозних мембранах, поліакриламідному гелі чи інших носіях, на смужки цих носіїв, які містять розділені білки, нашаровують агаровий гель, до якого вносять антитіла.

16.2.11. ІМУННА ЕЛЕКТРОННА МІКРОСКОПІЯ

Імунна електронна мікроскопія (ІЕМ) є високочутливим імунологічним методом дослідження, який ґрунтується на тому, що реакція “антиген – антитіло” реєструється за допомогою електронної мікроскопії. Для її проведення використовують діагностичні антитіла (або відомі антигени), мічені електронно-щільним маркером, наприклад феритином. Цей маркер являє собою контрастуючу речовину, непроникну для електронного пучка. При електронній мікроскопії мікроорганізми (або їх окремі структури), що зв'язалися з міченими антитілами, видаються світлими на темному фоні, який становить звичайний органічний матеріал, що крізь нього пучок електронів легко проходить. Імунну електронну мікроскопію застосовують у типуванні вірусів і вивченні їх антигенної будови. Вона використовується для діагностики респіраторних (грип, парагрип, аденовірусні і коронавірусні інфекції) та деяких інших (гепатити А, В і Е) вірусних захворювань. ІЕМ дозволяє виявляти віріони, коли концентрація вірусу в досліджуваному матеріалі дуже мала (близько 10^3 $TCID_{50}$ в 1 мл). Висока чутливість ІЕМ обумовлена можливістю імунних сироваток специфічно аглютинувати віріони. Великі агрегати

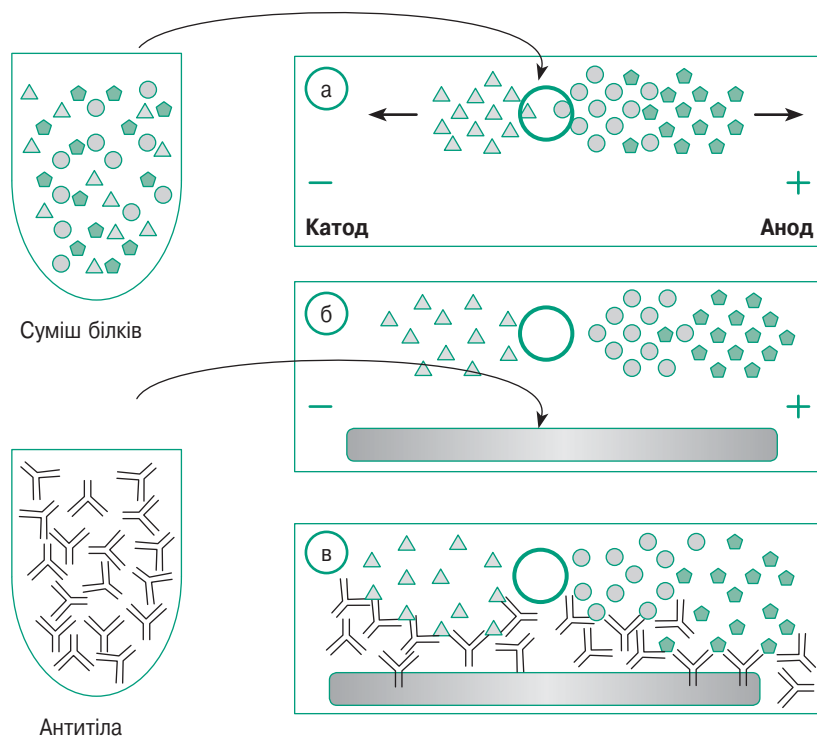


Рис. 16.7. Імуноелектрофорез.

а. Суміш білків розділяється в електричному полі у пластинці гелю. б. У канавку, розташовану паралельно до лінії руху білків, вносять преципітуючу сироватку. в. Розділені білки і антитіла до них реагують у товщі гелю і утворюють лінії преципітації.

вірусних часток і антитіл, які утворюються внаслідок цієї реакції, при електронній мікроскопії виявляються легше, ніж окремі віріони.

16.2.12. РЕАКЦІЯ НЕПРЯМОЇ АГЛЮТИНАЦІЇ

Реакції непрямой аглютинації ґрунтуються на використанні інертних частинок-носіїв, на яких адсорбовані молекули відомої розчинної специфічної речовини, що бере участь в реакції "антиген – антитіло". В якості такого інертного носія використовують еритроцити (реакція непрямой гемаглютинації), клітини *Staphylococcus aureus* (реакція коаглютинації), частинки латексу (реакція аглютинації латексу), бентоніту, желатину, поліакриламід та інші. Звичайно частинки носія мають діаметр 0,3–0,8 мкм. Завдяки використанню реагентів, адсорбованих на частинках носія, реакції непрямой аглютинації за своєю чутливістю значно перевищують реакції прямої аглютинації, преципітації та зв'язування комплементу. Інтенсивність реакцій непрямой аглю-

тинації оцінюють візуально. У деяких випадках це можна вважати їх недоліком, оскільки такий облік результатів залежить від індивідуального сприйняття людини і є джерелом можливих помилок.

Реакцію непрямой гемаглютинації (РНГА), яку ще називають реакцією пасивної гемаглютинації (РПГА), використовують для визначення антигену за допомогою відомої сироватки і навпаки. Для постановки РНГА в якості інертного носія використовують еритроцити. Їх "навантажують" мікробними антигенами або антитілами. Такі еритроцити, що мають на поверхні адсорбовані сторонні реагенти, називаються "сенсibiliзованими" еритроцитами. Їх стандартні суспензії, що використовуються для здійснення РНГА, звуться еритроцитарними діагностикумами. Зв'язування антигену чи антитіла, адсорбованого на еритроцитах, з гомологічним реагентом, що визначається у досліджуваному матеріалі (відповідно антитілом або антигеном), призводить до склеювання сенсibiliзованих еритроцитів. Позитивна реакція має вигляд пухкого осаду з фестончастим краєм ("перевернута парасолька") на дні лунки полістиро-

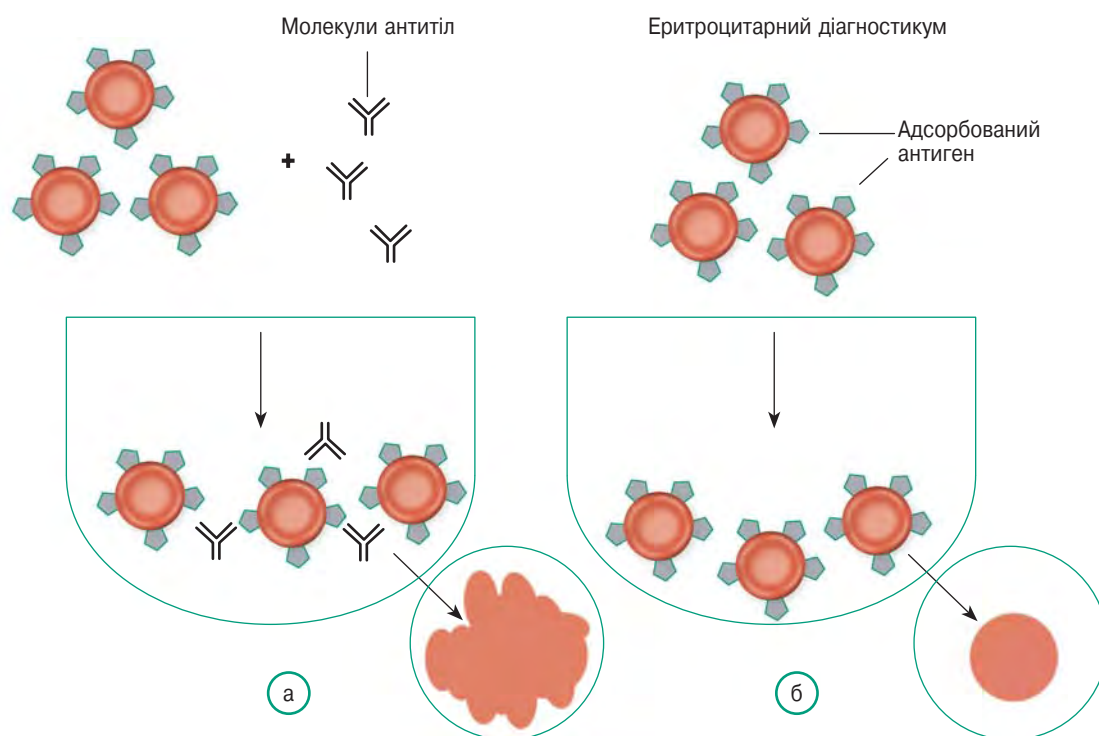


Рис. 16.8. Схема реакції непрямой гемаглютинації.

При погляді зверху позитивна реакція (а) має вигляд пухкого осаду з фестончастим краєм (“перевернута парасолька”), а негативна (б) – компакної кульки.

лової планшетки чи пробірки, негативна – компактної кульки з рівними краями (рис. 16.8).

Недоліком РНГА є те, що іноді вона не визначає антигенів або антитіл у досліджуваному матеріалі, що частково залежить від наявності у еритроцитів власного негативного електричного заряду, який відштовхує клітини одну від одної і перешкоджає формуванню аглютинатів. Для подолання цієї проблеми застосовують різні способи нейтралізації електричного заряду еритроцитів (додають до середовища позитивно заряджені речовини або модифікують еритроцити папаїном чи трипсином). Крім того, цей недолік РНГА можна подолати, якщо замінити еритроцити іншим носієм.

Реакція аглютинації латексу (РАЛ) базується на використанні в якості інертного носія специфічного компонента імунологічної реакції частинок латексу (проміжний продукт каучуку) діаметром 0,5–1,2 мкм. Завись частинок латексу розводять боратним або гліциновим буфером (рН 8,2) і “навантажують” антигеном або антитілами у співвідношенні 1 : 10 протягом 2 годин при 37 °С. Далі за їх

допомогою здійснюють реакцію латекс-аглютинації. Для цього на предметному склі (пластмасовій пластинці темного кольору) до зависі навантажених антитілами (чи мікробним антигеном) частинок латексу додають суспензію виділених від хворого бактерій (чи розведену сироватку крові пацієнта). Аглютинати утворюються швидко. Їх можна побачити неозброєним оком чи за допомогою лупи.

Результати реакції обчислюють через 2–10 (іноді 30) хвилин. РАЛ використовується як експрес-метод імунодіагностики. Наприклад, за допомогою РАЛ антигени стрептококів виявляються у мазках із зіва хворих на тонзиліт протягом 10–60 хвилин. РАЛ широко використовують для визначення антигенів патогенних нейсерій, сальмонел, стрептококів, ротавірусів, герпесвірусів та інших мікроорганізмів, а також антитіл проти збудників грипу, краснухи, кору тощо.

Реакція коаглютинації (КОА) полягає в тому, що в якості інертного носія використовуються клітини *S. aureus*, які містять у своїй стінці білок А, що неспецифічно зв’язує Fc-фрагменти молекул IgG

людини і деяких тварин. Ця особливість зазначених бактерій дозволяє одержувати антитільні стафілококові діагностикуми. Вони містять стандартні суспензії бактеріальних клітин, навантажених антитілами, що специфічно реагують з антигенними детермінантами досліджуваних збудників інфекційних хвороб. Для постановки реакції коагулінації на скляних пластинках змішують по 1–2 краплі стафілококового діагностикуму і досліджуваного матеріалу (кров, фільтрат фекалій, сеча тощо). Через 2–5 хвилин враховують результати реакції. Позитивна реакція має вигляд дрібнозернистої аглютинації стафілококів, яку реєструють на темному фоні. Реакція коагулінації широко використовується для виявлення антигенів бактерій (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, нейсерій, сальмонел тощо) і вірусів (орто- і параміксовірусів, вірусу гепатиту В, ротавірусів та інших).

16.2.13. РЕАКЦІЯ ІМУННОГО ПРИЛИПАННЯ

Реакція імунного прилипання полягає у склеюванні мікроорганізмів у присутності специфічних до них антитіл і комплементу. За таких умов мікроорганізми стають “липкими”. Вони утворюють конгломерати, які, крім мікробів, що реагують із специфічними до них антитілами, містять лейкоцити, еритроцити, тромбоцити та інші мікроорганізми (бактерії, дріжджі тощо). Сьогодні ця реакція використовується у практиці рідко.

16.2.14. РЕАКЦІЯ ІМУННОЇ ІММОБІЛІЗАЦІЇ

Реакція іммобілізації використовується для виявлення у крові пацієнтів антитіл, які припиняють рух мікроорганізмів у присутності комплементу. Реакцію іммобілізації використовують для діагностики захворювань, що спричиняються такими рухливими мікроорганізмами, як збудники сифілісу (трепоніми), амебіазу та інші.

16.2.15. РЕАКЦІЯ ІМУОФЛУОРЕСЦЕНЦІЇ (РІФ)

Флуоресценція є процесом, при якому спеціальний барвник, що зветься флуорохромом, випромінює видиме світло під впливом ультрафіолетового опромінювання чи синього світла. До флуоресцент-

них барвників належать флуоресцеїну ізотіоціанат (ФІТЦ) і родамін, що зумовлюють флуоресценцію зеленого і червоного кольору відповідно. Флуорохроми можуть бути хімічно зв'язаними, тобто кон'югованими з молекулами антитіл за допомогою методів, які залишають антитіла здатними до специфічного реагування з відповідним антигеном. Антигени також кон'югують з флуорохромами. Мічені флуорохромами чи іншими мітками (радіоактивними ізотопами, ферментами тощо) специфічні реагенти, що використовуються для імунодіагностики, називають імунокон'югатами.

РІФ полягає в тому, що при зв'язуванні відомих мічених антитіл із досліджуваним антигеном (або міченого антигену з антитілами хворого) під час дослідження у флуоресцентному мікроскопі (звичайно в ультрафіолетовому спектрі) утворення комплексу “антиген – антитіло” виявляється за світінням об'єктів, покритих молекулами міченого реагенту. До таких об'єктів належать мікробні клітини, вірус-інфіковані і нормальні клітини людини тощо. РІФ є високоспецифічною і чутливою діагностичною реакцією. Вона дозволяє не тільки швидко виявляти антигени збудника (вірусу чи бактерії), а й визначати характерне місце локалізації цих антигенів в інфікованій клітині (рис. 16.9-А). Існує два основні варіанти РІФ – прямий і непрямий імунофлуоресцентні методи.

Прямий імунофлуоресцентний метод полягає в тому, що на препарат із фіксованими клітинами, що досліджуються (бактеріями, вірус-інфікованими клітинами), наносять специфічну флуоресціюючу сироватку, яка містить кон'югат імуноглобулінів із флуорохромом (рис. 16.9-Б). Імунокон'югати також можуть бути створені на основі моноклональних чи виділених з імунної сироватки антитіл. Після інкубації при 37 °С протягом 20–40 хвилин препарат промивають для видалення мічених реагентів, що не зв'язалися з досліджуваними об'єктами. Далі препарат висушують і досліджують в люмінесцентному мікроскопі.

Пряму РІФ застосовують також для ідентифікації і визначення кількості живих клітин, що належать до окремих популяцій (нормальних Т- і В-лімфоцитів, вірус-інфікованих, пухлинних клітин тощо), шляхом одночасного вивчення наявності на їх поверхні різних антигенів. У цьому випадку до суспензії клітин (лейкоцитів крові) додають суміш антитіл (звичайно моноклональних), які мають різні імунологічні специфічності і різні флуоресцентні мітки. Після інкубації таку суспензію пропускають через проточ-

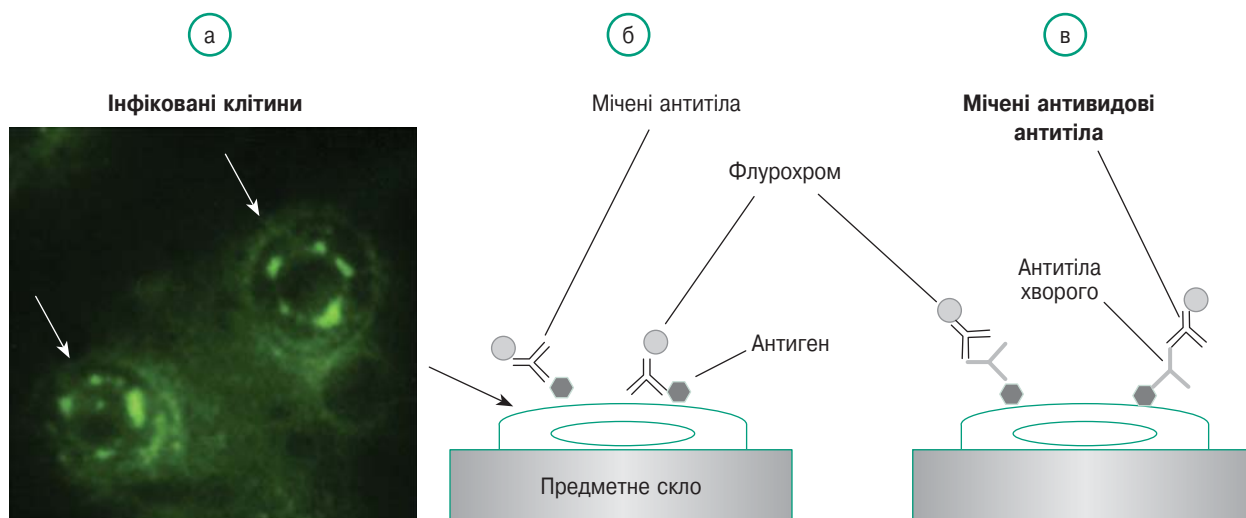


Рис. 16.9. Реакція імунофлуоресценції (РІФ).

а. Локалізація антигенів вірусу грипу в клітинах інфікованого курячого ембріона (позначені стрілками). Схеми (б) прямої та (в) непрямої РІФ.

ний цитофлуориметр. Цей прилад реєструє інтенсивності світіння кожної клітини в різних областях спектра, притаманних різним флуорохромам, які містяться у використаних імунокон'югатах. Клітини, що належать до різних популяцій, розділяються за різними параметрами світіння, що відображає наявність на поверхні цих клітин різних антигенних детермінант.

Непряму РІФ використовують для визначення присутності у сироватці крові антитіл, що з'являються у хворого внаслідок інфікування певним мікроорганізмом. Непряма РІФ складається з двох етапів. Ця реакція ґрунтується на тому, що: (1 етап) на поверхні предметного скла фіксується відомий антиген (вірус-інфіковані клітини, мікроорганізми тощо), до якого додають спочатку сироватку крові хворого (для утворення комплексу "антиген – антитіло"), а потім (2 етап), після інкубації і промивання, – мічені флуорохромом антивидові антитіла проти імуноглобулінів людини, тобто антиглобуліновий імунокон'югат (рис. 16.9-В).

Після інкубації і промивання слайд досліджують у люмінесцентному мікроскопі. Якщо сироватка крові пацієнта містить антитіла, специфічні до відомого антигену, ці антитіла утворюють на поверхні скла комплекс "антиген – антитіло" і виявляються флуоресціюючими антиглобуліновими антитілами за світінням об'єктів, що містять антиген. Непряму

РІФ застосовують для виявлення у крові хворих антитіл до збудника сифілісу, СНІДу та інших.

16.2.16. ІМУОФЕРМЕНТНИЙ АНАЛІЗ (ІФА)

ІФА широко застосовується для виявлення антигенів або антитіл під час діагностики більшості інфекційних захворювань. ІФА полягає в тому, що після специфічного зв'язування мічених ферментом антитіл із досліджуваним антигеном (або міченого антигену з імуноглобулінами пацієнта) утворюється комплекс "антиген – антитіло", який виявляється за допомогою ферментативного перетворення незабарвленого субстрату на забарвлений продукт.

Для здійснення ІФА відомі антитіла чи антигени хімічно зв'язують з такими ферментними мітками, як пероксидаза хрому, лужна фосфатаза, каталаза тощо. Перевагою ферментних імунокон'югатів у порівнянні з радіоактивними кон'югатами є більша стійкість під час довготривалого (роками) зберігання. Ферменти, які використовують для маркування антитіл чи антигенів, перетворюють відповідні розчинні незабарвлені субстрати, тобто хромогени, у забарвлену розчинну (при здійсненні твердофазного ІФА) або нерозчинну форму (при проведенні імуноблоту чи клітинного варіанта ІФА). Забарвлені

розчинні продукти ферментативної реакції утворюються при використанні таких субстратів, як орто-фенілєндіамін, парааміносаліцилова кислота чи хлоронафтол, забарвлені нерозчинні продукти – при використанні бензидину чи діамінобензидину.

Результати ІФА визначають візуально або шляхом інструментального обчислення за рівнем забарвлення компонентів реакції. Для інструментального обчислення результатів ІФА використовують спеціальні спектрофотометри, які називаються ридерами. Такі прилади дозволяють обчислювати оптичне поглинання рідини у реакційній системі, що відображає інтенсивність утворення забарвлених продуктів ферментативної реакції. Ця інтенсивність забарвлення пропорційна кількості молекул ферменту, що міститься в імунокон'югаті, і таким

чином характеризує концентрацію досліджуваного компоненту реакції, який зв'язався з зазначеним імунокон'югатом.

ІФА використовують при імуногістологічних дослідженнях, коли антиген є компонентом клітин досліджуваної тканини. Крім того, для виявлення антигенів чи антитіл у розчинах і суспензіях застосовують твердофазні імуноферментні методи. Ці методи ґрунтуються на тому, що відомі компоненти імунної реакції сорбуються на таких твердофазних полімерних носіях, як планшети, плівки, гранули або мембрани (нітроцелюлозні фільтри). Звичайно такі носії роблять з полістиролу, метакрилу, полівінілхлориду, поліакриламід, карбоксиметилцелюлози тощо. Існують прямі, непрямі та конкурентні імуноферментні методи.

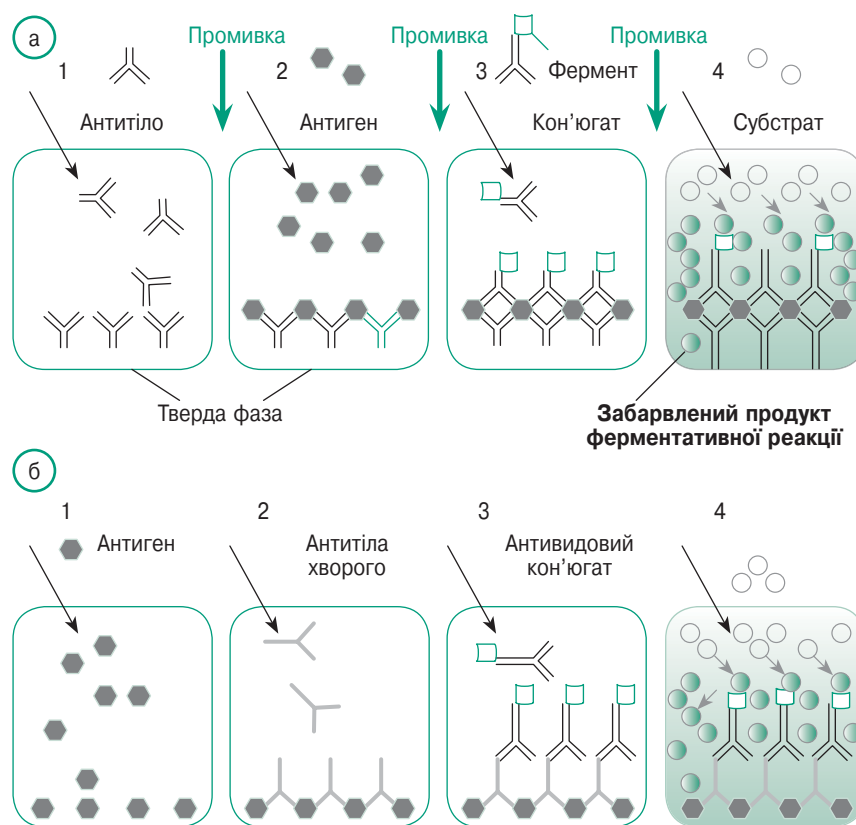


Рис. 16.10. Твердофазний імуноферментний аналіз (ІФА).

(а) Прямий ІФА (сандвіч-метод): (1) специфічні антитіла (не мічені) вносять в лунки полістиролових планшет, де вони сорбуються на поверхні стінок лунок (тверда фаза); (2) у лунки додають досліджуваний антиген, (3) вносять мічені ферментом антитіла проти того самого антигену (імунокон'югат); (4) вносять субстрат, що перетворюється ферментом на забарвлений продукт (позначено стрілкою). (б) Непрямий ІФА: (1) на твердій фазі сорбується антиген; (2) в лунки вносять досліджувану сироватку хворого; (3) додають антиглобуліновий імунокон'югат (мічені антивидові антитіла); (4) вносять субстрат, що зумовлює появу забарвлення.

Прикладом прямого твердофазного ІФА є сандвіч-метод з використанням подвійних антитіл, який звичайно застосовують для детекції антигенів (рис. 16.10-А). Для постановки цієї реакції відомі специфічні антитіла (не мічені) вносять в лунки полістиролових планшетів, де антитіла сорбуються на стінках лунок і сенсibiliзують їхню поверхню. Як твердофазний носій також використовують і інші полімерні матеріали. Далі у лунки додають досліджуваний антиген, а після інкубації та промивання вносять мічені ферментом антитіла проти того самого антигену. Лунки знову промивають для видалення реагентів, що не зв'язалися зі стінками лунок. Якщо досліджуваний матеріал містить антиген, що реагує з неміченими антитілами, цей антиген залишається у лунці і приєднує до себе антитіла, мічені ферментом. Таким чином, на поверхні твердої фази формується подібний до сандвіча комплекс. Він складається із зовнішнього шару імунокон'югату, що покриває проміжний шар антигену, який через внутрішній шар немічених антитіл фіксується на стінках лунок. Далі в лунки вносять субстрат, який перетворюється на забарвлений продукт завдяки дії ферменту, що міститься в імунокон'югаті (позитивний результат ІФА). Якщо досліджуваний матеріал не містить антигену, здатного специфічно реагувати з міченим або неміченим антитілом, усі молекули імунокон'югату вилучаються під час промивання лунок і кольорова реакція не спостерігається (негативний результат ІФА).

Непрямий твердофазний ІФА частіше використовують для визначення антитіл (рис. 16.10-Б). Для цього на стінках лунок пластмасових планшет сорбують відомий антиген. Після промивання в лунки вносять досліджувану сироватку хворого. Далі лунки інкубують і знову промивають, після чого додають антиглобуліновий імунокон'югат, тобто мічені ферментом антивидові антитіла. Якщо антитіла хворого з'єднуються з антигеном, сорбованим на стінках лунок, антиглобулін, кон'югований з ферментом (наприклад, із пероксидазою хрому), також утворює комплекс з антитілами хворого і залишається у лунці після чергового промивання. У цьому разі додавання до лунки відповідного субстрату і хромогена (наприклад, перекису водню і ортофенілєндіаміну) зумовлює появу забарвлення (жовто-коричневого кольору).

Конкурентний твердофазний ІФА базується на тому, що антитіла хворого конкурують зі стандартними міченими ферментом антитілами проти певного антигену за можливість утворити комплекс із цим антигеном. До відомого антигену, сорбованого на стінках лунок пластмасового планшета, додають

досліджувану сироватку крові пацієнта і інкубують, щоб дати можливість сформуватися комплексу "антиген – антитіло". Далі планшет промивають і в лунки вносять імунокон'югат, що містить відомі антитіла до зазначеного антигену та ферментну мітку. Після цього планшет знову інкубують, промивають і в лунки додають субстрат. При позитивній реакції імуноглобуліни хворого реагують з антигеном і перешкоджають міченим антитілам зв'язуватися з ним. Внаслідок цього інтенсивність кольорової реакції знижується або забарвлення не спостерігається зовсім.

16.2.17. РАДІОІМУННИЙ АНАЛІЗ (PIA)

PIA ґрунтується на використанні антигенів або антитіл, мічених радіоактивними ізотопами (^{125}I , ^3H , ^{14}C чи ^{51}Cr). Чутливість PIA у 5–10 разів вища за чутливість ІФА. Внаслідок цього PIA використовують для визначення речовин, які містяться у досліджуваному матеріалі у дуже малих концентраціях (1–5 пг/мл). До них належать алергени та IgE, що специфічно реагують з ними. Недоліком радіоактивних імунокон'югатів є обмежений термін зберігання, який залежить від періоду напіврозпаду певного ізотопу (для ^{125}I він складає 60 днів).

Результати PIA визначають за рівнем радіоактивності. Їх обчислюють за допомогою β - чи γ -лічильників радіоактивності. Крім того, для реєстрації результатів PIA застосовують авторадіографію. В якості твердофазних носіїв використовують пробірки, плівки або планшети.

Існують прямий (використовують мічені ізотопом специфічні антитіла), непрямий (використовують антивидові імунокон'югати) та конкурентний варіант PIA, який за чутливістю і специфічністю переважає прямий і непрямий варіанти. Конкурентний PIA базується на тому, що досліджувані антигени (або антитіла) запобігають зв'язуванню мічених реагентів з відповідними лігандами шляхом витіснення радіоактивного антигену (або антитіла). Внаслідок цього пропорційно зменшується рівень радіоактивності комплексу "антиген – антитіло", що утворюється (рис. 16.11).

Під час промивання радіоактивний антиген, що не зв'язався з антитілом, вилучається з поверхні твердої фази і її фінальна радіоактивність (позначена як потемніння фону) стає меншою (3А) у порівнянні з радіоактивністю твердої фази, яка через адсорбоване антитіло приєднує до себе більшу кількість молекул міченого антигену (3Б).

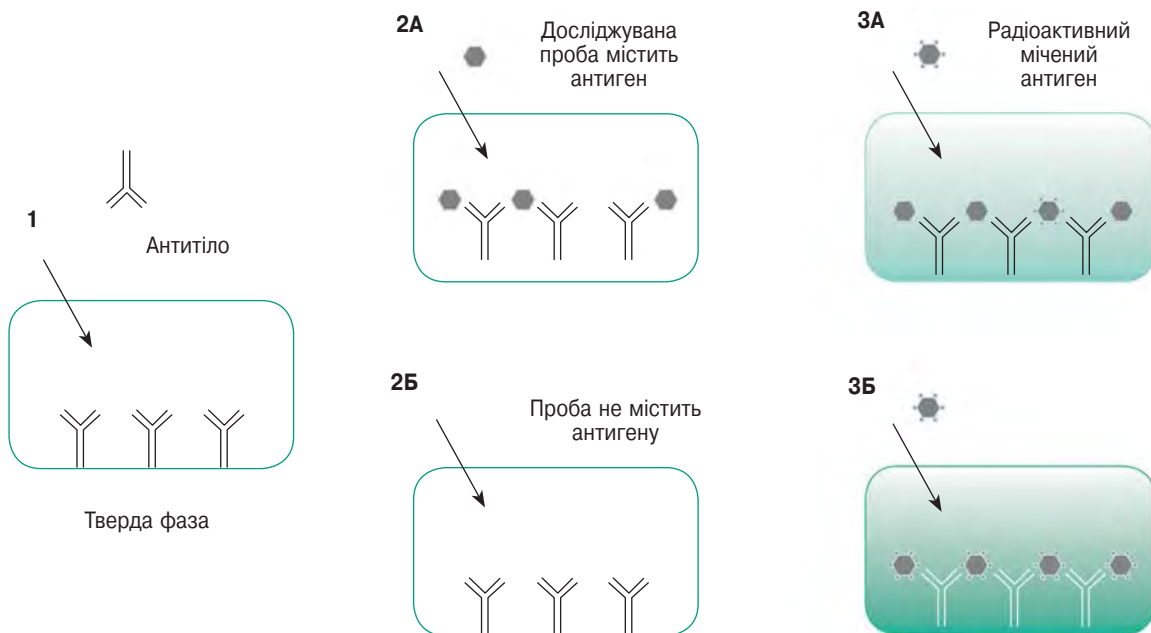


Рис. 16.11. Конкурентний радіоімунний аналіз (PIA)

1. Тверду фазу покривають специфічним антитілом. 2. До неї додають досліджуваний матеріал, в якому визначають відповідний антиген. 3. Після інкубації і промивання вносять стандартний антиген, мічений радіоактивним ізотопом. Якщо досліджуваний матеріал (2А) містить антиген, що реагує з адсорбованим антитілом, (3А) цей антиген перешкоджає зв'язуванню антитіла з міченим антигеном.

16.2.18. ІМУНОБЛОТИНГ

Імуноблотинг є чутливим методом імунодіагностики, що поєднує електрофоретичне розділення білків мікроорганізмів та їх виявлення за допомогою імуноферментного або радіоімунного аналізу.

Імуноблотинг складається з електрофорезу мікробних білків у пластинці поліакриламідного гелю з подальшим перенесенням розділених індивідуальних поліпептидів на тверду фазу (нітроцелюлозну мембрану), з якою білки стабільно зв'язуються. Процес такого переносу називають блотингом. Він здійснюється за допомогою електрофорезу у поперечному напрямку чи дифузії. Приєднані до нітроцелюлози білки візуалізують шляхом оброблення розчином антитіл, мічених радіоактивним ізотопом чи ферментом.

Якщо імунокон'югат містить пероксидазу хрому, як субстрат використовують перекис водню, а хромогену – бензидин чи діамінобензидин. Ці речовини перетворюються на забарвлені нерозчинні продукти, що залишаються приєднаними до ділянки

нітроцелюлози, з якою зв'язався мікробний білок і мічене антитіло.

Імуноблотинг застосовують для демонстрації наявності спільних і специфічних до окремого штаму білків при вивченні різних штамів мікроорганізмів. Крім того, цей тест використовують для визначення штамоспецифічної імунної відповіді проти мікроорганізму (рис. 16.12). У цьому випадку тест називають вестерн-блотингом (*Western Blot*). Для його здійснення смужки нітроцелюлозної мембрани, які містять розділені білки мікроорганізму (вірусу імунодефіциту людини чи іншого вірусу, бактерії або гриба), обробляють сироваткою крові хворого. Після інкубації і промивання смужок на них наносять мічені ферментом антитіла проти імуноглобулінів людини. Мічені антитіла зв'язуються з комплексом "нітроцелюлоза – мікробний білок – антитіло пацієнта" і після додавання субстрату та хромогену виявляють цей комплекс у формі забарвленої смуги.

Зазначений тест є дуже важливим індикатором свіжої інфекції (наприклад ВІЛ-інфекції), здатним не тільки підтвердити наявність інфекції, а й зробити достовірний прогноз захворювання.

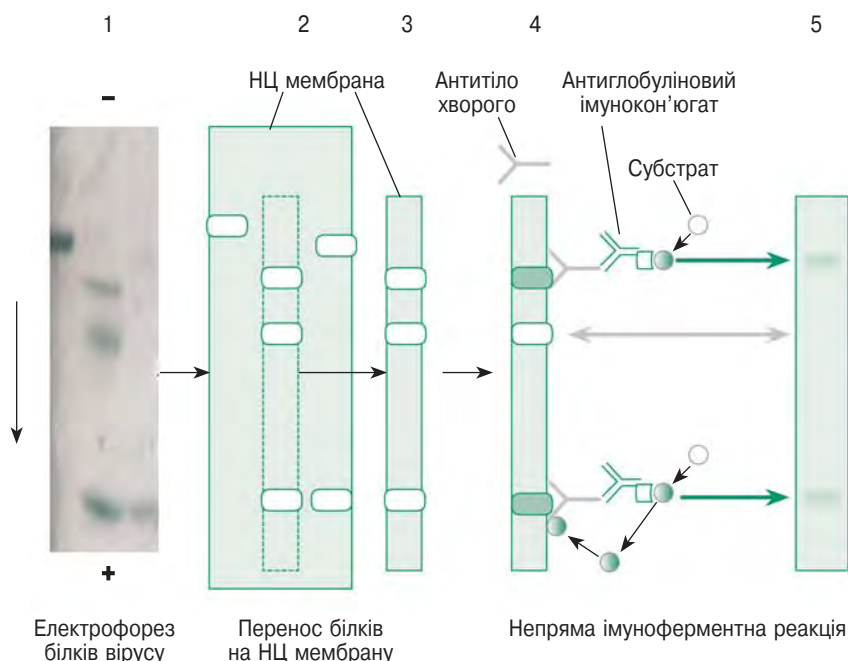


Рис. 16.12. Імуноблотинг (Western Blot).

1. Під час електрофорезу мікробні білки розподіляються у поліакриламідному гелі залежно від молекулярної маси. 2. Білки переносять на нітроцелюлозну (НЦ) мембрану, де ці антигени адсорбуються у відповідних позиціях (позначені білим кольором). 3. НЦ-мембрану розрізають на смужки. 4. Смужки обробляють сироваткою хворого. Якщо сироватка містить антитіла, що реагують з окремими антигенами, наступна інкубація з міченими ферментом антитілами проти імуноглобулінів людини призводить до утворення на поверхні НЦ комплексів “антиген – антитіла хворого – антиглобуліновий імунокон’югат”. 5. Додавання субстрату виявляє ці комплекси у вигляді забарвлених смуг (позначені стрілками). Якщо сироватка не містить певних антитіл, кольорова смуга з відповідною локалізацією не утворюється (позначено двосторонньою стрілкою).

16.3.

ВИЗНАЧЕННЯ РІЗНИХ КЛАСІВ ІМУНОГЛОБУЛІНІВ В ІМУНОДІАГНОСТИЦІ

Виявлення імуноглобулінів певного класу, специфічних до антигенів конкретного мікроорганізму, допомагає довести роль відповідного збудника у спричиненні інфекційної хвороби. Крім того, визначення загального рівня імуноглобулінів використовується для діагностики імунодефіцитів і алергічних захворювань.

Імуноглобулін класу G становить основну масу імуноглобулінів сироватки крові людини і проходить через плаценту. Його концентрація у сироватці крові здорової дорослої людини становить 12 г/л. Оскільки у максимальній кількості він виробляється при вторинній імунній відповіді, підвищення концентрації IgG у крові пацієнта з інфекційною

хворобою свідчить про період реконвалесценції. Серологічна діагностика такого захворювання може ґрунтуватися на визначенні зміни рівня антитіл проти певного збудника, що спостерігається у конкретного хворого протягом 1–4 тижнів. У цьому випадку досліджують так звані парні сироватки. Першу сироватку у людини беруть на 1–5-й день від початку хвороби, а другу – через 7–15 (іноді 30) днів. Для визначення у цих сироватках концентрації антитіл, специфічних до певного антигену, використовують різні серологічні реакції (РА, РП, РЗК, РН, РГГА, РНГА, РАЛ, ІФА тощо). Якщо в другій сироватці порівняно з першою визначається принаймні 4-разове збільшення рівня IgG, що специ-

фічно реагує з даним антигеном, роль відповідного мікроорганізму як збудника хвороби вважається доведеною. Виявлення близьких концентрацій специфічних антитіл класу IgG в обох сироватках свідчить про те, що цей пацієнт мав контакт із даним антигеном у минулому (хворів або переносив щеплення).

IgG4, як і Ig E, є тропним до базофілів та опасистих клітин і бере участь у розвитку алергічних реакцій I типу. Тому зростання концентрації специфічного IgG4 дає підстави вважати, що людина має алергічне захворювання.

Імуноглобулін класу M першим з'являється після антигенної стимуляції. IgM не проходить через плаценту, але в ембріональному періоді утворюється першим. Тому високий вміст IgM у сироватці крові новонародженої дитини свідчить про внутрішньо-утробну інфекцію. Зростання концентрації IgM до певного мікробного антигену є характерною ознакою гострого перебігу інфекції. Тому виявлення в окремих (не парних) сироватках пацієнтів специфічних антитіл класу IgM широко використовується для ранньої діагностики багатьох хвороб (вірусні гепатити A і B, кір, аденовірусні інфекції тощо). Зазвичай максимальні концентрації специфічних IgM спостерігаються під час гострого захворювання, яке є результатом первинного інфікування певним збудником. У більшості людей рівні специфічних IgM сягають високих значень на 6–7 дні після інфікування. Пізніше вони зменшуються внаслідок преключення синтезу імуноглобулінів з IgM на IgG. Однак у хворих на імунодефіцитні захворювання, у яких порушується формування імунної пам'яті, при повторному інфікуванні тим самим збудником знову може мати місце така продукція IgM, що переважає синтез специфічних IgG. Звичайно

у сироватці крові людини IgM існує у пентамерній формі. Якщо зростає вміст мономерного IgM, це також може свідчити про розвиток імунологічного захворювання.

Імуноглобулін класу A існує у формі сироваткового IgA і секреторного sIgA. Секреторний імуноглобулін класу A забезпечує місцевий захист від вірусних і бактеріальних інфекцій на поверхні слизових оболонок і у секреторних рідинах завдяки стійкості до дії протеолітичних ферментів. Низькі рівні sIgA можуть бути результатом порушень продукції сироваткової форми IgA В-лімфоцитами або синтезу секреторного компонента цього антитіла клітинами епітелію. Дефіцит sIgA супроводжується підвищеною сприйнятливістю до інфекцій, збудники яких проникають в організм людини через слизові оболонки. Передусім це стосується вірусних інфекцій.

Імуноглобулін класу E має тропізм до базофілів і опасистих клітин. Завдяки цьому він відіграє важливу роль у розвитку алергічних реакцій I типу (анафілаксії). У здорових людей IgE знаходиться в сироватці крові в дуже малих концентраціях (0,00025 г/л). При алергічних захворюваннях загальна концентрація імуноглобуліну цього класу підвищується у першу чергу завдяки зростанню рівня IgE, який специфічно реагує з алергеном, що спричиняє захворювання. Антитіла класу IgE дуже важливі для формування імунітету проти найпростіших і гельмінтів. Тому при протозойних і гельмінтних інвазіях рівень сироваткових IgE зростає.

Імуноглобулін класу D знаходиться на поверхні В-лімфоцитів як мембранний рецептор. У сироватці крові він присутній у малих концентраціях (близько 0,03 г/л). Вміст IgD збільшується при вагітності і деяких імунодефіцитах та алергічних станах.

16.4.

ПРИНЦИПИ І ЗАСОБИ ІМУНОКОРЕКЦІЇ. ІМУНОМОДУЛЯТОРИ, ІМУНОСУПРЕСОРИ

Термін "імунокорекція" означає виправлення (корекцію) імунного дефекту організму людини завдяки застосуванню імунотерапії, тобто лікування за допомогою імунотропних препаратів. Імунним дефектом вважається тривале порушення імунного статусу людини.

Імунний статус – це сукупність лабораторних показників та клінічних даних, що відображають стан

імунної системи людини на даний час. Лабораторні дослідження дозволяють:

1. підтвердити наявність дефектів імунної системи у пацієнтів з клінічними проявами захворювання;
2. виявити компонент імунної системи, що є пошкодженим;
3. з'ясувати характер ушкодження.

Лабораторна оцінка імунного статусу людини містить визначення кількісних і функціональних показників. Вона ґрунтується на даних загального аналізу крові та імунограми.

Імунограма – це сукупність результатів спеціальних імунологічних досліджень, які визначають кількісні і функціональні показники. Імунограма складається з тестів I та II рівня. Тести I рівня називають орієнтовними. Їх використовують для виявлення грубих порушень в імунній системі. До них належить визначення:

1. Абсолютної і відносної кількості лімфоцитів у крові (лейкограма);
2. Кількості Т- і В-лімфоцитів;
3. Концентрації неспецифічних сироваткових імуноглобулінів класів IgA, IgM і IgG;
4. Фагоцитарної активності лейкоцитів;
5. Титру комплементу.

Тести II рівня, які іменують аналітичними, дозволяють здійснити детальний аналіз стану імунної системи – виявити рівень імунного дефекту та ступінь його складності. До них належать:

- 1) визначення за допомогою моноклональних антитіл до CD-антигенів кількості В-лімфоцитів (CD20⁺ або CD19⁺), Т-лімфоцитів (CD3⁺) і субпопуляцій регуляторних Т-лімфоцитів-хелперів (CD4⁺) та цитотоксичних CD8⁺ клітин (PIF, IFA, лазерна проточна цитофлюорометрія);
- 2) тест гальмування міграції лейкоцитів;
- 3) оцінка функціональної активності Т- і В-лімфоцитів за допомогою реакції бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ), яка дозволяє аналізувати вплив на проліферативну активність лімфоцитів мітогенів, антигенів або алогенних клітин. Мітогенами, які використовують для стимуляції В-лімфоцитів, є ConA і ЛПС бактерій, а Т-лімфоцитів – фітогемаглютинін;
- 4) визначення функціональної активності природних кілерів;
- 5) виявлення циркулюючих імунних комплексів;
- 6) визначення вмісту різних компонентів комплементу – C1, C1q, C3, C4, C5 тощо;
- 7) детекція наявності і кількості рецепторів фагоцитів (CD11, CD18);
- 8) оцінка окремих етапів фагоцитозу (визначення бактерицидної активності фагоцитів за НСТ-тестом);
- 9) визначення рівнів цитокінів (ІЛ-1β, -2, -4, -5, -6, -8, -10, ФНП, ІФН-γ та інших) і рецепто-

рів до інтерлейкінів (наприклад, CD25 – рецептора до ІЛ-2);

- 10) виявлення готовності лімфоцитів (Т-хелперів) до апоптозу шляхом визначення кількості клітин, що експресують рецептори до апоптозу (рецептор Fas або CD95);
- 11) аналіз генів, відповідальних за експресію імунологічно значущих молекул;
- 12) визначення рівнів неспецифічного сироваткового IgE і секреторного IgA;
- 13) визначення концентрацій специфічних до певних антигенів IgA, IgM, IgG і IgE (PIA, IFA);
- 14) інші тести, що визначають деталі організації та функціонування імунних механізмів людини.

Діагностика імунних порушень базується на результатах клінічних даних, а також показниках загального аналізу крові й імунограми. Імунокорекцію проводять у хворих на стійкі імунні дефекти, які супроводжуються значним відхиленням від норми показників імунограми (на 40 % і більше) та симптомами захворювання.

Основними принципами лікування хвороб, що пов'язані з дефектами імунної системи, є:

- 1) виправлення дефекту імунної системи шляхом використання імунотропних препаратів;
- 2) усунення збудників інфекційних хвороб завдяки застосуванню антимікробних засобів;
- 3) дезінтоксикаційна терапія, яка передбачає використання препаратів для перорального (полісорб, ентеросгель, дуфалак) і парентерального введення (сечогінні засоби, колоїди, кристалоїди);
- 4) усунення порушень обміну речовин за допомогою препаратів метаболічної дії (глутаргін, гепасол, тіотриазолін, есенціале та ін.), що необхідно для поліпшення функціонування елімінаційних органів (нирок і печінки);
- 5) нормалізація роботи і складу мікрофлори шлунково-кишкового тракту шляхом застосування жовчогінних, спазмолітичних, ферментних препаратів і пробіотиків (колібактерин, лактобактерин, біоспорин, біфіформ, мультипробіотики симбітер, апібакт тощо);
- 6) загальнозміцнювальна (вітаміни А, С, D і Е, мікроелементи Zn, Ca, Mg, Cu, Se), антиоксидантна (тіотриазолін, вітаміни С і Е) та симптоматична терапія (лікування вторинних психічних розладів тощо).

Імунотропними препаратами називають засоби, фармакологічна дія яких безпосередньо залежить від впливу на імунну систему. Їх поділяють на основі походження, механізму дії, мети застосування та напрямку імунотерапії, при якому препарат використовується.

За походженням імунотропні препарати поділяють на синтетичні (тимоген, лікопід, полудан, аміксин, поліоксидоній, левамизол, галавіт), рекомбінантні (генноінженерні препарати інтерферонів, інтерлейкінів, колонієстимулюючих факторів і еритропоетинів) та природні. Природні імунотропні засоби поділяють на рослинні (адаптогени, що стимулюють діяльність різних систем організму людини і виробляються з женьшеню, китайського лимоннику, заманихи, елеутерококу та інших рослин; більш вузькоспрямовані щодо імунної системи препарати ехінацеї, кореню солодки, а також манакс, створений з екстракту рослини *Uncaria fomentosa*, відомої як “котячий кіготь”, максімум з екстракту *Tinospora cordifolia*, або гудучі, і “Україн”, отриманий з екстракту чистотілу), бактеріальні (продигіозан, пірогенал, імудон, ІРС-19, рибомуніл, бронхо-мунал), грибкові (імуномакс, натрію нуклеїнат, суспензія зимозану), тваринні (ербісол, мієлопід, спленін та отримані із підгруднинної залози препарати тималін, тактивін, тимоптин, тимактид і вілозен) та препарати імуноглобулінів людини (полівалентних або специфічних).

За механізмом дії їх поділяють на засоби, що переважно діють на клітинні чи гуморальні фактори спадкового або набутого імунітету. Для корекції порушень природженої резистентності застосовують загальностимулюючі засоби (адаптогени, препарати ехінацеї і лізоциму, спленін, метилурацил, гліцирам, пентоксил) і препарати, що переважно стимулюють фагоцитоз (метилурацил, поліоксидоній, лікопід, пірогенал, продигіозан) чи активність природних кілерів (препарати інтерферонів α і β , мефенамінова кислота, димексид, дибазол, інтерферогени циклоферон, аміксин і полудан). Для виправлення дефектів набутого імунітету використовують засоби, які стимулюють гуморальну (В-клітинну) ланку (препарати імуноглобулінів, мієлопід, галавіт, сальмозан, бестатин) чи посилюють функціонування Т-клітин (препарати тимусу, інтерферону γ і ІЛ-2, ербісол, левамизол, імунофан, натрію нуклеїнат). Багато імунотропних препаратів одночасно стимулюють різні механізми імунітету. Наприклад, спленін системно активує фактори природже-

ної резистентності і гуморальну ланку набутого імунітету, поліоксидоній, лікопід, пірогенал і продигіозан стимулюють фагоцитоз і активність В-лімфоцитів, а натрію нуклеїнат – фагоцитоз і функцію Т-лімфоцитів.

За метою застосування імунотропні препарати поділяють на терапевтичні і профілактичні. Останні використовують для специфічної профілактики інфекційних захворювань (вакцини, сироватки).

За напрямком імунотерапії імунотропні препарати поділяють на імуностимулятори, імуномодулятори, імунокоректори, імуносупресори.

Імуностимулятори посилюють загальну реакцію імунної системи. До них належать адаптогени, які виробляються з женьшеню, лимоннику та елеутерококу, препарати ехінацеї, манакс і максімум.

Імуномодулятори підвищують ефективність імунних процесів в межах напрямку розвитку імунної відповіді, що був сформований в організмі пацієнта протягом перебігу захворювання. До них належать поліоксидоній, лікопід, імунофан і ербісол. Наприклад, застосування поліоксидонію чи лікопіду може спричинити перетворення незавершеного фагоцитозу на завершений.

Імунокоректори здатні змінювати напрямок імунної відповіді. До них належать препарати інтерферонів, імуноглобулінів і колонієстимулюючих факторів. Так, завдяки застосуванню препаратів інтерферонів, переважно гуморальна імунна відповідь, що є малоефективним механізмом захисту від герпетичної інфекції, гепатитів В, С і D та СНІДу, може бути змінена на більш ефективну клітинну імунну відповідь.

Імуносупресори пригнічують активність факторів імунітету. До них належать цитостатики і препарати глюкокортикоїдів. Цитостатики застосовують для:

- 1) пригнічення реакцій тканинної несумісності при пересадці органів (азатіоприн, циклоспорин);
- 2) зниження рівня аутоімунних процесів і лікування на цій основі таких захворювань, як ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, неспецифічний виразковий коліт та інші (азатіоприн, метотрексат, сульфасалазин);
- 3) хіміотерапії пухлин (метотрексат);
- 4) пригнічення запальної реакції шляхом блокування ефектів ФНП- α при лікуванні ревматоїдного артриту (лефлуномід) і сепсису (інфліксимаб – препарат моноклональних антитіл до ФНП- α).

Препарати глюкокортикоїдів зменшують загальну кількість Т-, В-лімфоцитів і моноцитів, інгібують активність Т-лімфоцитів (блокують продукцію ІЛ-2 та експресію рецепторів до ІЛ-2) і макрофагів. До

них належать преднізолон, гідрокортизону гемісукцинат і дексаметазон. Ці препарати застосовують для лікування таких алергічних захворювань, як бронхіальна астма та ревматизм.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ:

1. Перечисліть основні методи імунодіагностики.
2. Що дозволяють виявити серологічні реакції?
3. У чому суть серологічних реакцій?
4. Опишіть процес отримання діагностичних сироваток та діагностикумів.
5. У чому різниця між реакціями аглютинації та преципітації?
6. Опишіть основні етапи реакції зв'язування комплементу.
7. Які серологічні реакції використовуються у вірусології?
8. Як перебігають серологічні реакції з мітками?
9. Як можна визначити імунний статус організму?
10. Які існують препарати для корекції імунного статусу?

17 РОЗДІЛ

ІМУНОПРОФІЛАКТИКА ТА ІМУНОТЕРАПІЯ

17.1.

РОЛЬ ІМУНОПРОФІЛАКТИКИ ТА ІМУНОТЕРАПІЇ В СУЧАСНІЙ МЕДИЦИНІ

Імунопрофілактика та імунотерапія – це розділи прикладної імунології, спрямовані на вивчення, вдосконалення існуючих і створення нових методів специфічної профілактики, лікування та діагностики захворювань інфекційної та неінфекційної етіології. Основним завданням імунопрофілактики є створення активного або пасивного імунітету на патогени з метою попередження захворювання. Імунотерапія направлена на боротьбу з захворюваннями, у патогенезі яких є порушення з боку імунної системи, або з тими хворобами, при яких саме імунній системі надається основна роль у відновленні гомеостазу організму. Створення активного штучного набутого протиінфекційного імунітету досягається введенням вакцин. Вакцини, мобілізуючи імунологічні механізми, зумовлюють формування штучно набутого активного імунітету.

На сьогодні імунопрофілактика залишається основним способом попередження інфекційних захворювань. Вакцинація населення дозволяє істотно зменшити рівень інфекційної захворюваності, а для деяких інфекцій ставити питання про їх ерадикацію. Так в 1967 році ВООЗ запропонувала програму ліквідації натуральної віспи за допомогою вакцинації.

В результаті впровадження цієї програми – останній випадок натуральної віспи був зареєстрований у Сомалі 26 жовтня 1976 року, а ще через рік світ оголошено вільним від натуральної віспи. Далі на порядку денному ВООЗ поставила питання щодо ерадикації поліомієліту, і завдяки вакцинації в 2002 році всю Європу, в тому числі й Україну, було оголошено вільною від поліомієліту. На черзі програма з ліквідації кору.

Для лікування інфекційних токсинемічних захворювань (дифтерія, правець, ботулізм) основне значення має використання антитоксичних сироваток (серотерапія). Введення імунних сироваток створює негайний пасивний гуморальний імунітет, що здатний захистити організм від інтоксикації

або інфекції. Крім того, імунні сироватки знайшли широке застосування для визначення антигенної структури збудника і його серологічної ідентифікації з метою встановлення етіології інфекційних захворювань – це так звані діагностичні імунні сироватки.

17.2.

ІМУНОБІОЛОГІЧНІ ПРЕПАРАТИ – ВИЗНАЧЕННЯ, КЛАСИФІКАЦІЯ, ХАРАКТЕРИСТИКА

Основними “інструментами” втручання в хід імунологічних процесів є використання імунобіологічних препаратів (ІБП). Імунобіологічні препарати – біологічні препарати, що здатні впливати на імунну систему, активуючи, пригнічуючи або нормалізуючи імунні реакції. Завдяки цим властивостям імунобіологічні препарати використовують для профілактики, лікування та діагностики інфекційних захворювань, а також тих соматичних хвороб, у патогенезі яких відіграє роль імунна система.

До імунобіологічних препаратів належать різні за природою, походженням, способом отримання та метою використання препарати, які можна поділити на такі групи:

Вакцини – препарати, отримані з живих чи убитих мікроорганізмів (бактерій, вірусів, грибів) або їх компонентів.

Імунні сироватки, одержані шляхом імунізації тварин антигенами мікроорганізмів або з донорської крові, що містить необхідні антитіла.

Імунобіологічні препарати для імунокорекції, лікування або профілактики імунодефіцитів різної етіології. Сюди відносять імуномодулятори, адаптогени, певною мірою сюди можна віднести ембріональні та стромальні клітини, які також є потужними регуляторами імунної відповіді. Нормалізацію діяльності імунної системи за допомогою імунобіологічних препаратів застосовують при імунодефіцитах, для

створення неспецифічної несприйнятливості до інфекційних хвороб, лікування алергій різного ґенезу, аутоімунних процесів, пригнічення росту пухлин.

Діагностичні імунобіологічні препарати. В лабораторній практиці такі препарати застосовують для діагностики інфекційних захворювань, визначення алергічних та імунопатологічних розладів, для виявлення специфічних антигенів і антитіл, факторів неспецифічної резистентності (комплемент, інтерферон). Залежно від цільового призначення, діагностичні препарати містять ті чи інші імунореагенти, які використовують для виявлення об'єкту дослідження. На сьогодні створено сотні діагностичних систем, за допомогою яких виявляють ВІЛ-інфікованих, хворих на гепатити, черевний тиф, інші захворювання, а також онкологічних та алергічних хворих. Імунологічні методи діагностики є високочутливими та достовірними, через що знайшли широке застосування у медицині.

Дія імунобіологічних препаратів на імунну систему організму може бути специфічною – якщо вона направлена на захист від конкретного збудника (наприклад, вакцина проти туберкульозу, грипу, гепатиту В, імунна сироватка проти дифтерії, правця тощо), та неспецифічною – якщо дія препарату зводиться до активізації імунної системи, підвищення її здатності до виконання захисних функцій (наприклад, імунобіологічні препарати, що активізують фагоцитоз або проліферацію імунокомпетентних клітин).

17.3.

ВАКЦИНИ, ІСТОРІЯ ВАКЦИНОПРОФІЛАКТИКИ

Створення активного штучного імунітету здійснюється при використанні антигенних препаратів – вакцин. Вакцинами називаються препарати,

отримані з мікроорганізмів або продуктів їх життєдіяльності, їх синтетичні чи генноінженерні аналоги, що застосовуються для активної імунізації

людей і тварин з метою специфічної профілактики або лікування інфекційних захворювань. Сьогодні вакцини використовують також для профілактики та терапії пухлин, алергій, вторинних імунодефіцитів, деяких соматичних захворювань.

Термін “вакцини” (від французького слова *vaccin* – корова) запропоновано Луї Пастером на честь Едварда Дженнера, який у 1798 році вперше в “експерименті” на людині застосував вакцину проти натуральної віспи, щепивши хлопчика Джейма Фіпса збудником коров'ячої віспи, а далі інфікував його заразним віспяним матеріалом і довів, що це щеплення захищає від захворювання на натуральну віспу. Його метод зустріли в Англії зі скепсисом, але через винятково високу ефективність вакцинації вона надзвичайно швидко поширилась на Європу.

Заради справедливості слід сказати, що ще в Х столітті, задовго до Е. Дженнера, щось подібне до вакцинації проти натуральної віспи почали використовувати в Індії та Китаї; там була запропонована так звана “варіоляція” – сухі віспяні пустули

вводили людині шляхом втирання в шкіру чи слизову оболонку носа, і це також попереджало захворювання; щоправда, до 0,5–2 % випадків закінчувалось летально (проти 30–50 % смертності при захворюванні на натуральну віспу). У 1771 році Данило Самойлович використав для щеплення проти чуми матеріал із чумних бубонів, який отримували від одужуючих хворих.

У другій половині ХІХ сторіччя “естафету” Е. Дженнера підхопив Л. Пастер, який науково підійшов до створення живих вакцин і справедливо вважається засновником наукової вакцинології. Основне положення вчення Л. Пастера полягає в тому, що інфекційне захворювання можна попередити шляхом щеплень маловірулентними культурами мікроорганізмів. Це стало основою для розробки методів штучного зменшення вірулентності мікробів. Так Пастером були створені ефективні вакцини проти сказу, сибірки, холери курей. Подальший розвиток вакцинології пов'язаний з отриманням вакцин із убитих мікроорганізмів або їх фракцій.

17.4.

КЛАСИФІКАЦІЯ ВАКЦИН

Сьогодні вакцини умовно можна поділити на чотири покоління (табл. 17.1). Перше покоління – це вакцини, подібні до вакцини Е.Дженнера і вакцин Л. Пастера, тобто вакцини з цілих мікроорганізмів. Вони поділяються на живі вакцини та інактивовані вакцини, отримані з цільних мікроорганізмів.

Вакцини другого покоління одержують з очищених антигенних компонентів мікроорганізмів. До цього покоління належать хімічні вакцини, при виготовленні яких антигенні комплекси вилучаються з мікробів хімічним шляхом (у вірусів вони називаються субодиночними – вилучають субодиночні вірусні білки). Близькими до хімічних вакцин є анатоксини, отримані з екзотоксинів збудників.

До третього покоління належать генноінженерні або рекомбінантні вакцини. Вони розроблені на платформі знань про генетику та генетичну технологію. Генноінженерні вакцини поділяють на вакцини очищених рекомбінантних антигенів і живі векторні вакцини – коли потрібний ген, що відповідає за синтез певного протективного антигену, вводять у живий вектор (наприклад, не-

патогенний вірус), який розмножується у вакцинованому організмі.

Вакцини четвертого покоління – це вакцини, які сьогодні тільки входять у практику, конструюються на основі новітніх технологій і наукових знань. До таких вакцин належать синтетичні вакцини, ліпосомальні та мікрокапсулярні вакцини, мукозальні вакцини, антиідіотипові вакцини, ДНК- і РНК-вакцини, а також так звані “їстівні вакцини”, отримані з трансгенних рослин.

Вакцини також класифікують за складом та призначенням. За складом вакцини поділяються на моновакцини (містять лише один антиген, що запускає імунну відповідь проти однієї окремої інфекції) та комплексні (комбіновані) вакцини, які являють собою суміш антигенів декількох збудників. При створенні комплексних вакцин враховують сумісність антигенів (конкуренцію, нейтралізм чи синергізм різних вакцинних компонентів у цих асоціаціях).

За призначенням вакцини поділяють на такі групи: вакцини для профілактики інфекційних за-

Таблиця 17.1. Класифікація вакцин

I покоління		II покоління		III покоління		IV покоління
Вакцини з цілих мікроорганізмів		Вакцини з антигенних компонентів мікроорганізмів		Генноінженерні (рекомбінантні) вакцини		Синтетичні кон'юговані
Живі (атеноу-йовані, дивергентні)	Інактивовані	Хімічні	Субодиничні	Живі (векторні)	Рекомбінантні антигени	Ліпосомальні та мікрокапсулярні
						Мукозальні
						Антиідіотипові
						Рибосомальні та РНК-вакцини
						ДНК-вакцини
		Анатоксини				Із трансгенних рослин

хворювань; вакцини для лікування пухлин; алерго-вакцини; лікувальні вакцини і аутовакцини; останні використовують переважно для терапії хронічних інфекцій (герпес, хронічна гонорея, бруцельоз та ін.) шляхом стимуляції імунних реакцій.

Створення вакцинних препаратів – це важкий і тривалий процес. Мало створити ефективну вакцину; треба ще й переконатися, що вона безпечна. Кожна вакцина проходить ряд контролів: на кількість антигену, на імуногенність (здатність викликати імунну відповідь), на нешкідливість, на реактогенність, на стерильність (крім живих вакцин). Живі вакцини контролюють також на сторонню контамінацію, мутагенність (особливо живі вірусні вакцини можуть бути причиною порушень на генетичному рівні).

17.4.1. ЖИВІ ВАКЦИНИ. СУТЬ ФЕНОМЕНУ АТЕНУАЦІЇ

Живі вакцини належать до першого покоління і являють собою препарати, що складаються з живих вакцинних штамів мікроорганізмів, вирощених на різних поживних субстратах чи чутливих біологічних моделях. Для живих вакцин характерно те, що поряд із втратою патогенних властивостей і здатності викликати інфекційне захворювання, вакцинні штами мікроорганізмів зберігають антигенні властивості і здатність до розмноження в організмі. Дуже рідко вони можуть викликати вакцино-асоційовані захворювання, що пов'язано з залишковою

вірулентністю вакцинного штаму мікроорганізмів, реверсією його вірулентності чи наявністю у щепленої особи вираженого імунодефіциту.

Розрізняють живі дивергентні та атеноуовані вакцини. Дивергентними називають вакцини, отримані в результаті добору мікроорганізмів з близькими антигенними властивостями. Прикладом таких вакцин є вакцина проти натуральної віспи Е. Дженнера (вірус натуральної віспи людини та вірус віспи корів мають спільний протективний антиген).

Атеноуація – штучне зниження вірулентності. Деякі дослідники кажуть не про зниження, а про повне знищення вірулентності, хоча більшість авторів вважають, що мікроорганізм після повної втрати вірулентності не може бути ефективним подразником імунної системи макроорганізму. Атеноуовані вакцини створювались, як правило, емпірично, шляхом тривалого підбору середовищ, умов культивування та інших факторів. Кожна атеноуована жива вакцина по-своєму є унікальною та неповторною.

Сьогодні відомо кілька способів атеноуації мікроорганізмів. Одним із них є спосіб культивування мікроорганізмів на нетипових для збудників живильних середовищах. Так, А. Кальмет і К. Жерен на середовищах з додаванням жовчі одержали живу вакцину проти туберкульозу, провівши при цьому протягом 13 років понад 230 пересівів збудника туберкульозу типу *M. bovis*.

Мікроорганізм може знизити вірулентність після тривалої дії на нього температурних факторів.

Так, Л. Пастер і незалежно від нього Л. С. Ценковський вирощували збудник сибірки при температурі 42,5 °С, домоглися зниження вірулентності та створили вакцину проти сибірської виразки. Атенуації можна досягти в результаті тривалих пасажів збудника через організми нечутливих тварин або введенням у тварини незвичайним способом. Так, Л. Пастер отримав вакцину проти сказу, провівши серію пасажів збудника в організмі кролів при внутрішньомозковому введенні. Зниженню вірулентності може сприяти тривала селекція вірусів в культурах клітин або курячих ембріонах. Так були одержані вірусні вакцини проти поліомієліту, грипу, паротиту та інших захворювань. Збудник може втратити свою вірулентність в результаті дії мутагенів або бактеріофагів. У наш час зниження вірулентності збудника також можливе з залученням генноінженерних методів.

До переваг живих вакцин можна віднести їх природний шлях введення (наприклад, перорально, *per nasi*). Для таких вакцин характерний тривалий напружений імунітет, менша, порівняно з іншими вакцинами, кількість введення препарату та формування загального і місцевого імунітету. Разом з тим, живі вакцини мають недоліки: не виключена можливість їх контамінації іншими мікроорганізмами, в тому числі і патогенними для людини, вони є джерелом чужорідної генетичної інформації, для цих вакцин не виключається генетична реверсія в бік патогенності, існують також труднощі зберігання через необхідність дотримання холодового ланцюга. Крім того, їх ефективність може знижуватись при одночасному застосуванні антибіотиків, імуноглобулінів.

Прикладом живих вакцин є вакцини проти кору, поліомієліту (Себіна), грипу, туберкульозу (БЦЖ), сказу, висипного тифу, сибірки, епідемічного паротиту та деякі інші.

17.4.2. УБИТІ ВАКЦИНИ

Порівняно з живими, убиті вакцини є більш прогнозованими імунобіологічними препаратами, хоча теж належать до першого покоління вакцин. Для того щоб одержати інактивовану вакцину, проводять відбір вірулентних штамів бактерій чи вірусів, які мають повний набір необхідних антигенів та інактивують їх, зберігши при цьому антигенну структуру збудника. Для інактивації використовують фізичні (нагрівання, висушування, ультрафіолетове, іонізуюче опромінювання) і хімічні методи (обробка формаліном, ацетоном, спиртом). Хімічні

методи більш ефективні та надійні і тому сьогодні використовуються частіше.

До переваг інактивованих вакцин можна віднести можливість добору високоантигенних штамів мікроорганізмів. Для таких препаратів практично відсутня ймовірність контамінації. На відміну від живих вакцин, інактивовані вакцини можна довгий час зберігати, вони зручні у дозуванні. Крім того, дані препарати не впливають на генетичний апарат організму і в таких вакцин неможлива реверсія вірулентності. Недоліками інактивованих вакцин можуть бути слабший, порівняно з живими вакцинами, імунітет, парентеральне введення препарату та відповідно відсутність місцевого імунітету. Інактивовані вакцини містять значну кількість так званих баластних речовин (білків, ліпідів, полісахаридів), які можуть стати причиною алергічних реакцій.

Використовують інактивовані вакцини для профілактики таких захворювань, як висипний тиф, кашлюк, бруцельоз, кліщовий енцефаліт, герпес, гепатит А, сказ, поліомієліт (Солка), грип.

17.4.3. ХІМІЧНІ ВАКЦИНИ

Хімічні вакцини є вакцинами другого покоління. Такі вакцини містять уже очищені антигени збудників інфекційних захворювань, отримані переважно хімічними методами. У 1933 році Буавен запропонував вилучати з клітинної стінки грамнегативних бактерій за допомогою трихлороцтової кислоти глюцидо-ліпідно-протеїновий комплекс (повний антиген Буавена); так була створена перша хімічна вакцина.

Основний принцип одержання хімічних вакцин полягає у виділенні та очищенні протективних антигенів від баластних речовин (О-антиген; полісахариди, рибосомальні білки, субодиночні білки вірусів та ін.), які забезпечують розвиток надійного імунітету. Для виділення з мікроорганізмів антигенних комплексів використовують трихлороцтову кислоту, фенол, ферменти, деякі фізичні методи.

У вірусології, залежно від технології виготовлення та ступеня очистки, сучасні хімічні вакцини поділяють на субвіріонні (розщеплені, спліт-вакцини) і субодиночні вакцини. Субвіріонні вірусні вакцини містять у своєму складі всі вірусні компоненти, частково очищені від ліпідів та інших органічних речовин. Особливістю субодиночних вірусних вакцин є те, що вони мають у своєму складі тільки поверхневі вірусні білки, які виконують роль протективних антигенів.

Хімічні вакцини характеризуються слабкою реактогенністю – їх можна вводити багаторазово і в великих дозах; крім того, ці біологічні препарати генетично і онкогенно безпечні. Хімічні вакцини стійкі до впливу зовнішнього середовища, добре стандартизуються і можуть використовуватися в різноманітних асоціаціях.

Разом з тим, для хімічних вакцин характерна велика вартість виробництва; іншим недоліком є те, що вони швидко виводяться з організму. У порівнянні з інактивованими та живими вакцинами першого покоління, вакцини другого покоління менш імуногенні. Для підвищення імуногенності хімічних (субодиничних) вакцин додають речовини, що здатні неспецифічно посилювати імунну відповідь на антиген; такі речовини називаються ад'ювантами.

Ад'юванти стимулюють гуморальний чи клітинний імунітет або одночасно обидва види імунітету. В лабораторних умовах використовують так званий повний ад'ювант Фрейнда (культура БЦЖ, складні жирні кислоти, масла та емульгатори). Він сприяє

переважно розвитку клітинного імунітету. Неповний ад'ювант Фрейнда, до складу якого не входить культура БЦЖ, стимулює продукцію антитіл. У медичній практиці як ад'ювант найчастіше використовують гідроокис алюмінію, фосфат алюмінію, поліоксидоній та ін.

У цілому механізм дії ад'ювантів достатньо складний. Вони утворюють свого роду “депо” у місці введення вакцин, переводять розчинні антигени в корпускулярний стан (фагоцити здатні вже поглинати такі частинки), стимулюють запалення у місці введення, індують приток мікро- і макрофагів, збільшуючи їх активність, посилюють антигенні подразники та кооперацію клітин імунної відповіді, що призводить до стимуляції синтезу антитіл. Ад'юванти здатні посилювати імуногенність антигенів від кількох разів до кількох десятків разів.

Сьогодні відомо багато таких речовин, які при одночасному введенні з вакциною стимулюють імунну відповідь. Їх класифікують в основному за походженням. Основні групи ад'ювантів представлені у табл. 17.2.

Таблиця 17.2. Класифікація ад'ювантів за походженням

Класи		Приклади
Мікробні	вбиті мікроби	Туберкульозу, кашлюку
	субклітинні препарати	Очищені компоненти мікробних клітин (білково-ліпополісахаридні комплекси, пептидоглікан)
Рослинні		Сапоніни
Ендогенні		Цитокіни – інтерферони, інтерлейкіни (IL-2, IL-12)
Синтетичні		Ліпосоми, поліоксидоній
Мінеральні		Гелі солей алюмінію і кальцію, бентоніт, парафінове масло

Нещодавно під керівництвом Р. В. Петрова та Р. М. Хаїтова розроблено новий синтетичний полііонний ад'ювант поліоксидоній з керованою хімічною структурою, що здатний стимулювати Т-незалежну відповідь і дає змогу обійти генетичний контроль імунної відповіді організму. Така фенотипова корекція забезпечує високий рівень імунної відповіді навіть у осіб з низькою імунореактивністю організму.

Основні приклади хімічних вакцин: менінгококова полісахаридна, черевнотифозна полісахаридна, холерна, кашлюкова, висипнотифозна, протейна, гриппозна субодинична.

17.4.4. АНАТОКСИНИ

Близькими до хімічних вакцин є анатоксини. Анатоксини – якісно нові препарати, одержані з екзотоксинів бактерій шляхом обробки 0,4 % розчином формаліну при 37 °С протягом 3–4-х тижнів. Така технологія зберігає антигенні та імуногенні властивості екзотоксинів, але знищує їх токсичність. На введення анатоксинів організм виробляє антитоксини – антитіла, спрямовані проти відповідних екзотоксинів.

Уперше анатоксини проти дифтерії та правця були отримані Гюставом Рамоном – видатним

французьким імунологом, членом французької Академії наук, який описав явище перетворення мікробних екзотоксинів в анатоксини під впливом формаліну і температури. Це відкриття теоретично обґрунтувало ефективність імунопрофілактики ряду інфекційних токсинемічних захворювань.

Далі було показано, що знищення токсичності екзотоксинів при збереженні їх імуногенності може бути досягнуте й іншими методами: обробкою деякими рослинними екстрактами, хімічними речовинами, електромагнітним опроміненням. Такі нетоксичні та імуногенні препарати з екзотоксинів одержали назву токсодів. Для досягнення напруженого анитоксичного імунітету необхідне, як правило, дворазове введення анатоксину з подальшою ревакцинацією, при цьому профілактична ефективність досягає 95–100 % і зберігається протягом кількох років. Важливою особливістю цих препаратів є також те, що вони забезпечують збереження в організмі щепленого стійкої імунологічної пам'яті, тому при повторному введенні анатоксину людям, щепленим навіть більше десяти років тому, відбувається швидке утворення анитоксичних антитіл у високих титрах. До переваг анатоксинів можна віднести можливість їх тривалого збереження без втрати антигенних та імуногенних властивостей.

Проте ці препарати швидко виводяться з організму і не перешкоджають колонізації мікроорганізмів, тому не запобігають бактеріоносійству і поширенню токсигенних штамів в імунізованих колективах. Сьогодні широко використовують анатоксини, до складу яких після очищення і концентрації додають сорбенти-ад'юванти – так звані “очищені сорбовані анатоксини”. Адсорбція анатоксинів значно підвищує їх імуногенні властивості.

Активність анатоксинів визначають в реакції преципітації при зв'язуванні анатоксину зі специфічним анитоксином і виражають у флокуляційних (імуногенних) одиницях за Рамоном. Анатоксини відносяться до найбільш ефективних імунобіологічних препаратів. Завдяки імунізації дифтерійним та правцевим анатоксинами знижено епідемічну захворюваність на дифтерію і правець. Крім правцевого і дифтерійного, сьогодні у практиці застосову-

ються ботулінічний, гангренозний, стафілококовий та деякі інші анатоксини.

17.4.5. ГЕННОІНЖЕНЕРНІ ВАКЦИНИ

Основним завданням сучасної вакцинології є створення максимально безпечних препаратів, які самі не здатні викликати захворювань, та максимально очищених, які містять тільки протективні антигени, потрібні для того, щоб викликати імунну реакцію проти певного збудника. Значною мірою наблизитися до вказаних вимог допомагають генноінженерні вакцини, які належать до третього покоління вакцин.

Усі генноінженерні вакцини поділяються на очищені антигенні препарати, які є продуктом рекомбінантних продуцентів (табл. 17.3), і на векторні, або живі генноінженерні вакцини. Векторні генноінженерні вакцини отримують шляхом введення гена, що кодує протективний антиген, у геном деяких авірулентних вірусів-векторів (аденовіруси, аденоасоційовані віруси, парвовіруси, віруси вісповакцин та ін.). Такими живими рекомбінантними вірусамі-векторами імунізують організм людини.

Для виготовлення генноінженерних вакцин використовують високоефективну біотехнологію, в основі якої лежить типовий генноінженерний експеримент. Він включає наступні етапи:

1. Ідентифікація гена, що кодує синтез протективного антигена.
2. Вбудова гена у вектор (переносник) – помірний бактеріофаг, плазмід.
3. Введення цього гібрида в клітини реципієнтів.
4. Культивування реципієнтів із вбудованим геном на відповідних живильних середовищах. Такі реципієнти вже називаються рекомбінантними реципієнтами, бо вони, крім свого набору генів, містять ген, що кодує синтез протективного антигену.
5. Синтез рекомбінантним реципієнтом протективного антигена на матриці вбудованого гена.

Таблиця 17.3. Продуценти генноінженерних вакцин

Очищені рекомбінантні антигени	Вектори для живих рекомбінантних вакцин
Бактерії (кишкова паличка та ін.) Дріжджі Рекомбінантні клітини еукаріотів	Поксвіруси Герпесвіруси Аденовіруси Бактерії (мікобактерії, кишкові бактерії)

В Україні поки що широко використовується лише рекомбінантна вакцина проти гепатиту В, яка є високоефективним та безпечним імунобіологічним препаратом.

17.4.6. ВАКЦИНИ 4 ПОКОЛІННЯ

Вакцини четвертого покоління крокують разом із досягненнями сучасної науки, особливо імунології та генетики, вони в основному перебувають у стадії розробки, але є перспективними у майбутньому. До таких вакцин належать синтетичні вакцини, антиідіотипові вакцини, ДНК (РНК)-вакцини, ліпосомальні, мікрокапсулярні, мукозальні вакцини, а також вакцини із трансгенних рослин

17.4.6.1. Синтетичні вакцини

У 1974 році імунолог Селя запропонував створити свого роду “антигенні намиста”, штучно “знизавши” в єдиний ланцюг епітопи різних бактерій та вірусів. Епітопи – антигенні детермінанти, які визначають специфічність антигенів; вони є відносно невеликими ділянками (10–20 амінокислот), що створює можливість їх синтезу штучним шляхом. В результаті використання таких вакцин теоретично можливо отримати імунну відповідь проти багатьох збудників.

Розробка та впровадження синтетичних вакцин пов’язана з певними труднощами, оскільки епітопи можуть бути конкурентними один до одного; крім того, антиген повинен мати молекулярну вагу не менше 4000–5000 дальтон, а епітопи дуже невеликі за молекулярною вагою, тобто необхідно їх поєднувати з білком-шлепером, і це дуже ускладнює завдання. Такий принцип створення синтетичних вакцин сьогодні опрацьовується і, мабуть, у подальшому буде реалізований.

17.4.6.2. Антиідіотипові вакцини

Дуже важливими вакцинами четвертого покоління є так звані антиідіотипові вакцини, в основі розробки яких лежить теорія ідіотип-антиідіотипові сітки Н.К. Йерне. Оскільки ідіотип є структурою, яка характеризує індивідуальні антигенні властивості варіабельної ділянки молекули антитіл, індукованих на певний антиген, то антиідіотипові антитіла є дзеркальним відбитком цього антигену, тобто на антиідіотипові антитіла синтезуються такі ж самі антитіла, як і на сам антиген.

Для створення антиідіотипових вакцин можуть бути використані як гомологічні, такі гетерологічні

ідіотипи. Експериментальні вакцини на основі антиідіотипів отримані до багатьох збудників вірусних, бактеріальних та паразитарних захворювань. Виробництво антиідіотипових вакцин є виправданим в тих випадках, коли важко отримати достатню кількість антигену, або тоді, коли антиген є слабо імуногенним. Разом з тим, використання таких вакцин не дає можливості досягти необхідного рівня нейтралізуючих антитіл і напруженого імунітету, крім того, не виключається і можливість появи алергічних реакцій.

17.4.6.3. ДНК-вакцини.

ДНК (генетичні) вакцини – являють собою гени, які кодують протективні антигени, вбудовані в плазміді бактерій або інші вектори разом з промотором, без якого транскрипція в еукаріотичних системах не відбудеться. Найчастіше для запуску реплікації генетичної вакцини в клітинах людського організму використовується цитомегаловірусний промотор.

При внутрішньом’язовому введенні таких вакцин транскрипція ДНК і трансляція протективного гена відбувається в міоцитах, далі антиген на поверхні міоцитів розпізнається Т8-лімфоцитами і антигенпрезентуючими клітинами; це призводить до стимуляції не лише клітинного, але й гуморального імунітету.

Сьогодні існує й інший підхід до створення ДНК вакцин: виділяється фрагмент ДНК, вилучається ген протективного антигену, концентрується, а далі адсорбується на мікрочастинках золота. Такі вакцини активно взаємодіють з клітинами Лангерганса, які здатні презентувати антиген Т-хелперам. ДНК-вакцини стабільні, вони позбавлені інфекційних агентів.

Перспективним напрямком є розробка багатокомпонентних вакцин, які містять дві чи більше плазмідні форми, що кодують різні антигени, цитокіни або інші біологічно активні молекули. Вакцини можна отримувати не лише з ДНК, а й з РНК. РНК-вакцини безпечніші щодо бластогенного ефекту, однак вони нестабільні і викликають короточасний імунітет. До того ж виробництво таких вакцин обходиться дорожче.

17.4.6.4. Ліпосомальні та мікрокапсульовані вакцини

Основу ліпосомальних вакцин складають ліпосоми – пухирці з ліпопротеїдною стінкою, яка за будовою нагадує цитоплазматичну мембрану бак-

терій. Такі ліпосоми наповнюють антигеном. Самі ліпосоми відіграють роль потужного ад'юванта. Сьогодні створена і використовується ліпосомальна вакцина проти грипу.

Основою мікрокапсульованих вакцин є комплекс нетоксичних полімерів лактиду (гліколіду) або їх сополімерів. Вони здатні розчинятися у потрібний час з вивільненням антигену. Такі вакцини є основою багатьох мукозальних вакцин (останні використовують шляхом нанесення на слизові оболонки). У мукозальних та нашкірних вакцинах антиген адсорбується на полімері, який при введенні в організм поступово розчиняється на слизовій оболонці, звільнюючи антиген, це ініціює створення потужного місцевого імунітету.

17.4.6.5. Вакцини з трансгенних рослин

Створення вакцин із трансгенних рослин є революційним напрямком сучасної вакцинології. Вперше ця концепція була озвучена в 1995 році (С. Arntzen) на основі експериментів, які свідчили про здатність трансгенних рослин тютюну експресувати HBsAg. Отриманий з рослин і частково очищений антиген здатний викликати імунну відповідь. Зручний оральний спосіб введення та низька собівартість

вакцин із трансгенних рослин визначають широку перспективність досліджень у даному напрямку.

17.4.6.6. Інші вакцини

Сьогодні триває пошук нових та вдосконалення існуючих вакцин. Існує необхідність розробки ефективних вакцин для профілактики цілого ряду вірусних, бактеріальних, грибкових та паразитарних захворювань. Гостро стоїть питання специфічної профілактики захворювань, спричинених ротавірусами, шигелами, ентеротоксигенними кишковими паличками та ін. У світі немає ефективних вакцин проти онкологічних захворювань. У цьому плані перспективними вважаються ДНК-вакцини, що містять гени контролю синтезу антигенів, асоційованих із пухлинами. Важливою проблемою є створення вакцин проти інфекцій, викликаних *H. pylori*.

У різних країнах світу проходять випробування більше двох десятків вакцин проти ВІЛ-інфекції. Серед них білкові вакцини на основі gp 120, ДНК-вакцини, рекомбінантні та векторні вакцини. Очевидно, перші вакцини проти ВІЛ-інфекції будуть наділені лише ефектом зменшення вірусного навантаження. Профілактична ефективність таких вакцин, імовірно, буде досить низькою (40–60 %).

17.5.

СПОСОБИ ВВЕДЕННЯ ВАКЦИН

Введення вакцин в організм людини може відбуватися різними шляхами, як парентерально (внутрішньом'язово, підшкірно, внутрішньошкірно, скарифікаційно), так і не парентерально (через рот, інтраназально, у свічках, клізмах). Вибір того чи іншого способу введення залежить від багатьох обставин, але в першу чергу – від біологічних властивостей самого вакцинного препарату та від мети

його застосування. Безперечно, найзручнішим способом вакцинації є пероральне введення препарату. Однак оральна імунізація використовується досить обмежено; поки що широко застосовується оральна імунізація живою поліомієлітною вакциною Себіна. Частіше використовується парентеральна імунізація – внутрішньом'язова, підшкірна, а також інколи внутрішньошкірна та нашкірна.

17.6.

КАЛЕНДАР ЩЕПЛЕНЬ

У нашій державі всі щеплення відбуваються відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я “Про порядок проведення профілактичних щеплень

в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів”, у якому регламентується обґрунтування проведення вакцинації у всіх віко-

вих групах населення проти конкретних інфекційних захворювань. В календарі щеплень вказується, якими вакцинами, за якою схемою і в якому віці має бути вакцинований кожен громадянин. До календаря профілактичних щеплень включено чотири розділи: щеплення за віком, щеплення за станом здоров'я, щеплення, які проводяться на ендемічних та ензоотичних територіях та за епідемічними показаннями, а також рекомендовані щеплення.

До 18-річного віку кожна людина має бути вакцинована від туберкульозу, поліомієліту, дифтерії, кашлюку, правця, кору, краснухи, паротиту, гепатиту В та гемофільної інфекції.

Щеплення, які проводяться на ендемічних, ензоотичних територіях та за епідемічними показаннями, передбачають вакцинацію проти туляремії, кліщового енцефаліту, бруцельозу, сибірки, лептоспірозу, сказу та деяких інших захворювань.

Рекомендовані щеплення включають щеплення проти вітряної віспи, гепатиту А і В, грипу та пневмокової інфекції.

Щеплення здійснюються лише зареєстрованими в країні вакцинами відповідно до показань, проти-показань щодо їх проведення, згідно з календарем профілактичних щеплень.

17.7.

ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНІ СИРОВАТКИ

Ідея створення пасивного штучного імунітету для профілактики інфекційних захворювань виникла ще наприкінці позаминулого століття, коли в 1890 році Е. Берінг і С. Кітасато показали лікувальну дію антитоксичних дифтерійних і правцевих сироваток, одержаних шляхом імунізації тварин живими мікробами, а далі – їх екзотоксинами. У 1901 році Е. Берінг одержав Нобелівську премію за дослідження в сироватковій терапії, переважно за її застосування при лікуванні дифтерії. У Києві в 1893 році О. Д. Павловським було організовано виготовлення протихолерної, а в 1895 році – протидифтерійної сироватки.

Сьогодні лікувально-профілактичні сироватки – препарати, які містять уже готові антитіла, класифікують за призначенням, спрямованістю дії та за одержанням.

1. За призначенням:
 - а) лікувально-профілактичні;
 - б) діагностичні.
2. За спрямованістю дії:
 - а) антитоксичні;
 - б) противірусні;
 - в) антибактеріальні.
3. За одержанням:
 - а) гетерологічні;
 - б) гомологічні;
 - в) очищені імуноглобуліни;
 - г) моноклональні антитіла.

За призначенням імунні сироватки поділяють на лікувально-профілактичні і діагностичні. При вве-

денні людині лікувально-профілактичних імунних сироваток створюється пасивний штучний набутий імунітет. Його тривалість незначна, антитіла зберігаються в організмі близько одного місяця, після чого руйнуються та виводяться. Таку імунопрофілактику застосовують лише у випадку необхідності термінового створення імунітету у людей, які контактували з хворим в інфекційних вогнищах, або при підозрі на можливе інфікування. Сироваткові препарати використовують також для імунотерапії інфекційних захворювань разом з антибактеріальними та антивірусними препаратами.

За спрямованістю дії лікувально-профілактичні сироватки класифікують на антитоксичні, противірусні й антибактеріальні. Антитоксичні лікувально-профілактичні сироватки отримують шляхом імунізації тварин анатоксинами (див. вище). Прикладом таких препаратів є сироватки проти дифтерії, правця, газової гангрені та ін. Антимікробні лікувально-профілактичні сироватки отримують шляхом багаторазової імунізації тварин бактеріями. Противірусні сироватки містять віруснейтралізуючі антитіла. Основний механізм лікувальної та профілактичної дії імунних сироваток в організмі людини зводиться до зв'язування та нейтралізації антитілами бактерій, вірусів і їх антигенів, у тому числі токсинів.

Діагностичні імунні сироватки в лабораторній практиці застосовують для діагностики інфекційних та неінфекційних захворювань, ідентифікації бактерій, вірусів, грибів, найпростіших і для встановлення алергічних та імунологічних порушень.

За одержанням лікувально-профілактичних сироватки поділяють на гетерологічні, отримані шляхом імунізації тварини та гомологічні, які можна отримати від вакцинованих людей або тих, що перехворіли певним інфекційним захворюванням. Гомологічні сироватки та імуноглобуліни застосовують для

профілактики і лікування кору, кліщового енцефаліту, синьогнійної інфекції, протейної, стафілокової та інших інфекцій (табл. 17.4). Гетерологічні сироваткові препарати сьогодні мають обмежене застосування через небезпеку алергічних ускладнень при їх введенні.

Таблиця 17.4. Існуючі лікувально-профілактичні сироватки

Гетерологічні		Гомологічні	
Сироватки	Імуноглобуліни	Сироватки	Імуноглобуліни
Протиботулінічна Протигангренозна Протиправцева Протидифтерійна	Проти сказу Проти кліщового енцефаліту Проти сибірки Проти японського енцефаліту Проти лихоманки Ебола	Проти протей Проти стафілокока Проти синьогнійної палички	Проти кліщового енцефаліту Проти грипу Проти правця Проти стафілококу Проти ботулізму Нормальний імуноглобулін

Нативні імунні сироватки для видалення з них баластних білків і підвищення концентрації антитіл очищають, використовуючи різні фізико-хімічні методи (спиртовий, ферментативний, афінна хроматографія, ультрафільтрація). Очищені і концентровані імунні сироватки називають імуноглобулінами. Нині розробляються нові методи отримання імуноглобулінів (генноінженерні), збагачених IgA, IgM.

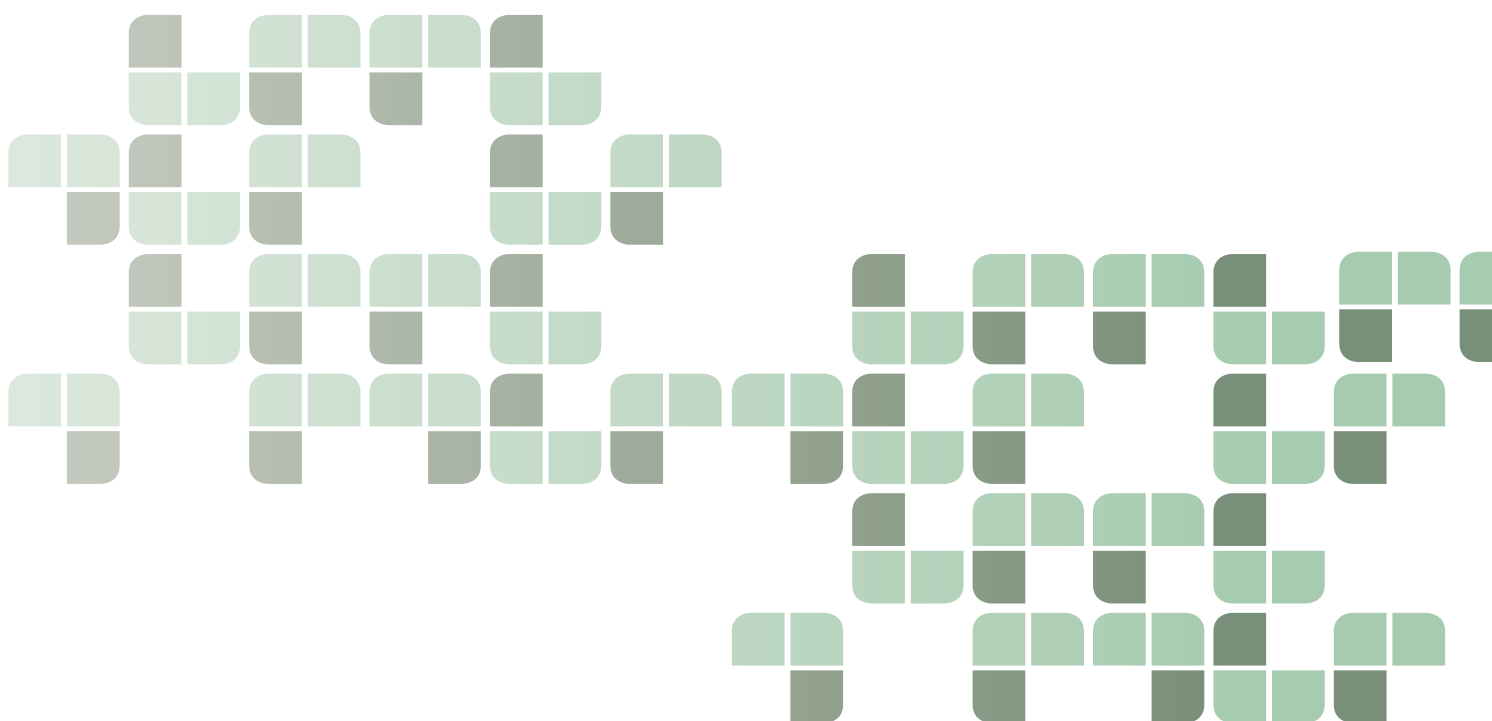
Активність сироваткових препаратів може вимірюватись у титрах антитіл: антитоксинів, антигемоглобінів, комплексів зв'язуючих та віруснейтралізуючих антитіл. Важливими у практичному значенні є антитоксичні сироватки, їх сила вимірюється в антитоксичних одиницях. Антитоксична одиниця (АО) – це та найменша кількість сироватки, яка здатна

нейтралізувати певну кількість DLM відповідного екзотоксину при визначених умовах. Для кожного виду сироватки є своє визначення АО. Так, за одну АО протидифтерійної сироватки приймають найменшу її кількість, яка нейтралізує 100 DLM дифтерійного екзотоксину для гвінейської свинки масою 250 г.

Сироваткові препарати вводять внутрішньом'язово, підшкірно, часом внутрішньовенно. Для виключення можливості виникнення анафілактичної реакції та сироваткової хвороби імунні сироватки вводять за методом Безредки. Останнім часом отримані імунні препарати на основі моноклональних антитіл, які застосовуються в інфекційній практиці для лікування і профілактики, а також з діагностичною метою.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ:

1. Які існують імунобіологічні препарати?
2. Дайте характеристику вакцин.
3. Як можна класифікувати вакцини?
4. Що таке феномен атенуації?
5. Дайте порівняльну характеристику живих та убитих вакцин.
6. У чому переваги і недоліки хімічних вакцин?
7. Що таке ад'юванти і в чому полягає "принцип депо"?
8. Як отримують анатоксини?
9. Перечисліть сучасні методи отримання вакцин.
10. Як у медицині використовують сироватки?





СПЕЦІАЛЬНА МІКРОБІОЛОГІЯ

ЧАСТИНА II



18 РОЗДІЛ

МІКРОБІОЛОГІЧНА ДІАГНОСТИКА ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Епідемічна ситуація в Україні залишається вкрай напруженою. Зростає рівень захворюваності на вірусні гепатити, грип, у тому числі пандемічний H1N1, ряд зоонозних природноосередкових інфекцій, а захворюваність на туберкульоз набуває пандемічного характеру.

За останнє десятиріччя зареєстровані та постійно виявляються нові інфекційні захворювання, такі як SARS, ВІЛ/СНІД, пандемічний грип; існує постійна загроза завезення небезпечних та особливо небезпечних інфекцій з інших країн, де існують осередки таких захворювань, завдяки інтенсивним міжнародним зв'язкам. Внаслідок поширення випадків біотероризму в різних країнах світу стає реальною можливістю проявів біотероризму і в нашій країні.

Враховуючи значну кількість закладів, які проводять роботи, пов'язані з використанням біологічних патогенних агентів, зростає загроза можливості виникнення внутрішньолaborаторних заражень персоналу та виносу (ненавмисного чи навмисного) їх за межі мікробіологічних лабораторій, порушень режиму біологічної безпеки в установах і організаціях, де проводяться роботи з патогенними мікроорганізмами і зберігаються

колекції культур, та використання цих штамів з метою терору.

На сьогодні існує система надання дозволів та контролю за патогенними мікроорганізмами, яка відповідає міжнародним вимогам, зокрема вимогам ВООЗ. Порядок надання дозволів визначений у ДСП 9.9.5-064-2000 "Порядок видачі дозволів на роботу з мікроорганізмами I–IV груп патогенності та рекомбінантними молекулами ДНК", затверджені постановою Головного державного санітарного лікаря України № 64 від 20.12.2000 р. Зазначена система підтвердила свою дієвість і забезпечує захист населення України від впливу патогенних мікроорганізмів та збудників особливо небезпечних інфекційних захворювань людини.

Виявлення, діагностика та вивчення всіх інфекційних патогенів здійснюється мікробіологічними підрозділами закладів та установ багатьох органів державної виконавчої влади. В Україні функціонує більше 3,5 тисяч мікробіологічних лабораторій, з них 51 % знаходиться в установах та закладах охорони здоров'я, 43,8 – у відомчих установах, 4,2 % – в науково-дослідних інститутах і близько 1 % – приватних. У цих лабораторіях постійно проводиться робота, пов'язана з виділенням, іденти-

фікацією, накопиченням, вивченням, зберіганням та передачею біологічних агентів різних груп патогенності. Здійснюється постійна передача цих патогенів зацікавленим установам як в межах країни, так і за кордон. З метою діагностики інфекційних захворювань людини утримуються численні колекції біологічних патогенних агентів.

Проведення робіт з біологічними патогенними агентами потребує особливих приміщень, відповідної підготовки кадрів з виконання режиму біологічної безпеки, оснащення. Роботу можна проводити при виконанні вимог біологічної безпеки, який засвідчується дозволом на роботу з різними групами патогенності.

18.1.

ДІАГНОСТИЧНІ МІКРОБІОЛОГІЧНІ, ВІРУСОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОЛОГІЧНІ ЛАБОРАТОРІЇ

Вся робота з мікробами проводиться в лабораторіях, які, залежно від основних завдань, можуть бути науково-дослідними, діагностичними або виробничими.

Лабораторія – це навчальна, наукова або виробнича установа, або ж підрозділ установи/підприємства, що виконує експериментальні, контрольні чи аналітичні дослідження з патогенними біологічними агентами.

Визначення термінів

Аварія – позаштатна ситуація, при якій виникає реальна або потенційна можливість виділення патогенного агента у повітря виробничої зони, довкілля або зараження персоналу.

Бокс біологічної безпеки – конструкція, що використовується для фізичної ізоляції (утримання та видалення під контролем з робочої зони) мікроорганізмів з метою попередження можливості зараження персоналу і контамінації повітря робочої зони та довкілля.

Боксоване приміщення (бокс) – ізольоване приміщення з тамбуром (передбоксником). Виробнича лабораторія – лабораторія, яка виконує відомчий лабораторний контроль продукції, що випускається, на відповідність нормативній документації щодо санітарно-показових мікроорганізмів.

Виробничий штам – штам мікроорганізму, який використовується в якості продуцента імунобіологічного препарату.

Дезінфекція – процес знищення збудника інфекційної хвороби у довкіллі фізичними або хімічними методами.

Дослідження діагностичні – дослідження об'єктів біотичної та абіотичної природи, що проводяться з метою виявлення та ідентифікації збудника, його антигену чи антитіл до нього.

Дослідження експериментальні – всі види робіт з використанням мікроорганізмів, гельмінтів, токсинів та отрут біологічного походження.

“Заразна” зона – приміщення або група приміщень лабораторії, де виконують маніпуляції з патогенними біологічними агентами та їх зберігання.

Діагностичні імунобіологічні препарати (ІБП) – препарати, призначені для використання в медичній практиці *in vitro* для діагностики інфекційних, паразитарних захворювань, проведення лабораторного контролю об'єктів довкілля з метою виявлення збудників інфекційних, паразитарних хвороб та санітарно-показових мікроорганізмів.

Протиепідемічний режим – система медико-біологічних, організаційних та інженерно-технічних заходів і засобів, направлених на захист працюючого персоналу, населення та довкілля від дії патогенних біологічних агентів

БПА – Біологічні патогенні агенти – патогенні для людини мікроорганізми (бактерії, віруси, хламідії, рикетсії, найпростіші, гриби, мікоплазми), генномодифіковані мікроорганізми, отрути біологічного походження (токсини), гельмінти, які можуть викликати захворювання, інтоксикацію або загибель людини чи тварини, а також матеріал (враховуючи кров, інші біологічні рідини та екскременти організму), підозрілий на вміст перерахованих агентів. Токсини – будь-які сполуки, що мають походження з будь-якого організму, включаючи мікроорганізми або тварин, яким би не був метод їх виробництва, природні, модифіковані або хімічно синтезовані, що можуть спричинити хворобу, загибель чи завдати іншої шкоди людині або тваринам.

Типовий штам – представник виду мікроорганізмів, визначений як такий систематичним довідником.

“Чиста” зона – приміщення або група приміщень лабораторій, де не проводяться маніпуляції з БПА.

Штам – генетично однорідна популяція мікроорганізмів з певними стабільними специфічними морфологічними, культуральними та біологічними властивостями.

У системі органів охорони здоров'я є:

1. Клініко-діагностичні лабораторії загального або спеціального (біохімічна, бактеріологічна, імунологічна, цитологічна і ін.) типів, що входять до складу лікарень, поліклінік, диспансерів та інших лікувально-профілактичних установ.
2. Бактеріологічні лабораторії Держсанепіднагляду.
3. Санітарно-бактеріологічні лабораторії Держсанепіднагляду.
4. Санітарно-хімічні лабораторії Держсанепіднагляду.
5. Центральні (ЦНДЛ), проблемні, галузеві, навчальні лабораторії вишів.
6. Спеціалізовані лабораторії (особливо небезпечних інфекцій та ін.).

Поглиблення знань про природу мікробів і розподіл інфекцій на бактеріальні, вірусні, грибові, протозойні, хламідійні, рикетсіозні та інші відображається і на специфіці роботи мікробіологічних лабораторій. У даний час лабораторії і великі лабораторні установи (відділи, інститути, виробничі

підприємства), як правило, спеціалізовані і працюють з тією чи іншою групою мікробів.

Усі роботи з вірусами проводяться у вірусологічних лабораторіях, оснащених відповідним устаткуванням, які використовують спеціальні методи дослідження. Існують мікологічні і протозоологічні лабораторії. Спеціалізованого характеру набувають і бактеріологічні лабораторії, в яких робота концентрується на певних групах бактерій, наприклад: рикетсіозні, туберкульозні, лептоспірозні, анаеробні та ін. Імунологічні дослідження проводяться в імунологічних лабораторіях, хоча окремі види досліджень, наприклад, серологічна діагностика інфекційних хвороб, можуть виконуватися і в мікробіологічних лабораторіях.

Лабораторна робота з патогенними мікробами проводиться у спеціально обладнаних лабораторіях, що забезпечують режим роботи і техніку безпеки, що виключають можливість зараження персоналу і вихід мікробів за межі лабораторії.

При виконанні робіт у лабораторії на працюючих можуть впливати небезпечні та шкідливі біологічні фактори: мікроорганізми, бактерії, віруси, рикетсії, спірохети, хламідії, гриби, гельмінти, найпростіші тощо, а також продукти їх життєдіяльності; макроорганізми, лабораторні тварини і продукти їх життєдіяльності; культури клітин і тканин, генетичні фрагменти, діагностичні препарати тощо.

18.2.

БАЗОВІ, РЕЖИМНІ ТА ІНШІ ЛАБОРАТОРІЇ

Відповідно до розподілу мікробів на групи за ступенем їх біологічної небезпеки, лабораторії також ділять на категорії.

За номенклатурою ВООЗ виділяють три категорії мікробіологічних лабораторій:

- базові (основні або загального типу) лабораторії, які у зв'язку з конкретними особливостями роботи можуть бути обладнані різними захисними пристроями;
- режимні (ізольовані) лабораторії, або лабораторії утримання;
- лабораторії особливого режиму (максимально ізольовані), або лабораторії максимального утримання.

Безпека проведення робіт у лабораторіях всіх категорій забезпечується дотриманням розпорядку і правил роботи в лабораторії, виконанням вимог до лабораторних приміщень і їх оснащення, забезпеченням лабораторій відповідним устаткуванням, медичним спостереженням за станом здоров'я співробітників, навчанням і тренуванням персоналу техніці безпеки в лабораторії.

Базові лабораторії

При розміщенні лабораторії в окремій будівлі для неї повинна бути відведена ділянка, з урахуванням розташування на ній необхідних виробничих і допоміжних приміщень та будівель. Розташування

на території віварію, складу дезінфекційних засобів, інших допоміжних приміщень проектується з урахуванням відповідних умов безпеки. Проїзди, пішохідні проходи і під'їзди до виробничих будівель та інших об'єктів на території повинні мати тверде покриття і стоки. Територія повинна бути огорожена парканом, утримуватися у відповідному санітарному та протипожежному стані, в нічний час освітлюватися та охоронятися. Забороняється в'їзд стороннього транспорту і вхід сторонніх осіб на територію. Категорично забороняється перебування домашніх тварин на території і в приміщеннях лабораторії (за виключенням сторожових собак, які несуть службу, за умови їх правильного утримання).

Лабораторії не можна розташовувати у цокольному поверсі, в житлових будинках і приміщеннях. Категорично забороняється розташування у приміщенні лабораторії інших підрозділів, сторонніх установ та організацій. Лабораторії розташовують, як правило, в окремому будинку з 2-ма входами або в ізольованій частині будинку. На вхідних дверях повинні бути позначені: назва лабораторії і міжнародний знак "Біологічна небезпека", графік роботи лабораторії. Двері повинні мати кодові замки. Всі приміщення лабораторії повинні бути непроникними для гризунів та комах.

Виробничі лабораторії, що працюють із БПА III–IV груп небезпеки, можуть розташовуватися в окремих будівлях, не пов'язаних з виробничими приміщеннями, або ізольованому блоці з окремим входом. Виробничі лабораторії, що працюють із БПА IV групи небезпеки, можуть розташовуватися в ізольованому блоці виробничого корпусу.

Діагностичні лабораторії, що проводять дослідження III–IV груп небезпеки, повинні мати 2 входи: перший – для персоналу, другий – для прийому матеріалу для дослідження (дозволяється прийом через передатне вікно).

Приміщення лабораторії повинні мати централізоване опалення. Опалювальні прилади повинні бути з гладкою поверхнею, що легко чиститься. Температура повітря в лабораторних кімнатах має підтримуватись у межах 18–20 °С. В умовах жаркого клімату в робочих кімнатах та боксах встановлюються кондиціонери. Під час роботи з біологічним матеріалом їх вимикають. Для лабораторій мікробіологічного профілю слід передбачати окремі системи припливно-витяжної вентиляції. В усіх лабораторіях, що будуються або реконструюються, необхідно передбачити обладнання автономної припливно-витяжної вентиляції з уста-

новленням фільтрів тонкого очищення повітря, що викидається із "заразної" зони (або обладнання цих приміщень боксами біологічної безпеки). Магістральні коробки припливно-витяжної вентиляції, електричних, водопровідних, каналізаційних мереж розміщуються у спеціальних нішах коридорів, щоб забезпечити вільний доступ до них під час профілактичного огляду та ремонту.

Приміщення лабораторії повинні бути обладнані водопроводом з гарячою і холодною водою та каналізацією. Всі лабораторні кімнати обладнуються водопровідними раковинами зі змішувачами холодної та гарячої води для миття рук персоналу, які розміщують біля виходу. Бажано, щоб крани відкривалися за допомогою ліктів. Безпосередньо біля раковини встановлюють пристрої, в яких повинні постійно знаходитися засоби для дезінфекції рук і миючі засоби. Висушування рук проводиться електрорушниками або рушниками разового користування.

Місця біля раковин, інших санітарно-технічних приладів, а також обладнання, експлуатація якого пов'язана зі зволоженням стін, облицьовують глазурованою плиткою або іншими вологостійкими матеріалами.

Усі приміщення лабораторії повинні мати природне та штучне освітлення. Для окремих кімнат (термальна, бокс для досліджень на стерильність, фотолaboratorія та інші) допускається відсутність природного освітлення. У кожній кімнаті повинен бути загальний вимикач. Світильники і арматура повинні бути закритого типу і доступні для вологої обробки.

При орієнтуванні вікон на південь необхідно передбачити захист робочих столів від попадання прямого сонячного світла шляхом використання світлозахисних плівок, жалюзі з матеріалу, стійкого до дезінфектантів.

Внутрішнє оздоблення приміщень повинно відповідати їх функціональному призначенню. Поверхня стін, стель, перегородок має бути гладкою, легкодоступною для вологого прибирання і дезінфекції.

Поверхня стін у лабораторних приміщеннях повинна бути водостійкою, легко митися; на висоту 1,5 м стіни облицьовують глазурованою плиткою або фарбують олійною фарбою світлих тонів; у автоклавних, боксах, віварії – на всю висоту – світлою глазурованою плиткою або іншими облицювальними матеріалами. Підлога в лабораторних приміщеннях має бути гладенькою, легко митися, стійка до дії деззасобів, при цьому покриття не по-

винно бути слизьким. Лінолеумні покриття не повинні мати дефектів (щілини, тріщини, дірки тощо). Шви листків лінолеуму, що прилягають один до одного, повинні бути ретельно пропаяні.

Стики опорядження стін, підлоги, стелі повинні мати закруглення для зручності санітарної обробки та прибирання. Підвісні стелі повинні бути герметичними. При цьому конструкція підвісної стелі повинна забезпечувати можливість її прибирання, очищення, дезінфекції.

Ширина основних проходів до робочих місць або між двома рядами обладнання має бути не менше 1,5 м з урахуванням виступаючих конструкцій. Двері всіх виробничих приміщень повинні бути гладенькими, без виступів. Вікна і двері приміщень “заразної” зони повинні бути герметичними.

Вимоги до планування та складу приміщень лабораторій, внутрішнього оздоблення, оформлення і оснащення їх обладнанням залежать від конкретних задач, обсягу досліджень, функціонального призначення, централізації лабораторної служби.

Лабораторії, в яких проводять роботу з БПА, повинні мати такий основний набір приміщень;

- “заразна” зона;
- приміщення для забору проб;
- приміщення для прийому, реєстрації матеріалу і видачі результатів досліджень;
- боксовані приміщення або приміщення, оснащені боксами біологічної безпеки;
- бокси для проведення санітарно-бактеріологічних досліджень;
- кімната для обробки і первинного посіву біологічного матеріалу (посівна);
- робочі кімнати (бокси) для бактеріологічних, серологічних, вірусологічних, паразитологічних досліджень;
- кімната для люмінесцентної мікроскопії;
- кімната для проведення зооентомологічних робіт;
- блок для роботи із зараженими тваринами;
- автоклавна для знезараження матеріалу;
- термостатна (може не бути);
- “чиста” зона;
- кімната (гардероб) для верхнього одягу;
- кімната для вдягання робочого одягу;
- приміщення для підготовчих робіт (препараторська, мийна, кімната для приготування живильних середовищ із боксом для розливу середовищ);
- стерилізаційна;

- приміщення з холодильною камерою або холодильниками для зберігання живильних середовищ та діагностичних препаратів;
- кімната для приймання їжі, відпочинку і т.ін.;
- кімната для адміністративної роботи, роботи з літературою;
- кабінет завідуючого;
- душова;
- туалет для персоналу;
- комори.

У лабораторіях, що проводять дослідження з БПА IV групи патогенності, в “заразній” зоні розташовують:

- кімнату для посівів;
- робочі кімнати для проведення досліджень;
- кімнату для знезараження та стерилізації.

У центральних, республіканських, обласних СЕС (санітарно-епідеміологічна станція), а також міських СЕС у містах із районним розподілом, що мають районні СЕС, слід передбачати кімнати для занять. Приміщення лабораторій повинні розташовуватись відповідно до ходу виконання аналізів і мати раціональне розміщення щодо основних потоків технологічного процесу. Приміщення для прийому і реєстрації проб доцільно розміщувати при вході до лабораторії; приміщення посівної і робочої кімнат на кишкові інфекції суміжно і поблизу з приміщенням для прийому проб (з урахуванням дотримання поточності роботи із зараженим матеріалом); автоклавну, мийну, препараторську, стерилізаційну і приміщення для приготування живильних середовищ необхідно зосередити в один блок. При цьому препараторська і мийна розміщуються між стерилізаційною та автоклавною і повинні мати сполучення між собою. Туалети для персоналу та осіб, яких обстежують, обладнують окремо.

У приміщення для прийому матеріалу на дослідження слід передбачати окремий вхід іззовні.

Оснащення базової лабораторії устаткуванням слід проводити виходячи з таких вимог: устаткування повинне сприяти обмеженню або попередженню контакту мікробіолога з інфекційним матеріалом, повинне бути виготовлене з матеріалів, непроникних для рідин, стійких до корозії і міцних, без гострих країв; устаткування повинне бути сконструйоване, виготовлене і встановлене так, щоб використовувати його було просто і щоб можна було легко піддавати його чищенню, знезараженню і перевірці.

Кожну лабораторію оснащують як мінімум мікроскопом, автоклавом, термостатами, сушильними і стерилізаційними шафами, апаратом для згортання сироватки, дистилатором, центрифугами, лабораторними вагами, рН-метром, ФЕК, магнітною мішалкою, мийною ванною.

Режимні лабораторії

Відносно приміщень режимних лабораторій виставляються ті ж вимоги, які передбачені для лабораторій загального типу. Необхідними доповненнями для режимних лабораторій є наступні:

- 1) лабораторія повинна бути відокремлена від тих частин будівлі, де пересування співробітників не обмежується. Для відділення лабораторії від таких зон її розташовують у типовому кінці поверху, а вхід в лабораторію обладнують повітряним шлюзом;
- 2) отвори і щілини в підлозі, стінах і стелі герметизуються. Пристрої для миття рук повинні бути забезпечені пристосуваннями для відкриття води ногою педаллю або ліктем. Вікна повинні бути закриті і заклеєні. Вхідні двері в лабораторні приміщення повинні бути такими, що самозакриваються, і закриватися на замок;
- 3) у лабораторії повинен знаходитися автоклав для знезараження лабораторних відходів. При необхідності перенесення відходів для знезараження в іншу частину тієї ж будівлі їх поміщають у закритий вологонепроникний контейнер;
- 4) витяжну вентиляцію проектує так, щоб найнижчий тиск створювався у приміщеннях найвищої небезпеки інфікування. У цьому випадку рух повітря проходить з допоміжних приміщень у напрямі основного робочого приміщення. Відпрацьоване повітря викидається у навколишнє середовище тільки після фільтрації через бактеріальні фільтри.

При оснащенні режимних лабораторій устаткуванням керуються рекомендаціями, розробленими для базових лабораторій, із тим доповненням, що вся робота з інфекційним матеріалом в них проводиться у захисних боксах 1-го і 2-го, а іноді й 3-го класу.

У режимі максимально ізольованих лабораторій існує ряд особливостей для забезпечення максимальної біологічної безпеки персоналу, населення і навколишнього середовища. Так, вхід у лабора-

торію і вихід з неї здійснюються через санітарний пропускник. При вході обов'язкове повне переодегання у спеціальний одяг, при виході перед переодеганням обов'язкова цільова санітарна обробка персоналу (душ, дезінфектанти). Автономна вентиляція підтримує у всіх робочих приміщеннях розрідження повітря. Викид повітря з витяжної вентиляції здійснюється тільки через стерилізуючі бактеріальні фільтри. Всі відходи лабораторії піддаються знезараженню. Стерилізація відпрацьованих матеріалів у лабораторії проводиться шляхом автоклавування в прохідних автоклавах, розташованих між робочою і допоміжною зоною. Лабораторія повинна бути оснащена спецканалізацією, для того щоб усі рідкі відходи накопичувалися в ємкості і лише після знезараження зливалися у загальну каналізацію. Ізоляція співробітників лабораторії від інфекційного матеріалу здійснюється за допомогою захисних боксів 3-го класу і пневмокостюмів з підвищеним тиском всередині.

Для створення і практичної реалізації технічних можливостей проведення операцій і процесів, при яких інфекційний матеріал може потрапляти у навколишнє середовище, застосовують боксування. За допомогою боксів (настільних, ламінарних) створюють фізичні бар'єри для запобігання можливим контактам працюючого персоналу з інфекційним матеріалом. Вибір конструкції захисного бокса визначається ступенем небезпеки для людини того мікроба чи продуктів його життєдіяльності, з яким планується працювати, а також характером операцій, що проводяться, і процесів з погляду вірогідності утворення аерозолів.

Розрізняють захисні бокси з частковим утриманням мікробів (бокси 1-го і 2-го класів) і з повним їх утриманням, або ізолюючі бокси (бокси 3-го класу).

У боксах 1 класу повітря робочого приміщення всмоктується через отвір у передній панелі вентилятором, встановленим на виході з бокса після передфільтра і високоефективного фільтра, і не дає можливості аерозолі всередині бокса потрапити в робоче приміщення. Забруднене повітря, що видаляється з бокса, очищається від частинок аерозолі в передфільтрі і у спеціальному фільтрі тонкого очищення і виводиться у витяжну систему будівлі, в якій розташована лабораторія, або викидається безпосередньо в робоче приміщення. Бокси 1-го класу застосовують для робіт з мікробами тільки помірного рівня небезпеки.

Бокси 2-го класу являють собою захисні конструкції з отвором у передній панелі для рук того, хто працює. Для захисту персоналу і робочих при-

міщень у боксах створюється низхідний вертикальний повітряний потік завдяки рециркуляції частини повітря, що засмоктується у бокс. Повітря, що виводиться з бокса, очищається у вискоєфективних аерозольних фільтрах. Ламінарний потік повітря забезпечує також захист досліджуваного матеріалу, що знаходиться всередині бокса, від контамінації сторонньою мікрофлорою. Бокси 2-го класу використовують для роботи з мікробами низької категорії ризику, якщо лабораторні маніпуляції супроводжуються масивним утворенням аерозолів, а також для всіх лабораторних робіт з мікробами, що представляють високий індивідуальний ризик.

Бокси 3-го класу (ізолювані) є газонепроникними конструкціями, що працюють під зниженим тиском. Вони створюють надійний фізичний бар'єр між матеріалом, що знаходиться усередині бокса, і персоналом та забезпечують повне утримання мікробів і продуктів їх життєдіяльності. Робота у боксі здійснюється з використанням гумових рукавичок плечового типу, герметично закладених у стінки бокса. Повітря, що засмоктується в бокс і виводиться з нього вентилятором, піддається очищенню в передфільтрі і у двох послідовно встановлених вискоєфективних фільтрах або проходить через термічний затвор для спалювання всього органічного матеріалу. Очищене повітря відводять по автономних повітряних системах за межі будівлі або скидають у центральну систему транспортування і очищення технологічного повітря. Рідкі відходи з боксів 3-го класу збирають у спеціальну ємкість, піддають термічній обробці, а потім скидають у загальну каналізаційну систему лабораторії. У боксах 3-го класу допускається робота з мікробами будь-якого рівня небезпеки. Для проведення спеціалізованих і комплексних досліджень бокси 3-го класу можуть об'єднуватися в захисні технологічні лінії і комплекси таких ліній. До складу таких ліній можуть включатися ферментери, інкубатори, рефрижератори, заморожувачі, центрифуги, гомогенізатори й інше устаткування. Деякі лінії відводяться для ізолюваного змісту піддослідних тварин. З'єднання окремих елементів у лінії, а ліній у комплекси здійснюється за допомогою перехідних камер-шлюзів.

Для групування всіх приміщень мікробіологічних лабораторій з однаковими рівнями реально присутніх або потенційно можливих професійних шкідливостей, розділення їх між собою та відділення від зовнішнього середовища захисними бар'єрами застосовують зонування.

У зонах використовують спеціально для кожної з них: робочий або захисний одяг, засоби індиві-

дуального захисту, здійснюють адекватну обробку приміщень і проводять диференційовану обробку повітряних вентиляційних і технологічних викидів, твердих і рідких відходів. Розділення приміщень по зонах дозволяє найдоцільніше проводити їх знезараження, цільову санітарну обробку персоналу, обробку використаного спецодягу й інших засобів індивідуального захисту, матеріалів і предметів, що передаються між зонами. Чималу роль при реалізації принципу зонування відіграє також економічний чинник. Доцільніше обмежити контроль професійних шкідливостей лише тими приміщеннями, де вони є, ніж поширювати його на лабораторію в цілому.

Заходи щодо зонування приміщень реалізуються при проектуванні та будівництві лабораторії. Виходячи з функціонального призначення лабораторії і схеми дослідницького процесу, виділяють групу приміщень, які повинні бути ізолювані від інших приміщень і навколишнього середовища, якщо в них заплановано проводити роботу з активними препаратами, внаслідок чого такі приміщення повинні розглядатися як потенційно або фактично "брудні". При їх проектуванні повинна враховуватися диктована специфікою відповідних досліджень необхідність і ймовірність роботи з активними матеріалами у відкритому вигляді безпосередньо на лабораторних столах або в негерметичній апаратурі і приладах, які мають такі габарити, що їх неможливо помістити у захисні бокси. Ці приміщення складають ядро сучасних мікробіологічних лабораторій і вимагають при їх проектуванні, будівництві й експлуатації особливої уваги. Ця група приміщень формує 3-тю зону комплексної діагностичної або дослідницької лабораторії.

Приміщення лабораторії, для яких типова робота з інфекційними матеріалами в герметичній апаратурі, приладах і в захисних боксах, кваліфікують як "умовно брудні" і відносять до 2-ї зони.

Окрему групу робочих приміщень лабораторії складають приміщення буферного призначення, які виконують функції препарататорських і обслуговують основні приміщення (3-тя і 2-га зони) лабораторії. У цих приміщеннях проводять роботи тільки з неактивними препаратами, з матеріалами, лабораторним посудом і реактивами загального користування. Тимчасове перебування у цих приміщеннях біологічно активних матеріалів і тих, що підлягають передачі в основні приміщення лабораторії, може бути тільки в герметичному закупорюванні, що виключає забруднення приміщень. Дані приміщення вважаються "чистими" і належать до приміщень 1-ї зони.

У лабораторіях є приміщення загального призначення, планування, обробка і оснащення яких, так само як і приміщень 1-ї зони, повинні відповідати загальним архітектурним вимогам, що висуваються до будівель науково-дослідних установ. До них належать вестибюлі, гардероби, адміністративні кабінети, буфети, склади, приміщення технічного обслуговування (майстерні, котельні, трансформаторні тощо). Ці приміщення формують нульову зону лабораторії.

Диференціація робочих приміщень лабораторій по різних зонах вимагає чіткого позначення меж між зонами і створення на цих межах, за винятком входу і виходу в 0-зону, санітарних пропускників для людей, а також установки відповідних передавальних пристроїв для матеріалів і дослідницької апаратури та приладів.

Санпропускники призначені для виключення винесення на одязі і на тілі людей специфічних мікроорганізмів під час переходу персоналу з “брудніших” приміщень у менш “брудні”. Це досягається: переодяганням персоналу при переході у приміщення “бруднішої” зони, в санпропускниках у спецодяг, встановлений для даної зони, використанням необхідних додаткових засобів індивідуального захисту аж до пневмокостюмів, зняттям і обробкою використаного спецодягу й інших засобів індивідуального захисту при виході з вказаної зони, цільовою санітарною обробкою персоналу і, нарешті, одяганням одягу, характерного для зони, в яку входить співробітник.

Санпропускники доцільно розташовувати на межах 0-ї та 1-ї зон (санпропускник 1-ї зони), 1-ї і 2-ї зон (санпропускник 2-ї зони), 2-ї і 3-ї зон (санпропускник 3-ї зони). Зональні санпропускники повинні забезпечувати:

- санпропускник 1-ї зони: при вході персоналу з 0-ї зони в 1-шу – заміну домашнього одягу

на робочий, але не спецодяг, при виході із 1-ї зони – гігієнічний душ для персоналу, заміну робочого одягу на домашній;

- санпропускник 2-ї зони: при вході персоналу з 1-ї зони в 2-гу – заміну робочого одягу 1-ї зони на спецодяг у відповідному комплекті; при виході з 2-ї зони – цільову санітарну обробку персоналу, заміну спецодягу на робочий, регламентовану обробку знятого спецодягу;
- санпропускник 3-ї зони: при вході персоналу з 2-ї зони в 3-тю – доповнення спецодягу 2-ї зони пневмокостюмом; при виході з 3-ї зони – обробку пневмокостюма безпосередньо на людині під “хімічним душем”, зняття і подальшу обробку пневмокостюма, відновлення комплекту спецодягу, призначеного для 2-ї зони.

Окрім розмежування робочих зон лабораторії за допомогою санітарних пропускників, значну увагу при проектуванні необхідно приділити вибору розташування кожної зони в загальній системі лабораторії чи будівлі. Необхідно розташовувати приміщення вищої зональності всередині приміщень нижчої зональності, за принципом “скринька у скриньці”, не допускаючи примикання приміщень 3-ї зони до зовнішніх огорож будівель і розташування їх на останніх верхніх поверхах, у підвалах і над приміщеннями 0-ї і 1-ї зон. Приміщення 2-ї і 3-ї зон повинні мати автономні системи вентиляції, яка створює в цих приміщеннях розрідження, що забезпечує направлений рух повітря у бік приміщень вищої зональності. Повітря, що викидається системами вентиляції 2-ї і 3-ї зон, фільтрується через фільтри тонкого очищення або каскади таких фільтрів. Системи збору і обробки стоків для 2-ї і 3-ї зон також повинні бути автономними.

18.3.

ПРАВИЛА РОБОТИ В МІКРОБІОЛОГІЧНІЙ ЛАБОРАТОРІЇ

Усі співробітники лабораторії зобов'язані дотримуватися правил, що забезпечують стерильність у роботі та запобігають можливості виникнення внутрішньолікарняних заражень.

Робочі місця в лабораторії повинні бути постійно обладнані необхідним для роботи: спиртівка або газовий пальник, бактеріологічна петля, предметні

та покривні скельця, банка з ватою, пінцет, корнцанг, ножиці, скальпель, склянки з дезрозчинами: циліндр 1–2 дм³ або інший посуд, що забезпечує повне занурення піпеток, склянки (0,5–1 дм³) для відпрацьованих предметних скелець; невелика склянка з притертою кришкою для покривних скелець; фіксатори для мазків, сірники або

запальничка, олівці, маркери для скла, дозатори, гумові груші зі шлангами або інші пристрої для піпетування, 70 % спирт для обробки рук, пробірки з фізіологічним розчином. Стіл для мікроскопії бажано обладнати окремо.

Для фарбування мазків обладнують спеціальне місце, на якому необхідно мати набір фарб, спирт, пісочні годинники або таймер, промивалку з дистильованою водою, кювет або іншу ємність з місточком, пінцет та фільтрувальний папір.

При роботі з БПА необхідно виконувати наступні правила:

- перед початком роботи предмети на столі необхідно розмістити так, щоб середина стола була вільною. Дезінфікуючі розчини для обробки рук, ємність для піпеток, банка для відходів повинні знаходитися справа від працівника на відстані, що дозволяє, не встаючи з робочого місця, обробляти руки, занурювати в дезінфікуючий розчин піпетки й інший відпрацьований матеріал;
- газовий пальник або спиртівка повинні знаходитись у центрі стола, на відстані 30 см від його краю з боку працюючого. Об'єкти з посівами, незасіяні поживні середовища розташовують з лівого боку на одному рівні з пальником;
- культуру з поверхні агару збирають петлею, металевим, скляним або пластиковим шпателем;
- бактеріологічна петля повинна бути замкнена у неперервне кільце й мати плече довжиною не менше 6 см;
- бактеріологічна петля знезаражується наступним чином: повільно вводять у полум'я (починаючи з петлеутримувача), підсушують залишок матеріалу на ній, потім вводять її у полум'я, прожарюючи до почервоніння по всій довжині. При цьому необхідно слідкувати, щоб не трапилось розбризкування заразного матеріалу. Якщо петлю із залишками заразного матеріалу швидко ввести у полум'я, то він зовні обвуглиться, може відскочити від петлі і впасти на стіл. Всередині такого шматочка мікроорганізми повністю зберігаються. У таких випадках необхідно знайти цей шматочок і обробити дезінфікуючим розчином;
- засіяні чашки виймають із термостата в положенні паралельно поверхні стола або підлоги; перевертати їх не можна з огляду на ризик витікання конденсату.

Не можна заносити в лабораторію сторонні речі.

Забороняється виходити за межі лабораторії в халатах чи одягати халат на верхній одяг.

Не можна без необхідності переходити з одного приміщення лабораторії в інше.

Кожен співробітник зобов'язаний користуватися тільки виділеним для нього робочим місцем і устаткуванням. У приміщеннях лабораторії категорично забороняється палити, приймати їжу, зберігати харчові продукти. Матеріал, що надходить у лабораторію, реєструється у спеціальному журналі.

Весь матеріал, що надходить для дослідження, вважають інфікованим (заразним). Його ставлять на спеціальний піднос, а ємність з матеріалом протирають зовні дезінфікуючим розчином.

Переливати досліджуваний матеріал з однієї ємності в іншу треба над дезінфікуючим розчином. Рідкий матеріал, що містить збудників інфекційних хвороб, відбирають за допомогою гумової груші, одягненої на піпетку, чи за допомогою автоматичної піпетки.

Не можна без особливої необхідності переносити досліджуваний матеріал з одного приміщення в інше.

При роботі із заразним матеріалом і живими культурами співробітники зобов'язані користуватися відповідними інструментами: пінцетами, шпателями, петлями, піпетками тощо, які після використання підлягають знезараженню.

Якщо розіб'ється посуд чи розллється рідина, що містить заразний матеріал чи живі культури, необхідно негайно продезінфікувати забруднене місце, одяг, руки.

Усі використовувані предмети і матеріали знезаражують у стерилізаційних апаратах або за допомогою дезінфікуючих засобів.

Співробітники лабораторій зобов'язані підтримувати чистоту й акуратність у роботі. Руки необхідно дезінфікувати і мити не тільки перед прийомом їжі, але й якнайчастіше протягом робочого дня.

Після роботи всі матеріали та культури необхідно закрити, а робоче місце упорядкувати.

Приміщення лабораторій, крім звичайного щоденного прибирання, періодично повинні оброблятися розчинами карболової кислоти, лізолу чи іншої дезінфікуючої речовини, а також ультрафіолетовим опроміненням.

Заражений матеріал, живі культури, заражені тварини повинні підлягати строгому обліку. У спеціальному журналі вказують кількість культур, тварин, дати їх надходження, зараження тварин,

знищення культур і тварин. Усі шафи, термостати, холодильники, в яких зберігаються культури, повинні бути закриті, а після роботи опломбовані.

Співробітники лабораторій, що працюють із патогенними мікроорганізмами, підлягають обов'язковому щепленню проти основних заразних хвороб (у першу чергу – проти кишкових).

Для запобігання перевтоми і псування зору при мікроскопуванні і користуванні іншими оптичними приладами необхідно забезпечити правильне освітлення поля зору, не закривати непрацююче око, працювати поперемінно то одним, то іншим оком і робити перерви в роботі при стомленні ока.

У процесі й по закінченні досліджень використані предметні скельця, піпетки, шпателі занурюють на одну добу в склянку з дезінфікуючим розчином,

потім кип'ятять і миють. Відпрацьовані чашки Петрі, пробірки з посівами патогенних культур, матраци із зараженими тканинними культурами збирають у спеціальні баки з кришками й автоклавують. Посуд з використаними поживними середовищами, матеріалом, узятим від інфікованих хворих, і трупи заражених тварин також збирають у спеціальні баки і знезаражують автоклавуванням, обробкою дезінфікуючими розчинами і тривалим кип'ятінням. Поверхні робочих столів, устаткування, стіни обробляють дезінфікуючим розчином. Підлогу миють із застосуванням дезінфікуючих розчинів. Після закінчення роботи співробітники повинні обмити руки дезінфікуючим розчином з наступним миттям у теплій воді з милом.

18.4.

ГРУПИ ПАТОГЕННОСТІ МІКРОБІВ

Державні санітарні правила встановлюють єдиний на території України порядок видачі дозволів на роботу з мікроорганізмами I–IV груп патогенності та рекомбінантними молекулами ДНК при проведенні експериментальних і діагностичних досліджень, виробництві імунобіологічних препаратів, лікарських засобів, продуктів мікробіологічного синтезу, а також контролю продукції на вміст біологічних агентів, що можуть негативно впливати на здоров'я людини.

У цих Державних санітарних правилах використана класифікація патогенних для людини мікроорганізмів, що викладена у Державних санітарних правилах “Безпека роботи з мікроорганізмами I–II груп патогенності” (ДСП 9.9.5.035-99), затверджених Постановою Головного державного санітарного лікаря України від 1.07.99 № 35. Розподіл збудників інфекційних захворювань людини на групи патогенності (небезпеки) ґрунтується на їх дії на повністю здорових працівників. Збудники хвороб тварин та рослин, що не здатні викликати захворювання у людей, не включені до переліку мікроорганізмів за групами патогенності.

Небезпечні біологічні об'єкти, за пропозицією Ради країн Європейської економічної співдружності, на відміну від затвердженої класифікації в країнах СНД, розподіляються на групи патогенності (небезпеки) для людини у зворотному порядку. Так, якщо в класифікації, якою керуються у нашій країні та країнах СНД, до I групи патогенності (не-

безпеки) належать збудники особливо небезпечних інфекційних захворювань, то за класифікацією країн Європейської економічної співдружності до неї відносяться так звані умовно-патогенні мікроорганізми. Цей факт необхідно враховувати в роботі режимних комісій усіх рівнів.

Державні санітарні правила поширюються на всі, незалежно від їх відомчої належності та форм власності, державні, кооперативні та інші установи (підприємства) на території України, а також посадових осіб і громадян, які проводять роботу з мікроорганізмами I–IV груп патогенності (небезпеки), рекомбінантними молекулами ДНК та генетично зміненими мікроорганізмами.

Експериментальні, діагностичні, виробничі та інші роботи із збудниками I–IV груп патогенності (небезпеки) або матеріалом, підозрілим на їх вміст, та рекомбінантними молекулами ДНК можуть виконуватись тільки при наявності в установі (підприємстві) дозволу на право роботи з небезпечним біологічним матеріалом.

Дозвіл видається режимною комісією органу або установи Державної санітарно-епідеміологічної служби України на визначену роботу з біологічно небезпечним матеріалом і є офіційним підтвердженням того, що у зазначеній установі (підприємстві) створено необхідні протиепідемічні умови для забезпечення і дотримання вимог біологічної безпеки, захисту населення і довкілля.

Мікробіологічна діагностика посідає важливе місце у боротьбі з інфекційними, нозокоміальними інфекціями, а також у боротьбі з будь-якими патологічними процесами бактеріальної, вірусної, грибкової, паразитарної етіології. Мікробіологічна діагностика проводиться в лабораторіях, які, відповідно до їх спеціалізації, перебувають у складі лікувальних установ, санітарно-епідеміологічних станцій, науково-дослідних інститутів і установ. Залежно від виду збудника, особливостей інфекційного процесу можуть застосовуватися різні методи мікробіологічної діагностики, окремо і в комбінаціях. Рациональна мікробіологічна діагностика передбачає постановку найточнішого діагнозу з найменшими економічними затратами і людськими ресурсами.

Мікробіологічна діагностика включає 5 методів:

- мікроскопічний;
- культуральний;
- біологічний;
- серологічний;
- алергологічний.

Діагностична цінність перерахованих методів нерівнозначна. Провідним методом мікробіологічної діагностики є культуральний метод, оскільки він дозволяє виділяти й ідентифікувати мікроб-збудник, тобто першопричину хвороби. Решта методів менш інформативна, оскільки вони мають справу із змінами в організмі, зумовленими наявністю в ньому мікроба. Друге місце за значущістю займає серологічний метод, оскільки взаємодія антигену й антитіла характеризується високим ступенем спе-

цифічності. Інформативність трьох решти методів невисока, і вони зазвичай служать доповненням до культурального і серологічного методів. Так, мікроскопія досліджуваного матеріалу далеко не завжди дозволяє побачити й ідентифікувати мікроби під мікроскопом, їх вдається виявити тільки при високому їх вмісті у матеріалі. Навіть виявивши бактерії під мікроскопом, неможливо ідентифікувати їх вид. Тому за мікроскопічною картиною можна лише орієнтовно віднести побачені бактерії до крупного таксону – наприклад, грампозитивні коки. Тільки в одиничних випадках, коли бактерії мають унікальну морфологію, на підставі мікроскопії можна визначити їх родову приналежність. При мікроскопії грибів і найпростіших інформативність мікроскопічного методу вище, оскільки гриби і найпростіші, будучи еукаріотами, мають більші розміри і характернішу морфологію.

Діагностичні можливості біологічного методу обмежені тим, що до більшості збудників антропонозних інфекцій лабораторні тварини несприйнятливі, тому викликати у них експериментальну інфекцію не видається можливим. Можливості алергологічного методу обмежені тим, що більшість мікробів, потрапляючи в організм людини, не викликають гіперчутливості уповільненого типу.

Оскільки мікробіологічні дослідження є одним із найдорожчих видів лабораторних досліджень, перед мікробіологом стоїть завдання постановки достовірного мікробіологічного діагнозу з найменшою витратою часу, сил і засобів. Тому для постановки діагнозу використовують від одного до п'яти методів діагностики, з тим щоб вибраний набір методів гарантував правильність відповіді.

Лабораторна діагностика інфекційних хвороб людини основана на виявленні в організмі хворої людини мікроба, що викликав хворобу, його компонентів (антигенів) або продуктів його життєдіяльності (токсинів тощо) або змін у параметрах гомеостазу під

дією цього мікроба, наприклад, формули крові, біохімічного складу крові та ін.

Найважливіше місце в лабораторній діагностиці інфекційних хвороб займає специфічна мікробіологічна діагностика, яку проводять у бактеріоло-

гічній, вірусологічній, імунологічній та інших лабораторіях.

Взяття матеріалу для дослідження. Першим етапом мікробіологічної діагностики є взяття матеріалу для дослідження, вибір якого визначається патогенезом і клінікою інфекційного захворювання. Досліджуваний матеріал беруть по можливості в асептичних умовах, поміщають у стерильний посуд і згодом швидше (бажано протягом години) доставляють в лабораторію. У деяких випадках посів матеріалу проводять біля ліжка хворого. Іноді припустиме нетривале зберігання матеріалу в регламентованих умовах. Досліджуваний матеріал супроводжується документом, в якому обов'язково вказують час взяття, характер матеріалу, його джерело і точно формулюється мета дослідження.

Матеріалом для дослідження у медичній мікробіології служать різні біологічні й патологічні рідини та інші матеріали, взяті з організму (кров, гній, сечовина, мокрота, ліквор, випорожнення, блювотні маси, промивні води та ін.), і тканини – біопсія від живого або аутопсія від трупа. У деяких випадках на дослідження беруть об'єкти навколишнього середовища: повітря, воду, харчові продукти, змиви і т.п. При взятті матеріалу для мікробіологічного дослідження необхідно дотримувати наступні правила:

- вид матеріалу визначається клінічною картиною захворювання, тобто він повинен відповідати локалізації передбачуваного збудника на даному етапі патогенезу хвороби;
- кількість матеріалу повинна бути достатньою для проведення дослідження і його повторення у разі потреби;
- матеріал беруть по можливості у початковому періоді хвороби, оскільки саме в цей період збудники виділяються частіше, їх більше, вони мають типовішу локалізацію;
- взяття матеріалу повинно здійснюватися до початку антимікробної хіміотерапії або через певний проміжок часу після прийому антибактеріального препарату, необхідний для виведення останнього з організму: матеріал беруть безпосередньо з вогнища інфекції або досліджують відповідні рідини, що виділяються (гній, сечу, жовч тощо);
- матеріал беруть у момент найбільшого вмісту в ньому збудника;
- необхідно виключити можливість контамінації матеріалу нормофлорою хворого і мікробами

навколишнього середовища, для чого матеріал беруть в асептичних умовах при адекватному доступі до осередку інфекції;

- слід попередити можливість потрапляння у матеріал антимікробних препаратів, дезінфектантів, антисептиків, антибіотиків.

Будь-який матеріал, що надходить на дослідження до лабораторії, розглядається як потенційно небезпечний. Доставка проб до лабораторії здійснюється кваліфікованим персоналом із дотриманням вимог нормативної документації у спеціальних контейнерах (металевому або пластиковому футлярі, біксі тощо), стійких до автоклавування та дії дезінфектантів, на дно яких укладається серветка з адсорбуючого матеріалу. Забороняється перевезення БПА в господарчих сумках, портфелях та інших предметах особистого користування.

При транспортуванні на далекі відстані, а також для вірусологічних і серологічних досліджень контейнери з БПА доставляються в сумках-холодильниках (термоконтейнерах). Рідкі матеріали (зразки сироваток) повинні бути у флаконах, пробірках, герметично закритих гумовими корками, або у пробірках типу "Епендорф".

Фекалії для досліджень, у тому числі при масових обстеженнях, доставляються у скляному або пластиковому посуді з кришками, що загвинчуються або щільно закриваються, упаковані в контейнери.

Ємності з матеріалом повинні бути промарковані відповідно до направлення. Направлення на дослідження упаковують окремо. Забороняється обгортати їх навколо ємності з досліджуваним матеріалом, вкладати у контейнер чи бікс. Направлення зберігаються в лабораторії протягом терміну, визначеного нормативною документацією.

Розпакування матеріалу, що надійшов до лабораторії, проводиться з дотриманням запобіжних заходів. Персонал діагностичних лабораторій повинен використовувати маску та гумові рукавички. Ємності, що містять матеріал, обробляють дезрозчином, ставлять на металеві підноси або у штативи і переносять у кімнату для реєстрації, сортування і підготовки матеріалу. Контейнери, в яких доставлено зразки, після розвантаження обробляють дезрозчинами. Зразки і посуд, в якому надходять зразки для дослідження, поверненню не підлягають.

18.7.

МІКРОСКОПІЧНИЙ МЕТОД ДІАГНОСТИКИ

Дослідження складається з приготування препаратів (нативних або забарвлених простими чи складними методами) з досліджуваного матеріалу та їх мікроскопії із застосуванням різних видів мікроскопічної техніки (світлова, фазово-контрастна, люмінесцентна, електронна тощо). Перевагами мікроскопічного методу є його простота, швидкість, економічність. Проте він має обмежене застосу-

вання, оскільки може бути використаний лише за наявності якихось морфологічних або тинкторіальних особливостей збудника і при достатньому його вмісті у досліджуваному матеріалі. Як правило, цей метод є орієнтовним. Основним він вважається при деяких протозойних інфекціях (малярія, амебіаз та ін.), важливим – при гострій формі гонореї, поворотному тифі.

18.8.

КУЛЬТУРАЛЬНИЙ МЕТОД

Дослідження полягає у посіві матеріалу на штучні поживні середовища з метою виділення й ідентифікації чистої культури збудника або збудників. У бактеріології культуральний метод отримав назву бактеріологічного, у мікології – мікологічного, у протозоології – протозоологічного, у вірусології – вірусологічного. Цей метод є основним і найточнішим методом діагностики бактеріальних інфекцій, який використовують майже при всіх захворюваннях, незважаючи на такі його недоліки, як тривалість дослідження (від 4–5 днів до 2 місяців), небезпека (оскільки накопичується чиста культура збудника), порівняно висока вартість. У тому випадку, якщо в досліджуваному матеріалі передбачається вміст збудника у достатній кількості, посів матеріалу проводять на щільні поживні середовища для отримання ізольованих колоній. При незначному вмісті мікробів

досліджуваний матеріал спершу засівають на рідкі поживні середовища – середовища збагачення. Ідентифікацію виділеної чистої культури проводять за морфологічними, тинкторіальними, культуральними, біохімічними, антигенними і токсигенними властивостями (залежно від виду збудника). Визначення перерахованих властивостей дозволяє встановити вид збудника. З метою епідеміологічної маркіровки проводять внутрішньовидову ідентифікацію виділеної культури: визначають її фаговар, біовар та ін. Крім того, для призначення раціонального лікування, як правило, визначають чутливість виділеної культури до антибіотиків. При мікробіологічній діагностиці захворювань, викликаних умовно-патогенними мікробами, представниками нормальної мікрофлори, обов'язковим є визначення кількості збудників у досліджуваному матеріалі.

18.9.

СЕРОЛОГІЧНА ДІАГНОСТИКА

Серологічний метод полягає у визначенні титру специфічних антитіл у сироватці крові хворого, рідше – у виявленні мікробного антигену в досліджуваному матеріалі. З цією метою використовують реакції імунітету. Постановка діагнозу інфекційного захворювання можлива за допомогою серологічного методу, направленого на виявлення

або специфічних антитіл у сироватці хворого, або специфічних антигенів безпосередньо у досліджуваному матеріалі. Антитіла до збудника захворювання з'являються, як правило, до кінця першого тижня хвороби. Неможливість виявити їх у перші дні захворювання є найбільшим недоліком методу, особливо в тих випадках, коли захворювання пе-

ребігає гостро. Крім того, при багатьох хворобах потрібне вивчення антитілоутворення у динаміці і виявлення збільшення кількості антитіл, що також не дозволяє швидко поставити діагноз. Недоліком методу є і те, що він не дозволяє точно ідентифікувати збудника і визначити його антибіотикограму. Але в той же час це дійсно безпечний, недорогий метод, що дозволяє за декілька годин поставити діагноз. Зараз при ряді хвороб визначають не лише кількість імуноглобулінів, але й їх належність

до різних класів. При деяких захворюваннях серологічний метод застосовують для виявлення специфічних антигенів у досліджуваному матеріалі. Оскільки специфічні антигени, що входять до складу збудника, знаходяться у патологічному матеріалі з перших хвилин хвороби, цей варіант серологічного методу застосовують для прискореної (протягом першого дня хвороби) або навіть експрес-діагностики (протягом кількох годин) інфекційних захворювань.

18.10.

АЛЕРГОЛОГІЧНИЙ МЕТОД

Він полягає у виявленні інфекційної алергії (гіперчутливості сповільненого типу) на діагностичний мікробний препарат-алерген. Із цією метою ставлять шкірні алергічні проби з відповідними алергенами. Існує невелика група інфекційних захворювань, коли алергологічний метод використовують в якості допоміжного з метою діагностики: виявляють підвищену чутливість до специфічного антигену (алергену), яким є збудник захворювання.

Для постановки діагнозу використовуються алергічні діагностичні проби. Разом із виникненням в організмі специфічних антитіл у ході інфекційного процесу з'являється пул сенсibiliзованих лімфоцитів, які обумовлюють інфекційну алергію. Виявлення її в процесі діагностики видається вельми важливим, бо їй властива висока специфічність і чутливість. Для її виявлення застосовують алергічні діагностичні проби. Алергічні проби широко застосовуються для діагностики таких інфекційних захворювань, як туляремія, бруцельоз, черевний тиф, сибірська виразка, грибові захворювання, токсоплазмоз, орнітоз та ін. Біопрепарати, які використовують при постановці алергічних проб, називають алергенами. Алергеноактивні препарати є складною сумішшю білків бактеріальної клітини.

До них належать туберкулін, тулярин, бруцелін, вітифін, антраксин та ін.

Інфекційна алергія належить до реакцій алергії уповільненого типу: такі реакції досягають максимальних значень через 24–48 годин. Візуально вони виявляються місцево у вигляді почервоніння або інфільтрату на місці введення (звичайно це шкіра передпліччя). Введення алергенів в організм може здійснюватися нашкірно, внутрішньошкірно, підшкірно. При деяких інфекціях (бруцельоз, туляремія та ін.) алергічні проби залишаються позитивними тривалий час після перенесеного захворювання, що дозволяє використовувати їх для ретроспективної діагностики.

Серед алергічних діагностичних проб особливе місце займає туберкулінова проба (реакція Манту), яка не є діагностичною у повному розумінні цього слова. Позитивна туберкулінова проба свідчить лише про наявність мікобактерії туберкульозу в організмі, що, як правило, не пов'язано з активною формою інфекційного процесу, а обумовлено БЦЖ-вакцинацією. Проте як її негативний результат (у ранньому і підлітковому віці), так і різко позитивний зумовлюють необхідність консультації з боку лікаря-фтизіатра.

18.11.

БІОЛОГІЧНИЙ МЕТОД (БІОПРОБА)

Дослідження полягає у зараженні досліджуваним матеріалом чутливих лабораторних тварин або інших біологічних об'єктів (курячі ембріони, культури

клітин). Його використовують для виділення чистої культури збудника, визначення типу токсину, визначення активності антимікробних препаратів

та ін. Біологічний метод неекономічний, негуманний і тому знаходить обмежене застосування. За експериментальних тварин використовують білих

мишей, морських свинок, кроликів, мавп та інших тварин, залежно від їх чутливості до певного збудника.

18.12.

ЕКСПРЕС-ДІАГНОСТИКА ІНФЕКЦІЙ

Особливого значення набувають методи експрес-діагностики, які дозволяють поставити мікробіологічний діагноз протягом короткого проміжку часу (від кількох хвилин до кількох годин) з моменту доставки досліджуваного матеріалу в лабораторію. До експрес-методів належать РІФ, ІФА, РІА, ПЛР, газова хроматографія й ін.

Разом із традиційними класичними методами мікробіологічної діагностики останніми роками все більшого значення набувають молекулярно-біологічні методи діагностики (ДНК-зонд, ПЛР, лігазна ланцюгова реакція (ЛЛР), газова хроматографія, електрофорез та ін.). Більшість із цих методів основані на ідентифікації ДНК і РНК, специфічних для

даного виду мікробів, і включають гібридизацію на основі ДНК-зонду і діагностику на основі ПЛР.

До експрес-методів мікробіологічної діагностики анаеробної інфекції слід віднести фізико-хімічні методи дослідження хімічного складу мікробної клітини і продуктів її метаболізму. Таким методом у першу чергу є метод газорідинної хроматографії (ГРХ). Використання методу ГРХ з метою експрес-діагностики анаеробної інфекції базується на хроматографічному визначенні у досліджуваному матеріалі хворих гнійно-септичними захворюваннями специфічних продуктів метаболізму анаеробів – летких жирних кислот, які служать молекулярними маркерами наявності анаеробів у досліджуваному матеріалі.

18.13.

ОСОБЛИВОСТІ ВІРУСОЛОГІЧНИХ МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ

Методи лабораторної діагностики вірусних інфекцій мають свою специфіку, що пов'язані з особливостями біології вірусів. Проблема діагностики вірусних інфекцій зводиться до виділення вірусів із досліджуваного об'єкту і визначення титру антитіл у осіб з підозрою на захворювання вірусної етіології. У вірусології використовують три методи лабораторної діагностики:

- вірусоскопічний
- вірусологічний
- серологічний.

Вірусоскопічний метод полягає у виявленні вірусу в досліджуваному матеріалі під мікроскопом. Найчастіше використовують електронний мікроскоп, рідше – люмінесцентний. Світлова мікроскопія через малі розміри вірусів практично не застосовується. І лише для виявлення крупних вірусів, застосовуючи методи “надзabarвлення”, можна використовувати світловий мікроскоп. Крім того,

за допомогою світлового мікроскопа можна виявити внутрішньоклітинні включення, які утворюються в уражених клітинах при деяких вірусних інфекціях.

Вірусологічний метод полягає у зараженні досліджуванним матеріалом чутливої біологічної моделі (лабораторні тварини, курячі ембріони або культури клітин), індикації вірусу та його подальшій ідентифікації. При зараженні лабораторних тварин індикацію вірусів проводять, як правило, за клінічною картиною хвороби, патологоанатомічними змінами (орієнтовна діагностика); остаточно діагностика здійснюється за індикацією вірусу у матеріалі від тварин, наприклад, за допомогою реакції гемаглютинації. Ця ж реакція дозволяє виявити віруси в курячому ембріоні, видимих змін при розтині якого нерідко не спостерігається. У культурі клітин наявність вірусу визначають за цитопатичною дією (зокрема, утворенням внутрішньоклітинних включень), гемадсорбцією, феноменом бляшкоутворення, реакцією гемаглютинації, кольоровою пробою. Іден-

тифікація вірусу здійснюється за допомогою серологічних реакцій (РПГА, РГГА, РН, РЗК, ІФА та ін.). Вірусологічний метод дозволяє точно визначити природу збудника, але він вимагає досить багато часу (5–7 днів і більше), значних матеріальних витрат і небезпечний.

Метод виділення і подальшої ідентифікації вірусних агентів своєрідний і визначається особливістю їх фізіології. Першим етапом є фільтрація досліджуваного матеріалу (носоглотковий змив, кров і інше) через бактерійні фільтри, обробка антибіотиками для пригнічення бактерій-контамінантів. Потім проводиться інокуляція матеріалу або в організм сприйнятливої тварини, або в курячий ембріон, або в культуру клітин.

Лабораторні тварини (частіше миші і щури-сисунці) використовуються для різних цілей, у тому числі і для культивування вірусів.

Курячі ембріони широко застосовуються для культивування вірусів грипу, герпесу, паротиту й ін. При цьому одні віруси розмножуються на хоріоналантоїсній оболонці (віруси паротиту, грипу), інші – у жовтковому мішку (рабдовіруси, віруси герпесу). Про репродукцію вірусу судять за появою на алантоїсній оболонці бляшок, загибеллю ембріона або на підставі реакції прямої гемаглютинації за рахунок наявності у вірусу гемаглютиніну.

Культура клітин міцно увійшла до вірусологічної практики. Найбільшого поширення набули трипсинізовані культури епітеліальної або сполучної тканини, клітини яких у виді моношару прикріплюються до стінок пробірки або іншого лабораторного посуду. Ці клітини за кількістю життєздатних генерацій можна поділити на 3 типи: первинні, здатні до перещеплювання і напівперещеплювання.

До первинних відносять культури клітин з ембріональних тканин (ниркова тканина ембріона людини і мавп, курячого ембріона, ембріона миші), здатні витримати 7–10 пасажів (перещеплень). Культури, що перевиваються, отримують переважно з пухлинних клітин, які добре розмножуються в лабораторних умовах протягом необмеженого часу. До напівперещеплюваних культур (клітинних штамів), належать культури диплоїдних клітин фібробластів людського ембріона. Віруси, розмножуючись у культурі клітин, викликають цитопатичну дію, яка проявляється у дегенеративних морфологічних змінах клітин. Дегенерація носить різний характер (в одних випадках спостерігається некроз клітин, в інших – формування багатоядерних симпластів, у третіх – явища клітинної проліферації).

Ідентифікацію вірусу проводять у реакціях гальмування гемаглютинації (РГГА) (у присутності діагностичної сироватки еритроцити не склеюються) або віруснейтралізації (РВН).

Феномен гальмування гемаглютинації зумовлений тим, що багато вірусів за рахунок гемаглютинації можуть склеювати еритроцити людини або птахів. За наявності у діагностичній сироватці антигемаглютинінів ця реакція не відбувається.

РВН зумовлена тим, що у присутності віруснейтралізуючих антитіл у діагностичній сироватці вірус не в змозі виявити цитопатичну дію в культурі клітин або розмножуватися в інших біологічних об'єктах (тваринах, курячих ембріонах).

Із серологічних реакцій з метою виявлення протівірусних антитіл у сироватці хворих найчастіше використовують РЗК і РГГА. Останнім часом у лабораторній діагностиці вірусних гепатитів А, В, С, В, Е, ВІЛ-інфекції, ротавірусної інфекції використовується ІФА, а при ВІЛ-інфекції – ще й імуноблотинг. Імуноферментні системи, що випускаються, включають зручні для споживача варіанти комплектації. Звертає на себе увагу той факт, що за допомогою ІФА при вірусних захворюваннях можна визначати як поверхневі, так і глибокі антигени етіологічних агентів і протівірусні антитіла до них.

Особливу цінність має ІФА при діагностиці ВІЛ-інфекції. На першому етапі з її допомогою визначають антитіла до поверхневих структур (gp120, gp41, gp24).

На другому етапі використовують уже імуноблотинг, який дозволяє виявляти антитіла до індивідуальних білків ВІЛ. В основі тест-систем лежить використання нітроцелюлозних смужок, на які методом електрофорезу перенесені білки ВІЛ. За наявності у випробовуваній сироватці антитіл до ВІЛ останні зв'язуються з відповідними білками у певних зонах смужки. При подальших приєднаннях субстратів і хромоген-субстрату в цих місцях утворюється забарвлений продукт, за локалізацією і інтенсивністю забарвлення якого роблять висновки про присутність у сироватці антитіл до конкретних білків ВІЛ.

Особливістю серологічного методу у вірусології є дослідження парних сироваток. Першу сироватку беруть у хворого в гострий період на початку хвороби, зберігають при температурі +4...+8 °С, а другу сироватку беруть через 10–14 днів. Сироватки досліджують одномоментно. Про хворобу свідчить сероконверсія, тобто наростання титру антитіл у другій сироватці по відношенню до першої.

Діагностичною є сероконверсія в 4 рази і вище. Оскільки багато вірусних хвороб перебігають гостро, цей варіант серологічного методу зазвичай застосовують для ретроспективної діагностики.

Провідним методом лабораторної діагностики вірусних інфекцій є вірусологічний. Прискорена діагностика і експрес-діагностика вірусних хвороб проводяться так само, як при бактеріальних інфекціях.

18.14.

ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБІОЛОГІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ МІКОЗІВ

Класична мікробіологічна (мікологічна) лабораторна діагностика мікозів основана на наступних етапах:

- 1) забір матеріалу, його зберігання і транспортування в лабораторію;
- 2) мікроскопія патологічного або біопсійного матеріалу;
- 3) виділення збудника з його подальшою ідентифікацією.

Метою всякого мікробіологічного дослідження є встановлення природи мікроорганізму – збудника захворювання, отриманого з клінічного чи іншого матеріалу. Кінцевою метою мікологічного дослідження є встановлення роду і виду (іноді й біовару) збудника-гриба. Збудників мікозів людини налічується понад 400, а кількість грибів – збудників найпоширеніших мікозів – значно менша. Нерідко буває достатньо визначити рід збудника.

Дослідження у мікробіологічній (мікологічній) лабораторії повинне дати відповідь на наступні питання:

1. Інфекційна природа захворювання (морфологічні особливості збудника при мікроскопії клінічного матеріалу, або в тканині при гістопатологічному дослідженні, виділення збудника в культурі).
2. Грибкова етіологія збудника.
3. Природа збудника-гриба (морфологія при мікроскопії, характер росту на звичайних і спеціальних живильних середовищах, біохімічні та інші властивості).
4. Визначення чутливості виділеного гриба до протигрибкових препаратів (проводиться не завжди).

Грибкова етіологія виявлених у клінічному матеріалі або отриманих у культурі мікроорганізмів

встановлюється за характерною морфологією (нитки міцелію або клітини, що розмножуються брунькуванням) і за ростом на живильних середовищах при 20–25 °С, нерідко з добавками антибіотиків. Після того як грибкова природа мікроба встановлена, з'ясовують, до якої з двох основних груп грибів він належить, тобто чи є цей гриб цвілевим, чи дріжджовим. Це визначають, проводячи наступні дослідження:

- мікроскопія клінічного матеріалу з КОН. Визначають наявність елементів міцелія (гіфи);
- ріст на стандартних живильних середовищах. Оцінюють характер колоній (гладенькі кремові колонії дріжджових грибів, пухнасті цвілеві колонії), швидкість росту (48 годин для більшості дріжджів, цвілеві гриби зазвичай ростуть повільніше). Мікроскопія колоній, що вирости, дає остаточну відповідь. При підозрі на диморфну інфекцію інкубацію культури проводять при 30–37 °С.

Визначення роду і виду збудника-гриба найчастіше проводиться при вивченні морфології виділеної культури. Іноді рід гриба може бути встановлений уже при мікроскопії клінічного матеріалу, за характером міцелію (колір, товщина, септованість). Визначення роду нерідко проводять за швидкістю зростання і характеристикою колоній (колір, консистенція). Ідентифікація дріжджових грибів, схожих один на одного, складніша і вимагає застосування спеціальних методик (проросткова проба, біохімічні дослідження, морфологія на спеціальних живильних середовищах).

Виявлення антитіл при серологічному дослідженні можливе з 2–4-го тижня хвороби. При деяких захворюваннях виявляють специфічні антигени у досліджуваному матеріалі. Використовують також алергологічний метод діагностики.

18.15.

ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБІОЛОГІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ПРОТОЗОЙНИХ ІНФЕКЦІЙ

Традиційно діагностика паразитозів базується на мікроскопічному дослідженні клінічного матеріалу, що потребує спеціальних навичок і підготовки персоналу. Останніми роками розроблено імунологічні методи дослідження, які дозволяють визначати присутність досить поширених збудників цієї групи (наприклад, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium parvum*). Проте ці методи вважаються допоміжними, особливо при виявленні паразитів і їх яєць; лише в окремих випадках вони можуть замінити мікроскопію. Це стосується і розроблених тестів для виявлення характерних

для паразитів нуклеїнових кислот. Хоча ампліфікаційні тести використовують переважно у наукових лабораторіях, в майбутньому, у міру спрощення техніки їх постановки, ситуація може змінитися.

Мікроскопічне дослідження патологічного матеріалу полягає у приготуванні як нативних препаратів ("товста крапля"), так і мазків, забарвлених за методом Романовського – Гімзи, і є основним методом діагностики захворювань, викликаних найпростішими. У деяких випадках застосовують серологічний і алергологічний методи діагностики.

18.16.

ОСОБЛИВОСТІ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ ФОРМ БАКТЕРІЙ, ЩО НЕ ЗДАТНІ КУЛЬТИВУВАТИСЯ

Нині розроблено і застосовується ряд методів для визначення числа клітин у популяції, що знаходяться у некультивованій формі. Критерієм для багатьох із них є метод прямого підрахунку клітин при фарбуванні акридиним оранжевим і перегляді в люмінесцентному мікроскопі.

Найбільш поширеним методом для визначення клітин у некультивованому стані є метод DVC (*direct valuable count*; *прямий підрахунок життєздатних клітин*). При цій процедурі до досліджуваної бактерійної популяції додають у невеликих кількостях поживні речовини (дріжджовий екстракт) та інгібітор синтезу ДНК – налідиксову кислоту – на кілька годин інкубації. Якщо клітини реагують на додавання поживних речовин, вони починають збільшуватися в розмірах, але не діляться. В ре-

зультаті при мікроскопічному дослідженні можна чітко побачити і підрахувати такі укрупнені клітини.

Інший – метод для демонстрації життєздатності клітин, оснований на використанні INT (*iodonitrotetrazolium violetes*) – акцептора електронів, що витягує їх з активного електронотransпортного ланцюга. Відновлення розчинного INT в живих клітинах приводить до утворення нерозчинного INT-формазану, що викликає видиму преципітацію в клітинній мембрані. Перспективним у дослідженні некультивованих форм в об'єктах зовнішнього середовища може бути метод комбінуючих DVC з додаванням специфічних моноклональних антитіл. Застосування цього методу дозволяє визначити кількість життєздатних клітин разом з ідентифікацією видової належності бактерій.

18.17.

ГЕНЕТИЧНІ МЕТОДИ МІКРОБІОЛОГІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ

Останніми роками серед молекулярно-біологічних методів найбільшого поширення у всьому світі набув метод полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР), в основі якого лежить багатократне збіль-

шення числа копій специфічної ділянки ДНК (так звана направлена ампліфікація ДНК). Цей процес каталізує фермент ДНК-полімераза. Використання термостабільної ДНК-полімерази, джерелом

якої є термофільні бактерії, створює можливості для автоматизації синтезу нуклеїнової кислоти *in vitro*. Дуже високий рівень чутливості досягається за рахунок того, що в результаті багатократного копіювання рівень специфічної олігонуклеотидної послідовності в реакційній пробі зростає у 10^6 – 10^8 разів. До переваг методу ПЛР як основи для створення діагностичних тест-систем слід віднести також специфічність аналізу і швидкість отримання кінцевого результату.

Метод ПЛР був відкритий у 1986 р. американським біохіміком К. Мюллісом і зі швидкістю блискавки поширився по всьому світу. Він був названий найвидатнішим відкриттям у біології останніх років, а К. Мюлліс у 1995 р. був нагороджений Нобелівською премією.

ПЛР дозволяє виявити у досліджуваному клінічному матеріалі наявність специфічної ділянки ДНК, характерної для досліджуваного організму, і багато разів розмножити його.

Порівняно з іншими методами ПЛР має багато переваг:

1. Висока чутливість. При необхідності може виявляти одиничні клітини збудників незалежно від їх природи. Тест-системи, основані на цьому принципі, дозволяють виявити патогенні для людини бактерії й віруси навіть тоді, коли іншими методами (серологічними, бактеріологічними, мікроскопічними) їх виявлення неможливе. Чутливість ампліфікаційних тест-систем складає 10 – 10^3 клітин у пробі, тоді як чутливість інших коливається в межах 10^5 (серологія, мікроскопія).
2. Висока специфічність. Зумовлена тим, що у досліджуваному матеріалі виявляється унікальний, характерний тільки для даного виду збудника фрагмент ДНК. Специфічність задається нуклеотидною послідовністю праймерів. ПЛР дозволяє уникнути проблем, пов'язаних з перехресними реагуючими антигенами.
3. Швидкість отримання результатів.
4. Використання для визначення різноманітного матеріалу (кров, сироватки, мазки, змиви, зіскрібки, слина, харкотиння, шлунковий сік, матеріал біопсії, об'єкти зовнішнього середовища, змішані культури бактерій).

Зараз ЛПР (ланцюгова полімеразна реакція) застосовують у діагностиці СНІДу, хламідіозу, мікоплазмозу, легіонельозу, туберкульозу, бореліозу, гонореї та ін.

Секвенування ДНК. Цей тест проводять з культурами, вирощеними на щільному середовищі, або з бульйонними культурами. Секвенування ДНК з метою ідентифікації мікроорганізмів включає екстрагування нуклеїнових кислот, ампліфікацію необхідної послідовності методом ЛПР, визначення специфічної послідовності нуклеотидів і комп'ютерний підбір відповідного "сіквенса" у базі даних. Частіше для секвенування використовують ДНК-копію гена 16S рРНК і ген *hps65*. ДНК-послідовність гена 16S рРНК є стабільною генотиповою характеристикою, за якою можна визначити рід або вид мікроорганізму. Для розробки технології ідентифікації актуального збудника необхідне проведення порівняльного вивчення фенотипових і генотипових ознак за допомогою генетичних і традиційних мікробіологічних методів з використанням добре охарактеризованих клінічних і референс-штамів. Деякі види бактерій мають дуже тісну спорідненість, тому їх не можна розділити ініціальним секвенуванням.

ЛПР і рестрикційний аналіз. Цей тест проводять із культурами, вирощеними на щільному середовищі, або з бульйонними культурами. ЛПР і рестрикційний аналіз основані на ампліфікації нуклеотидної послідовності гена, що кодує білок теплового шоку з мол. масою 65 кДа (*hps65*), з подальшою обробкою ампліфікатів рестрикційною ендонуклеазою і аналізом продуктів рестрикції. Цей метод широко використовується для ідентифікації мікобактерій і нокардій.

Неампліфікаційні зонди нуклеїнових кислот. Цей тест проводять з культурами, вирощеними на щільному середовищі, або з бульйонними культурами. Так, застосування мічених акридином ДНК-зондів "AccuProbe" (компанії GenProbe Inc.) основане на визначенні рРНК, специфічної для безлічі мікроорганізмів, включаючи мікобактерії, стрептококи групи А, *Neisseria gonorrhoeae* і *Streptococcus pneumoniae*. Необхідну молекулу 16S рРНК отримують після обробки клітин ультразвуком. До отриманого матеріалу додають ДНК-зонд для формування гібридних молекул (ДНК-рРНК). Мічені молекули у складі гібрида можна визначати за специфічним світінням в люмінометрі.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ:

1. Перечисліть основні методи мікробіологічної діагностики.
2. Яких правил слід дотримуватись при взятті матеріалу для мікробіологічних досліджень?
3. Як проводиться бактеріоскопічний метод дослідження?
4. Які переваги та недоліки культурального методу дослідження?
5. Охарактеризуйте серологічний метод дослідження.
6. Що таке біопроба?
7. Перечисліть експрес-методи діагностики інфекцій.
8. У чому полягають особливості діагностики вірусних інфекцій?
9. Як відбувається діагностика мікозів?
10. Опишіть генетичні методи діагностики.

19 РОЗДІЛ

СПЕЦІАЛЬНА БАКТЕРІОЛОГІЯ

19.1.

ГРАМПОЗИТИВНІ АЕРОБНІ КОКИ

Коки – велика група мікробів, що характеризуються схожою морфологією: клітини коків мають кулясту форму. До коків відносяться: грампозитивні каталазопозитивні стафілококи, стрептококи, ентерококи; велика група грамнегативних, каталазонегативних аеробів або мікроаерофільних коків: аерококи, лейконостоки, педіококи, лактококи; грамнегативні менінгококи, гонококи, вейлонели; грампозитивні анаеробні пептококи, пептострептококи.

Групу грампозитивних коків – аеробів і факультативних анаеробів – утворюють достатньо різноманітні за властивостями бактерії, яких об'єднують дві спільні ознаки: сферична форма клітини і пози-

тивне забарвлення за Грамом; вони не утворюють спор, переважна їх більшість не має рухливості. Медичне значення мають коки родин *Micrococcaceae* і *Streptococcaceae*, основними принципами диференціювання їх представників є наявність або відсутність цитохромів (відсутні у *Streptococcaceae*) і каталазна активність (відсутня у більшості представників *Streptococcaceae*). Каталазопозитивні стрептококи диференціюють від бактерій родини *Micrococcaceae* за допомогою бензидинової проби, позитивної у мікробів, які містять цитохроми.

Патогенні для людини представники родини *Micrococcaceae* включені в роди *Staphylococcus*, *Micrococcus* і *Stomatococcus*.

19.1.1. СТАФІЛОКОКИ (РІД *STAPHYLOCOCCUS*)

До роду *Staphylococcus* входять мікроорганізми, що широко розповсюджені у природі. Включає більше 20 видів, які за коагулазною активністю поділяють на дві групи (коагулазопозитивні і коагулазонегативні). Входять до складу нормальної мікрофлори людини. Для медичної мікробіології основне значення мають три види стафілококів: *S. aureus*, *S. epidermidis* і *S. saprophyticus*, які розрізняються між собою за біологічними і біохімічними властивостями (табл. 19.1).

Особливого значення в лабораторній діагностиці набули тести на здатність розкласти маніт, утворення каталази та гемолітичну активність, які дозволяють диференціювати найбільш патогенний для людини вид (*S. aureus*) від інших видів.

Морфологія. Відкриті в 1880 р. незалежно один від одного Л. Пастером і А. Огстоном. Родова назва дана А. Огстоном, а докладний опис представників роду був зроблений у 1884 р. Ф. Розенбахом. Рід *Staphylococcus* (від грецьк. *staphyle* – гроно винограду) представлений нерухомими грампозитивними коками діаметром 0,5–1,5 мкм, розташованими одиночно, парами або у вигляді грон винограду, що обумовлено здатністю ділитися у різних взаємно перпендикулярних площинах. Стафілококи нерухомі, не мають джгутиків. Морфологія і ультраструктура стафілококів представлені на рис. 19.1 та 19.2.

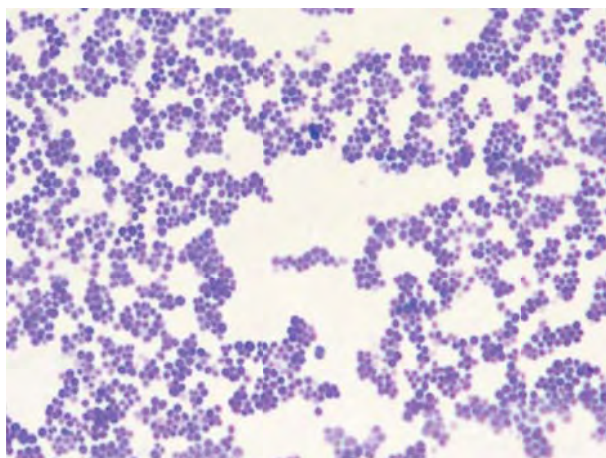


Рис. 19.1. *S. aureus*. Фарбування за Грамом

До складу клітинної стінки *S. aureus* входить білок А, що реагує з Fc-фрагментами IgG людини і більшості ссавців. Багато штамів стафілококів здатні до формування поверхневої мікрокапсули, деякі – справжньої капсули, основним компонентом якої є уронові кислоти. Вміст ГЦ в ДНК роду складає 30–40 моль %. Найбільший інтерес для медицини і ветеринарії представляє *Staphylococcus aureus*. Назва виду пов'язана із здатністю утворювати забарвлені у жовтий (золотистий) колір колонії.

Культуральні властивості. *Staphylococcus aureus* ростуть на середовищах з 5–10 % розчином натрію хлориду, температурний оптимум 30–37 °С, при слаболужній реакції середовища. На щільних середовищах утворюють мутні, круглі, рівні колонії кремового, жовтого, помаранчового кольору. Колір колоній обумовлений наявністю ліпохромного пігменту. Його утворення відбувається у присутності кисню, найбільш виражене на середовищах, що містять кров, вуглеводи, молоко. На 4–5-ту добу викликають характерне розрідження желатини з утворенням воронки, заповненої рідиною.

На рідких середовищах дають рівномірне помутніння, а потім пухкий осад, що перетворюється на тягучу масу. Факультативні анаероби, але швидше і рясно ростуть за наявності кисню; хемоорганотрофи з окислювальним і ферментативним метаболізмом, каталазопозитивні; містять цитохроми, але зазвичай оксидазонегативні. Оптимум рН 7,0–7,5, але можливий ріст у межах рН від 4,2 до 9,3. Добре витримують підвищені

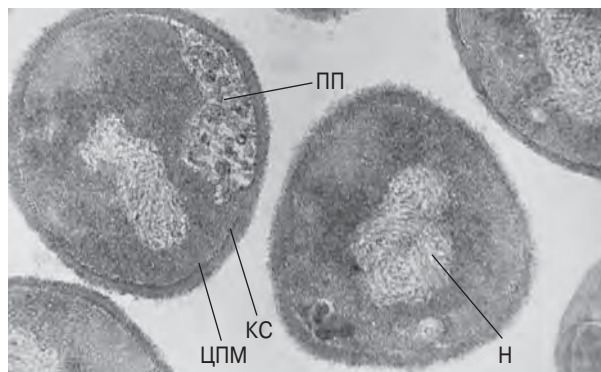


Рис. 19.2. Електронограма *S. aureus*

КС – клітинна стінка
ЦПМ – цитоплазматична мембрана
Н – нуклеоїд
ПП – периплазматичний простір

Таблиця 19.1. Властивості основних видів роду *Staphylococcus*.

Ознака	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. saprophyticus</i>
Утворення кислоти з:			
ксилози	–	–	–
арабінози	–	–	–
целобіози	–	–	–
фукози	–	–	–
рафінози	–	–	–
саліцину	–	–	–
сахарози	+	+	+
мальтози	+	+	+
маніту	+	–	+(–)
манози	+	+	–
трегалози	+	–	+
лактози	+	+(–)	+(–)
галактози	+	+(–)	–
фруктози	+	+	+
мелецитози	+	+(–)	–
туранози	+	+(–)	+
рибози	+	+(–)	–
ксиліту	–	–	+(–)
Утворення молочної кислоти	+	+	+(–)
Утворення ацетоїну	+	+	+
Синтез гіалуронідази	+	+(–)	–
Поновлення нітрату	+	+(–)	–
Синтез лужної фосфатази	+	+	–
Синтез уреаз	+(–)	+	+
Синтез коагулази	+	–	–
Синтез фібринолізину	+(–)	+(–)	–
Гемоліз	+	+(–)	–
Синтез дезоксирибонуклеази	+	+(–)	–
Синтез термостійкої нуклеази	+	+(–)	–
Синтез β -глікозидази	+	+(–)	+(–)
Синтез β -глюкуронідази	–	–	–
Синтез β -галактозидази	–	–	+(–)

Примітка. (+) – ознака позитивна; (–) – ознака негативна; +(–) – ознака непостійна всередині виду.

ний осмотичний тиск, тому елективним середовищем для них служить середовище з високою концентрацією солі – жовтково-сольовий або молочно-сольовий агар. При рості на жовтково-сольовому агарі утворюють мутні круглі рівні коло-

нії кремового, жовтого або оранжевого кольору, оточені райдужним вінчиком в результаті функціонування ферменту лецитовітлази (рис. 19.3). На кров'яному агарі утворюють колонії із зоною β -гемолізу (рис. 19.4).

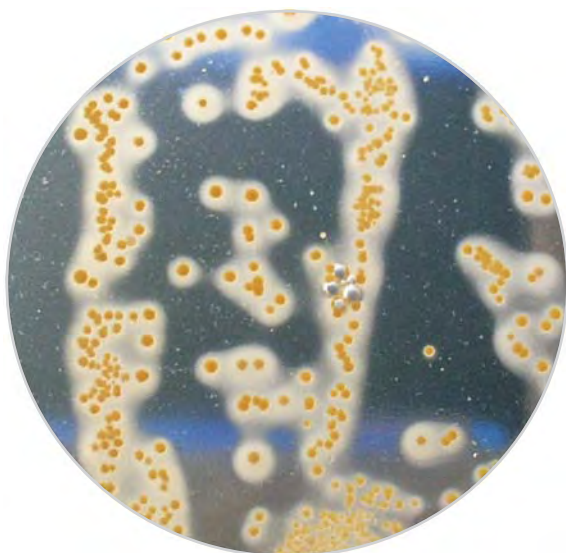


Рис. 19.3. Лецитовітлазна активність *S. aureus*



Рис. 19.4. Гемолітична активність *S. aureus*

Ферментативна активність. Біохімічно дуже активні – продукують каталазу, більшість штамів утворюють ацетон на середовищі з глюкозою (позитивна реакція Фогеса – Проскауера), виділяють аміак при зростанні в аргініновому бульйоні, відновлюють нітрати, ферментують глюкозу, ксилоту, сахарозу, мальтозу, гліцерин, маніт з виділенням кислоти. Крохмаль не гідролізують, індол не утворюють, уреазопозитивні (табл. 19.1).

Родовою властивістю є ферментація глюкози в анаеробних умовах з утворенням молочної кислоти, що відрізняє стафілококи від мікрококів. Крім біохімічних ознак, для диференціації видів стафілококів вивчають деякі інші біологічні ознаки (табл. 19.2).

Антигенна структура складна, як і у всіх грампозитивних бактерій. Антигенні властивості мають пептидоглікан і тейхоеві кислоти клітинної стінки, капсула. Видоспецифічними АГ є тейхоеві кислоти: для *S. aureus* – рибіттейхоева, а для *S. epidermidis* – гліцеринтейхоева; у *S. saprophyticus* виявляють обидва типи кислот.

Патогенність. Стафілококи – умовно-патогенні мікроби. Найбільшу патогенність має *S. aureus*. Перераховані в табл. 19.3 фактори патогенності можуть бути присутніми в тій чи іншій мірі і в інших видів стафілококів.

Стійкість у навколишньому середовищі. Стафілококи добре переносять висушування, зберігаючи вірулентність. Досить стійкі до нагрівання. Менш стійкі до дії дезінфектантів, але резистентні до дії 96 %-го етилового спирту. Нерідко мають множинну лікарську стійкість до ряду антибіотиків, зокрема до β -лактамних, особливо госпітальні штами. На відміну від грамнегативних бактерій, утворення золотистим стафілококом ферментів, що руйнують антибіотики (β -лактамаз і хлорамфеніколтрансфераз), є індукцибельним процесом, тобто вони утворюються тільки у присутності антибіотиків.

Епідеміологія. Коагулазонегативні стафілококи – це частина звичайної флори шкірних покривів, слизових оболонок і нижнього відділу кишечника; з них найчастіше виділяють епідермальний стафілокок. Золотистий стафілокок тимчасово заселяє

Таблиця 19.2. Диференціальні ознаки стафілококів

Ознака	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. saprophyticus</i>
Наявність каротиноїдного пігменту	±	-	+
Здатність до росту в анаеробних умовах (тіогліколеве середовище)	+	+	+
Ріст на середовищах з 10 % NaCl	+	±	+
Ріст при температурі:			
15 °C	+	±	+
45 °C	+	+	±

Примітка: (+) – виражено (±) – слабо, (–) – відсутній.

передні відділи носових ходів у 70–90 % осіб і може виділятися з них протягом відносно тривалого періоду у 20–30 %. Носійство у носових ходах часто супроводжується вторинною колонізацією шкіри. Незалежна колонізація області промежини реєструється у 5–20 % осіб, а у піхві він виявляється у 10 % менструючих жінок. Вищий рівень носійства золотистого стафілокока у персоналу лікарень (зокрема у лікарів і медичних сестер), стаціонарних хворих і у хворих, при лікуванні яких потрібні часті проколи шкіри, наприклад при інсулінозалежному діабеті, нирковій недостатності, коли необхідний гемодіаліз, і при алергії (часті ін'єкції з метою десенсибілізації). Серед хворих наркоманією також збільшений відсоток носіїв золотистого стафілокока. Як вважають, порушення цілісності шкірних бар'єрів сприяє його колонізації. Сапрофітний стафілокок відрізняється від епідермального підвищеною здатністю адгезії до епітеліальних клітин сечових шляхів.

Незважаючи на те, що стафілококи можуть виживати у навколишньому середовищі протягом тривалого періоду, а деякі штами розповсюджуються повітряно-краплинним шляхом, передача від людини до людини через забруднені руки служить найважливішим шляхом передачі інфекції. Госпіталізовані хворі з гострою стафілококовою інфекцією або з інтенсивною колонізацією, особливо на шкірі (хірургічні рани, опіки, виразки від пролежнів) є найважливішим джерелом для виникнення внутрішньолікарняних інфекцій. Вони виділяють величезну кількість мікроорганізмів, і при догляді за ними відбувається забруднення рук персоналу лікарні. Порушення правил асептики і нехтування

миттям рук сприяють передачі мікроорганізмів від однієї особи до іншої. Як золотистий, так і епідермальний стафілокок можуть стати причиною інфекції в палатах для хворих з обширними ураженнями шкіри, особливо при множинній медикаментозній стійкості мікроорганізмів внаслідок інтенсивного лікування протибактерійними препаратами (опікові відділення, відділення інтенсивної терапії, відділення з пересадки кісткового мозку). Практично здорові особи з числа обслуговуючого персоналу, носії збудників у носових ходах, можуть служити джерелом спалаху внутрішньолікарняних інфекцій. При ретельному обстеженні виявляють, що в період посиленої передачі стафілококів у більшій частині носіїв шкірна інфекція активізується.

Найчастішою причиною внутрішньолікарняних спалахів служать золотистий і епідермальний стафілококи. Вони частіше виділяються в якості збудників як первинної, так і вторинної бактеріємії, а також при шкірних і хірургічних ранових інфекціях.

Патогенез. Стафілококові інфекції зазвичай розвиваються в результаті поєднання таких чинників, як вірулентність бактерій і зниження захисних сил організму. До важливих чинників вірулентності стафілококів належить їх здатність до виживання у несприятливих умовах, компоненти клітинної стінки, продукція ферментів і токсинів, які сприяють проникненню в тканини, здатності до внутріклітинної персистенції у певних фагоцитах і набуття резистентності до протибактерійних препаратів. Одним із чинників патогенності є здатність стафілококів проникати у внутрішнє стерильне середовище організму, тобто в "чужу" екологічну нішу, розмножуватися там і викликати запальні процеси. Клінічно це вияв-

Таблиця 19.3. Фактори патогенності *S. aureus*

Найменування	Функція
Мікрокапсула	мікрокапсула захищає бактерії від комплемент-опосередкованого поглинання поліморфноядерними фагоцитами, сприяє адгезії мікроорганізмів, проникненню в тканині
Компоненти клітинної стінки:	стимулюють розвиток запальної реакції, підсилюють синтез ІЛ-1 макрофагами, активують систему комплементу, є могутніми хемоатрактантами для нейтрофілів, зв'язують Fc-фрагменти IgG, підсилюють активність Т-кілерів
Тейхоеві кислоти	запускають комплементарний каскад за альтернативним шляхом, активують згортаючу і калікреїн-кінінову системи, сприяють адгезії до епітелію
Білок А (аглютиноген А)	зв'язує Fc-фрагменти IgG, підсилює активність Т-кілерів
<i>Ферменти:</i>	
Каталаза	захищає бактерії від дії активних форм кисню, що утворюються у пероксисомах фагоцитів
β-лактамаза	руйнує молекули β-лактамних антибіотиків
Ліпази	полегшують адгезію і проникнення у тканини
Коагулаза	викликає зсідання сироватки крові в результаті утворення тромбіноподібної речовини, що взаємодіє з протромбіном
<i>Мембранотоксичні гемолізینی стафілокока:</i>	
α-гемолізін (α-токсин)	виявляються у бактерій, ізольованих з клінічних зразків. Він взаємодіє з мембраною клітини і викликає локальний протеоліз. До його дії чутливі ендотеліоцити, поліморфноядерні лейкоцити, фібробласти, гепатоцити, тромбоцити
β-гемолізін (β-токсин)	швидко лізує еритроцити барана, неактивний відносно еритроцитів людини, при введенні піддослідним тваринам викликає шкірні некротичні реакції, загибель. Гемолізін, що найчастіше виявляється
β-гемолізін (сфінгомієліназа)	діє на еритроцити людини. Володіє вираженими властивостями холодового гемолізу. Максимально активний при низьких температурах. Його виявляють у 20 % ізолятів
γ-гемолізін	двокомпонентний гемолізін з помірною активністю відносно еритроцитів людини
δ-гемолізін	володіє цитотоксичністю широкого спектра
<i>Токсини:</i>	
Ексфоліатини А і В	зумовлюють розвиток синдрому “ошпареної шкіри”
Токсин синдрому токсичного шоку (TSST-1)	відповідальний за розвиток специфічного симптомокомплексу
δ-токсин (лейкоцидин)	інгібує всмоктування води і активує утворення цАМФ (що має значення при стафілококових діареях), а також надає цитотоксичну дію на поліморфноядерні лейкоцити
ентеротоксини А–F	відповідають за розвиток харчових інтоксикацій
ентеротоксини В і С	призводять до розвитку синдрому токсичного шоку

ляється у вигляді гнійно-запальних процесів різної локалізації і ступеня тяжкості – від місцевих обмежених до важких генералізованих, таких як сепсис і септикопемія. Стафілококова інфекція в більшості випадків розвивається в імунокомпрометованих осіб як ендогенна опортуністична інфекція.

Клініка. Стафілококи, як і всі УПМ, не мають органного тропізму. Для стафілококових

інфекцій характерне ураження різних органів і тканин організму людини. Стафілококи викликають: поверхневі інфекції, хвороби, обумовлені стафілококовим токсином, стафілококові харчові отруєння; інвазивні стафілококові інфекції; змішані інфекції. Виділяють такі нозологічні форми, при яких етіологічним чинником є стафілокок (табл.19.4).

Таблиця 19.4 Нозологічні форми стафілококових уражень.

Ураження органів і систем:	
Хвороби шкіри і підшкірної клітковини	у новонароджених – піодермія, везикулопустульоз, пемфігус, ексфолюативний дерматит; у старших дітей і дорослих – абсцес, фурункул, гідраденіти, панарицій, множинні абсцеси й ін.
Хвороби органів дихання	ангіна, плеврит, пневмонія
Хвороби нервової системи і органів чуття	менінгіт, отит, кон'юнктивіт, дакриоцистит і ін.
Хвороби органів травлення	стоматит, перитоніт, парапроктит, ентерит, ентероколіт, харчова інтоксикація
Хвороби кістково-м'язової системи і сполучної тканини	артрити, остеомієліт, періостит і ін.
Серцево-судинні хвороби	ендокардит, перикардит, флебіт і ін.
Хвороби сечостатевої системи	пієліт, цистит, уретрит, мастит, ендометрит, орхіт і ін.
Транслокаційне захворювання	стафілококовий сепсис
Нетипові захворювання:	
Синдром "ошпарених немовлят" (хвороба Ріттера)	спостерігають у новонароджених, інфікованих штамами, що продукують ексфолюатини. На шкірі утворюються міхури (як при термічних опіках) і мокнучі ерозійні ділянки
Синдром "ошпареної шкіри" (синдром Лайєла)	спостерігають у старших дітей і дорослих. На шкірі утворюються осередки еритеми і міхурці, з відшаруванням субепідермального шару
Синдром токсичного шоку	ендотоксикотична інфекція, що розвивається при інфікуванні штамами-продуцентами токсину TSST-1 і, рідше, ентеротоксинів В і С
Харчові отруєння	клінічно проявляються блюванням, абдомінальними болями і водянистою діареєю вже через 2–6 годин після вживання в їжу інфікованих продуктів, зазвичай кондитерських виробів з кремом, консервів, м'ясних і овочевих салатів і т.д. Прояви уражень зникають або значно слабшають через 24 години, навіть без лікування.

Імунітет. Постінфекційний імунітет – клітинно-гуморальний, нестійкий і ненапружений, як при всіх опортуністичних інфекціях.

Мікробіологічна діагностика. Умовно-патогенний характер збудника, широке розповсюджен-

ня стафілококів у нормофлорі людини і навколишньому середовищі затруднюють оцінку етіологічної ролі стафілококів, виділених із патологічного матеріалу, особливо відкритих порожнин. Припустити стафілококову етіологію захворювання дозволяють

виділення стафілокока в чистій культурі, повторність виділення одного і того ж фаговару, динаміка специфічних імунологічних показників.

У 1-й день дослідження отриманий матеріал – гній, кров, сеча, мокротиння, слиз із носа і зіва, блювотиння, випорожнення тощо (відбирається залежно від клінічної картини хвороби), сіється на щільне елективне середовище – жовтково-сольовий агар. Кров заздалегідь засівають у цукровий бульйон, а при появі росту в бульйоні роблять висів на жовтково-сольовий агар.

На 2-й день дослідження враховується ріст колоній на елективному середовищі. *S. aureus* утворює гладенькі опуклі мутні колонії зазвичай жовтуватого кольору близько 4 мм у діаметрі. Найінтенсивніше пігмент утворюється на агарі з додаванням 10 % молока. На кров'яному агарі колонії оточені зоною повного гемолізу (β -гемоліз). Стафілококи здатні утворювати поліморфні L-форми. Підозрілі колонії відсівають на скошений агар для отримання чистої культури *S. aureus*. При бактеріоскопії мазків визначають форму клітин збудника і їх відношення до барвників.

На 3-й день досліджують отримані чисті культури. Для диференціювання використовують коагулазний тест (позитивний для 95 % ізолятів), визначають здатність ферментувати маніт, досліджують здатність синтезувати термостабільну ДНК-азу, аглютинувати частинки латексу. Останній тест дозволяє виявляти білок А і згортаючий (коагулазний) фактор, або обидва продукти. Для фаготипування використовують стандартний набір із 22 бактеріофагів для проведення епідеміологічного маркування з метою виявлення джерела інфекції. Робиться дослідження для отримання антибіотикограми з обов'язковим включенням у тест метициліну. Чутливість стафілококів до антибіотиків визначають методом дифузії в агарі за допомогою стандартних дисків або методом серійних розведень.

На 4-й день проводять облік результатів.

У штамів *S. aureus*, виділених при харчовій стафілококовій інтоксикації, визначають наявність ентеротоксинів у біологічних та імунологічних тестах. Для виявлення продукції ентеротоксину ставлять біопробу на новонароджених кошенятах або визначають токсигенність виділених культур реакцією преципітації в гелі.

Серологічний метод діагностики стафілококової інфекції застосовують головним чином у випадках хронічної інфекції, особливо якщо хворий отримував масивну попередню антибіотикотерапію і виділити збудника не вдається. Найчастіше з цією

метою визначають титр анти- α -токсину в сироватці крові хворих реакцією гальмування гемолізу за Вигодчиковим. У ряді випадків визначають титр АТ до рибіттейхоевої кислоти – одному з компонентів клітинної стінки або проводять реакцію аутоаглютинації. Титрування антитіл здійснюють в динаміці.

Лікування. Визначається особливостями клінічних форм стафілококової інфекції. Загальні принципи лікування ґрунтуються на комплексній терапії, що включає адекватне хірургічне втручання (санация гнійних осередків), раціональну антибіотикотерапію й імунотерапію. Зважаючи на широке розповсюдження антибіотикорезистентних штамів стафілококів, необхідно призначати антибіотики з урахуванням результатів антибіотикограми. При неможливості направленої антибіотикотерапії, до отримання результатів антибіотикограми слід віддати перевагу антибіотикам широкого спектру дії, наприклад, напівсинтетичним пеніцилінам, які стійкі до β -лактамази. Високоєфективні комбіновані препарати, що містять блокатори β -лактамази, наприклад, амоксилав (амоксицилін у комбінації з клавулановою кислотою). Необхідно враховувати метицилінрезистентність виділених стафілококів.

З урахуванням того, що стафілококовою інфекцією страждають переважно імунокомпрометовані особи, таким хворим показана імуностимулююча терапія.

Для специфічного лікування застосовують також антистафілококовий імуноглобулін людини. Діючою речовиною препарату є імуноглобуліни, що містять антитіла, активні до стафілококового альфа-екзотоксину.

Профілактика. Проводиться комплекс заходів, спрямованих на ліквідацію джерела інфекції: виявлення і лікування хворих та носіїв інфекції. Спалахи стафілококових інфекцій можуть швидко розвиватися в опікових відділеннях, відділеннях інтенсивної терапії або відділеннях для новонароджених, тобто в місцях знаходження ослаблених хворих, що постійно одержують антибіотики. Джерелом інфекції служить хворий, виписаний або переведений з іншої лікарні, для якої цей збудник ендемічний. Відповідальні за захворювання штами золотистого стафілокока часто стійкі до метициліну.

Заходи щодо боротьби із спалахами інфекції полягають у швидкому виявленні хворих, які служать її резервуаром. З цією метою проводять бактеріологічне дослідження вмісту ран, виділень із носа і матеріалу з області промежини. Проби сечі для посіву слід забирати за допомогою постійного катетера. Ізоляція хворих, у яких отримані позитивні

результати посівів, і підвищення вимог до персоналу лікарень з дотримання правил асептики і миття рук зменшують можливість розповсюдження інфекції.

Санация верхніх дихальних шляхів у медичного персоналу проводиться за допомогою стафілококового бактеріофага, хлорфіліпту, ектерициду, лізоциму. Місцеве застосування антибіотиків не ефективне. Антибіотики можна призначати для прийому всередину для припинення носійства. Рифампіцин (600 мг/добу протягом 5 днів) з успіхом використовувався окремо або (залежно від чутливості стафілококів) у поєднанні з бактримом, доксицикліном або диклоксациліном з метою попередження розвитку стійкості до рифампіцину.

Специфічна профілактика досягається імунотерапією дорослих за допомогою стафілококової вакцини, яка містить суспензію інактивованої культури стафілококів у 0,9 % розчині натрію хлориду. Крім того, для специфічної профілактики застосовується анатоксин стафілококовий очищений адсорбований – для профілактики стафілококових інфекцій в осіб з підвищеним ризиком захворювання: робітники, які працюють у промисловості та сільському господарстві, діяльність яких пов'язана з ризиком частого травматизму; хворі, яким планується проведення операції; імунізація донорів з метою отримання антистафілококової плазми та антистафілококового імуноглобуліну.

19.1.2. СТРЕПТОКОКИ (РІД *STREPTOCOCCUS*)

Стрептококи входять до родини Streptococcaceae. Ця родина включає сім родів, шість із яких патогенні для людини: *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Aerococcus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus* і *Lactococcus*. Найбільше клінічне значення мають стрептококи й ентерококи, тоді як інші викликають лише спорадичні або окремі випадки захворювання.

Бактерії родини Streptococcaceae викликають гострі і хронічні запальні захворювання різних органів і систем, причому для кожного представника цієї родини характерна типова локалізація процесу.

Уперше виявлені в тканинах людини при бешиховому запаленні і ранових інфекціях – Т. Білльротом (1874), септицеміях і гнійних ураженнях – Л. Пастером (1879) і А. Огстоном (1881); у чистій культурі їх виділили Ф. Феляйзен (1883) та О. Розенбах (1884). *S. pneumoniae* вперше виділив Л. Пастер (1881); етіологічну роль у розвитку пневмоній у людини довели А. Френкель і Вейксельбаум (1884).

Морфологія. Представники роду *Streptococcus* утворюють сферичні або овоїдні клітини розміром 0,5–2 мкм. У препараті розміщуються у вигляді ланцюга різної довжини (звідси назва: грецьк. *streptos* – ланцюг, *kokkos* – зерно, ягода) або у вигляді диплококів. Ці бактерії грампозитивні, спор не утворюють, нерухомі, деякі види мають капсулу, здатні утворювати L-форми (рис. 19.5).

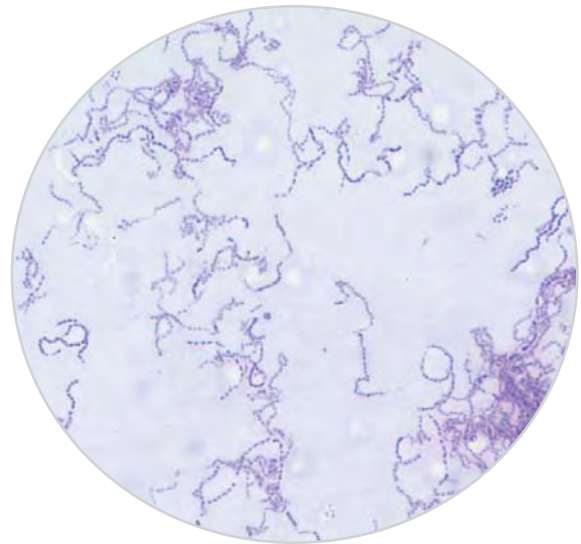


Рис. 19.5. Морфологія клітин роду *Streptococcus*. Фарбування за Грамом

Культуральні властивості. Факультативні анаероби, деякі – мікроаерофіли, віддають перевагу анаеробним умовам. Краще ростуть за наявності 5 % CO₂. Ростуть на середовищах при температурі 25–45 °С, температурний оптимум – 37 °С. Живильні потреби складні, стрептококи більш вибагливі до середовищ культивування, ніж стафілококи. Ростуть на середовищах із додаванням крові, сироватки, асцитичної рідини, вуглеводів.

Ферментативна активність нижча, ніж у стафілококів. Хемоорганотрофи, метаболізм бродильний. Ферментують глюкозу з утворенням молочної кислоти, каталазонегативні. Більшість видів проявляють гемолітичну активність.

Класифікація. Стрептококи належать до піогенних коків, що пов'язано з основним патогенним видом *S. pyogenes*, збудником гнійних, септичних процесів, що викликає не тільки спорадичні, але й групові захворювання. Є два підходи до класифікації стрептококів. По-перше, за їх здатністю

викликати гемоліз еритроцитів при вирощуванні на середовищах, що містять кров. При вирощуванні на агарі з кров'ю барана різні стрептококи здатні утворювати колонії із зоною α - (частковий гемоліз із позеленінням середовища), β - (повний гемоліз) і γ -гемоліз (гемоліз, не видимий неозброєним

оком). Основними збудниками хвороб людини є β -гемолітичні види, велика частина яких належить до серогрупи А. Другий підхід – класифікація за антигенними особливостями. У табл. 19.5 дана характеристика факторів патогенності стрептококів і пневмококів.

Таблиця 19.5. Характеристика основних видів патогенних для людини стрептококів

<i>S. pyogenes</i>	
Серогрупа А, 80 серотипів за антигеном М. Імунітет формується для кожного з 80 серотипів. β -гемоліз	
Неспецифічні захворювання: піогенні інвазії шкіри (стрептодермії), глибоких тканин. Специфічні інфекції: скарлатина, ангіна, гломерулонефрит, ревматизм, бешиха, ендокардит, імпетиго	
<i>Фактори патогенності.</i> <i>Токсини. Ферменти</i> <i>агресії</i>	<i>Функціональна активність</i>
Фімбріальний білок або білок М	Пригнічує фагоцитоз; зв'язує фібриноген, фібрин і продукти його деградації; адсорбує їх на своїй поверхні, маскуючи рецептори для компонентів комплементу і опсонінів. Вірулентні, свіжовиділені від хворих штами, що містять М-АГ, здатні рости і розмножуватися у крові людини, а культури, позбавлені М-АГ, – авірулентні і фагоцитуються у крові людини без додавання антитіл проти М-АГ гомологічного типу
Капсула	Захищає стрептококи від фагоцитозу і полегшує адгезію до епітелію; утворена гіалуроновою кислотою, проявляє мінімальну імуногенну активність, бактерії самостійно руйнують капсулу при інвазії в тканини за рахунок синтезу гіалуронідази
С5а-пептидаза	Фермент розщеплює й інактивує С5а-компонент комплементу, що є потужним хемоатрактантом
Стрептолізин О	Чутливий до кисню; проявляє імуногенні властивості і викликає гемоліз еритроцитів
Стрептолізин S	Резистентний до кисню, не володіє антигенними властивостями і викликає поверхневий гемоліз на кров'яних середовищах. Продуценти стрептолізину S здатні руйнувати фагоцити, що поглинули їх
ДНК-аза 4 типи: А, В, С, D (стрептодорназа)	При стрептококозах людини виявлено високий титр антитіл проти ДНК-ази В; виявлення АТ до стрептодорнази В використовують у діагностиці різних ускладнень, викликаних стрептококами групи А.
Гіалуронідаза I і II типів	АТ до гіалуронідази I типу у високих титрах зустрічаються при стрептококозах людини. Гіалуронідаза полегшує розповсюдження стрептококів по сполучній тканині
Нікотинамідаденін-динуклеотидаза	Володіє кардіотоксичною і лейкотоксичною дією
Стрептокіназа	Продукується більшістю стрептококів групи А і рядом культур груп С і G. Стрептокіназа активує плазміноген, що веде до утворення плазміну і розчинення фібринових волокон. Клінічне застосування знайшла очищена суміш стрептокінази, стрептодорнази та інших протеолітичних ферментів стрептококів (стрептокіназа-стрептодорназа), яка використовується для розсмоктування тромбів, фібринозних і гнійних ексудатів

Продовження таблиці 19.5.

Еритрогенні (пірогенні) токсини	Схожі на токсини стафілококів; поділяються на три типи (А, В і С); проявляють пірогенну активність (за рахунок безпосередньої дії на гіпоталамус), а також ведуть до появи обумовлених імунними механізмами висипань на шкірі. Еритрогенні токсини проявляють суперантигенні властивості, що справляють мітогенний ефект на Т-клітини, а також стимулюють секрецію макрофагами ІЛ-1 і фактора некрозу пухлин, що є медіаторами септичного шоку
Кардіогепатичний токсин	продукують деякі штами стрептококів групи А; токсин викликає ураження міокарда і діафрагми, а також утворення гранульом у печінці
<i>S. pneumoniae</i>	
Немає групового антигену. Диференційовані на 84 серотипи за К-антигеном (капсульний полісахарид). Викликають α-гемоліз	
Пневмонія, гострий синусит, отит, мастоїдит, менінгіт у дітей, кон'юнктивіт, бактеріємія, ендокардит, перикардит, перитоніт, септичний артрит, остеомієліт, гінекологічні інфекції, рідше – інфекції сечового тракту	
<i>Фактори патогенності. Токсини. Ферменти агресії</i>	<i>Функціональна активність</i>
Холестеринзв'язуючий цитолізін – пневмолізін	Ушкоджує альвеолярний епітелій і судинний ендотелій, що призводить до крововиливу і рясної ексудації в альвеолярний простір при пневмонії

Антигенна структура складна. Клітинна стінка складається з трьох шарів: зовнішній шар містить типоспецифічні білкові Т- і М-антигени, а також ряд неспецифічних білкових антигенів, пов'язаних або не пов'язаних з М-АГ; до складу середнього шару входить груповий полісахарид, побудований з N-ацетилглюкозаміну і рамнози; внутрішній шар містить пептидоглікан. Із клітинної стінки через капсулу виходять фібрії, М-АГ, що містять ліпотьохову кислоту. Основним адгезином є ліпотьохова кислота, що покриває поверхневі фібрії. За пропозицією Р. Ленсфілд (1933), стрептококи класифікують за антигенним складом специфічних полісахаридів у клітинній стінці. Виділяють 20 серогруп, що позначаються заголовними латинськими літерами (від А до V). Ряд α- і γ-гемолітичних стрептококів не увійшли до жодної серогрупи. У патології людини основна роль належить стрептококам групи А. За специфічністю білкових АГ – М, Р і Т – стрептококи всередині груп поділяють на серовари. Білок М – типоспецифічний АГ; антитіла до нього забезпечують тривалу несприйнятливості до повторних заражень; проте виділяють понад 80 серотипів цим антигеном, що значно зменшує можливість створення відповідної вакци-

ни для профілактики стрептококозів. Білок М проявляє властивості суперантигену, викликаючи поліклональну активацію лімфоцитів і утворення АТ з низьким афінітетом; подібні властивості відіграють істотну роль у зменшенні толерантності до антигенів власних тканин і розвитку імунопатології.

Стійкість у навколишньому середовищі у стрептококів нижча, ніж у стафілококів. Стрептококи різних груп (на відміну від ентерококів), гинуть при нагріванні до 56 °С протягом 30 хв., при кип'яченні – вмиль; добре витримують висушування, особливо у білковому середовищі, але при цьому швидко втрачають вірулентність. Чутливі до антисептиків і дезінфектантів. Більшість стрептококів чутливі до β-лактамних антибіотиків і макролідів; усі стрептококи групи А високочутливі до антибіотиків ряду пеніциліну і не набувають до них стійкості.

Епідеміологія. Є представниками нормофлори організму людини і тварин. Стрептококи групи А колонізують шкірні покриви і слизові оболонки людини; групи В колонізують носоглотку, ШКТ і піхву. Джерело інфекції – хворі люди або носії, значно рідше – хворі тварини; при пневмококової інфекції – хворі люди і носії. Оскільки стрептококи,

як і всі УПМ, не мають органного тропізму, то для стрептококових інфекцій характерна множинність механізмів, шляхів і чинників передачі, хоча домінує передача повітряно-краплинним шляхом. Сприйнятливість до стрептококів, як і до всіх УПМ, низька у осіб з нормальним імунним статусом і підвищена у імунокомпрометованих осіб. Дуже часто стрептококова інфекція розвивається на тлі вторинних імунodefіцитів, наприклад, після перенесеної ГРВІ.

Патогенез. Стрептококи, як і всі УПМ, викликають опортуністичну інфекцію; патогенез аналогічний патогенезу стафілококових уражень і зумовлений дією численних факторів патогенності мікроба (табл. 19.5).

Клініка. Для стрептококових інфекцій характерне ураження різних органів і тканин організму людини. Клінічні прояви хвороби можуть бути найрізноманітнішими. Вони диктуються не стільки видом мікроба, скільки характером ураженого органа.

Лікування та профілактика. Неспецифічні заходи: виявлення, ізоляція і лікування хворих. Як специфічний засіб використовується бактеріофаг стрептококовий рідкий – стерильний фільтрат фаголізату стрептококових бактерій для лікування і профілактики захворювань стрептококової етіології. Для лікування препарат використовують при виділенні від хворих штамів стрептококів, чутливих до фага.

Лікування бактеріофагом стрептококовим можна проводити у поєднанні з антибіотиками. З профілактичною метою застосовують до 50 мл бактеріофага для зрошування післяопераційної рани.

Системні стрептококові захворювання

Стрептококи групи А можуть викликати захворювання, які розглядають як системні.

Гострий первинний тонзиліт, або ангіна, – це гостре загальне інфекційне захворювання із яскраво вираженими місцевими змінами лімфаденоїдної тканини у вигляді гострого запалення одного чи кількох елементів лімфаденоїдного глоткового кільця, здебільшого піднебінних мигдаликів, та збільшення регіонарних лімфатичних вузлів. Основним збудником ангін є β -гемолітичний стрептокок групи А, частота виявлення якого на слизовій оболонці та в лакунах мигдаликів хворих на ангіну становить 79–98 %. Значне місце в етіологічній структурі гострих тонзилітів посідають зеленаві стрептококи та стафілококова інфекція. Патогенні властивості стрепто- і стафілококів пов'язані з їх

здатністю виділяти деякі ферменти (гіалуронідазу, коагулазу, лецитиназу тощо) та екзотоксини (ентеротоксин, гемолізін, некротоксин, лейкоцитин та ін.). Патологічний процес має системний характер, нерідко виникають ускладнення з боку серця, суглобів, нирок. Ангіна є надзвичайно поширеним захворюванням, у більшості випадків виникає як загострення хронічного тонзиліту. Зазвичай на неї хворіють діти і люди молодого віку. 70–100 % хворих на ангіну мають вік 17–30 років. Гострі первинні тонзиліти за частотою виникнення посідають друге місце після грипу і складають 3–7 % усіх інфекційних захворювань. До важких ускладнень ангіни відносять паратонзиллярний, латерофарингеальний, внутрішньомигдаликовий абсцеси, аденофлегмону шиї, розливу флегмону шиї, тонзиліт-генний медіастиніт, тонзиліт-генний сепсис. Окрім того, перенесена ангіна може бути пусковим механізмом виникнення метатонзиллярних захворювань, таких як ревматизм, поліартрит, гломерулонефрит, тиреотоксикоз та ін.

Ураження мигдаликів пов'язане з дією імунних комплексів “антиген – антитіло” і ланцюгом наступних реакцій, які призводять до підвищення проникності капілярів, ексудації рідкої частини крові, набряку тканини мигдаликів, їх нейтрофільної інфільтрації, гнійного розплавлення фолікулів. Значний розвиток сітки відвідних лімфатичних судин призводить до швидкого виникнення регіонарного лімфаденіту. Загальнотоксична дія пов'язана зі всмоктуванням стрептококових токсинів – стрептолізину-О, стрептокінази та ін.

Для лікування стрептококових ангін призначають антибіотики та інші антибактеріальні препарати. За неефективності першого курсу антибіотикотерапії проводять другий. При ангіні найдоцільніше застосовувати антибіотики пеніцилінового ряду і цефалоспоринові I та II поколінь як стартової антибактеріальної терапії.

Скарлатина

Це захворювання можуть викликати стрептококи групи А, що містять М-антиген. Скарлатинозні стрептококи продукують особливий екзотоксин – еритрогенін, який має, крім токсичних, ще й алергенні властивості. Джерелом інфекції є хворі або бактеріоносії. Основний шлях передачі збудника – повітряно-краплинний. Інкубаційний період при скарлатині, як правило, триває 7 днів. Потім розгортається хвороба, що нагадує ангіну: дуже висока температура, біль у горлі. На другий день

з'являється висипка: дрібні яскраво-червоні цятки. Ніколи не буває висипки навколо рота і носа; цей білий трикутник помітно відразу. Приблизно через тиждень температура знижується до нормальної, і висип починає бліднути. На другий тиждень хвороби з'являється пластинчасте лущення, особливо помітне на долонях і підшвах. Це захворювання може давати ускладнення: як правило, страждають серце та нирки.

Бешихове запалення шкіри, або рожа – загальне гостре інфекційне захворювання з явищами обмеженого запалення шкіри. Хвороба схильна до рецидивів, тобто до повторного виникнення. Збудник захворювання – гемолітичний стрептокок, рідше хворобу викликають стафілококи. Джерелом інфекції є хвора людина або носій стрептокока. Збудник потрапляє у товщу шкіри через потертості, поприлості, садна, подряпини, тріщини, області грибкового ураження і навіть через непомітні порушення її цілісності. Нерідко збудник переноситься самим хворим за наявності у нього іншого стрептококового захворювання. Хвороба виникає тільки при зниженні опірності організму під дією яких-небудь несприятливих чинників. На рожу частіше хворіють жінки і особи літнього віку. Імунітету після рожі не виникає. Навпаки, може розвинути підвищена чутливість до стрептокока.

Бешихове запалення шкіри найчастіше виникає на обличчі, в області країв носових отворів, носогубних складок, на спинці носа, одній чи обох щокках у формі метелика, у кутах рота і зовнішнього слухового проходу, а також на волосистій частині голови.

Можлива поява гнійних ускладнень: абсцесів, флегмон, отитів, тромбофлебиту. При порушенні лімфовідтоку (при повторних захворюваннях) розвивається слоновість, особливо на нижніх кінцівках.

Лікування: призначаються антибактеріальні препарати (антибіотики), найбільш ефективна група пеніциліну (бензилпеніциліну натрієва сіль).

Гострий гломерулонефрит (ГГН) – захворювання клубочків нирки, яке характеризується гостронефритичним синдромом, який розвивається після стрептококової чи іншої інфекції. Основним збудником є β -гемолітичний стрептокок групи А, нефритогенні штами 1, 4, 8, 12, 49 серотипів.

Антибактеріальне лікування проводять за наявності осередка інфекції або гострого інфекційного захворювання з метою усунення вогнища й ерадикації збудника.

Ревматизм (хвороба Сокольського – Буйо) – це системне інфекційно-алергічне захворювання сполучної тканини, що виникає у схильних до нього осіб. Уражує в основному дітей та осіб молодого віку. Найчастіше на ревматизм хворіють діти у віці 6–15 років. Збудником ревматизму вважають β -гемолітичний стрептокок групи А, який справляє прямий токсичний вплив на серцево-судинну систему та викликає алергізацію організму. Антигени стрептокока А кардіотропні, вони призводять до ушкодження тканинних структур серця і виникнення в них алергічного запалення. Продукти розпаду тканин, які при цьому утворюються, самі набувають властивостей антигенів, проти яких утворюються антикардіальні антитіла. Отже, розвиваються аутоалергія і подальше ушкодження тканин серця. Антитіла й імунні комплекси, які циркулюють у крові, ушкоджують мікроциркуляторне русло, ведуть до активізації медіаторів запалення. Провідна роль у патогенезі належить імунним реакціям негайного і уповільненого типу з наступним розвитком імунного запалення. Велике значення має генетична схильність організму.

Для лікування застосовують антибактеріальні препарати. Важливим заходом профілактики ревматизму є запобігання стрептококовому інфікуванню дітей (оздоровлення осіб, що оточують дитину, ліквідація скупченості у школі і занять у дві зміни, поліпшення житлових умов); своєчасне і повне лікування стрептококових захворювань у дітей (ангіна, хронічний тонзиліт, хронічний фарингіт тощо).

Стрептококи груп В, С, G розглядалися раніше як патогени тварин (у тому числі основна причина маститу у корів) і як частина нормальної флори людини. Однак останні роки прояснили патогенний потенціал цих мікроорганізмів. Стрептококи групи В викликають великий спектр захворювань у людини – пневмонію, менінгіт, сепсис у вагітних і новонароджених.

Пневмококи (*S. pneumoniae*) – займають особливе положення в роді *Streptococcus*. Уперше вони були виявлені Л. Пастером у 1881 році. А. Френкель і А. Вейксельбаум у 1884 році довели їх роль в етіології крупозної пневмонії.

Морфологія. Овальні або ланцетоподібні коки діаметром близько 1 мкм; у мазках із клінічного матеріалу розміщуються парами, кожна з яких оточена товстою капсулою; у мазках з чистої культури можуть розміщуватись ланцюжками і бути більш кулястими. При вирощуванні на простих середовищах утворюють тонку капсулу; її розвиток сти-

мулює додавання до середовища крові, сироватки або асцитичної рідини; нерухливі, грампозитивні, спор не утворюють (рис. 19.6).

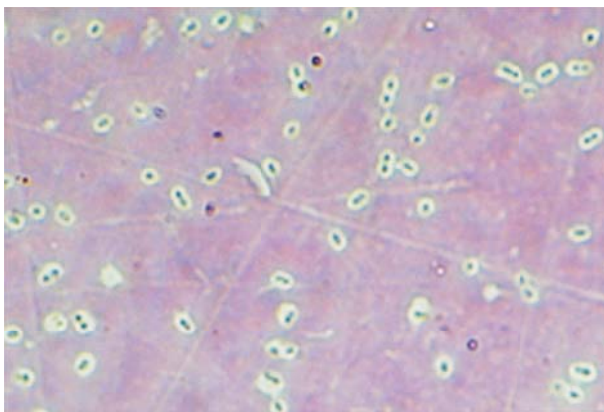


Рис. 19.6. Морфологія клітин роду *S. pneumoniae*. Фарбування за Буррі – Гінсом

Культивування – аероби або факультативні анаероби; капнофіли (5–10 % CO_2). Добре ростуть на кров'яних або сироваткових середовищах, доповнених 0,1 % глюкозою; температурний оптимум – 37 °С; оптимум pH – 7,2–7,6. У рідкому живильному середовищі утворюють рівномірне помутніння. На агарі утворюють ніжні напівпрозорі, чітко окреслені колонії близько 1 мм у діаметрі; іноді можуть бути плоскими з центральним заглибленням; подібно до інших стрептококів, колонії ніколи не зливаються між собою. На кров'яному агарі колонії оточує зона α -гемолізу.

Антигени. Пневмококи мають О-соматичний білковий антиген, спільний для всього виду, і полісахаридні капсульні типоспецифічні антигени. За капсульним полісахаридним антигеном вони поділяються на 84 сероваріанти (патогенними для людей є I, II і III, інші – слабо патогенні).

Фактори патогенності. Основний чинник патогенності пневмококів – капсула, що захищає бактерії від фагоцитозу і впливу антитіл. Штами, що втратили капсулу, авірулентні. Важливе значення має субстанція С – тейхоева кислота клітинної стінки, що містить холін, який специфічно взаємодіє з С-реактивним білком. Наслідком подібного реагування є активація комплементу і вивільнення медіаторів гострої фази запалення.

Імунітет. Постінфекційний імунітет нестійкий і ненапружений, як при всіх опортуністичних інфекціях.

Мікробіологічна діагностика. Матеріал для дослідження – гній, кров, харкотиння, мазки із слизової оболонки носа і зів, ліквор та ін. – визначається клінічною картиною хвороби. Для диференціювання пневмокока від інших стрептококів використовується проба з оптохіном (пригнічує ріст пневмокока). Від стрептокока пневмокок відрізняють також здатність ферментувати інулін і чутливість до жовчі (дезоксихолатна проба).

Лабораторна діагностика пневмококових інфекцій включає бактеріоскопічний, бактеріологічний, серологічний та біологічний методи. Бактеріоскопія мазків малоінформативна, оскільки в них пневмококи можуть розташовуватися поодинокі, парами, тетрадами й іншими способами, і тому їх важко морфологічно відрізнити від інших грампозитивних коків. Для визначення сероваріанта ставлять реакцію аглютинації на склі з типовими сироватками або використовують феномен “набухання капсул” (за наявності гомологічної сироватки капсула пневмококів різко набухає).

Серологічний метод діагностики стрептококової інфекції застосовують головним чином у випадках хронічної інфекції, особливо якщо хворий отримувалася масивну попередню антибіотикотерапію і виділити збудника не вдається. Найчастіше з цією метою визначають наявність у крові стрептококового АГ в РЗК і специфічних стрептококових антитіл до токсинів, зокрема до стрептолізину-О або до стрептодорнази. Антистрептолізин-О визначають в реакції нейтралізації. Серологічні дослідження також дозволяють виявляти носіїв.

При пневмококовій інфекції з метою подальшого виділення чистої культури збудника ставлять біопробу – внутрішньочеревним способом заражають білих мишей матеріалом від хворого. Проте при змішаній інфекції, що викликана асоціацією пневмококів з деякими іншими УПМ, наприклад, клебсієлами, до яких білі миші також високочутливі, виділити чисту культуру біологічним методом не вдається можливим.

Лікування. Аналогічно лікуванню при інших стрептококових інфекціях. Частіше використовують антибіотики – амоксицилін, кларитроміцин, цефуроксин, цефазолін, цефтріаксон, ванкоміцин, рифампіцин та ін.

Профілактика. Для профілактики пневмококових інфекцій розроблена полівалентна вакцина, що включає полісахаридні АГ від 23 різних сероварів. Імунізація показана групам підвищеного ризику і здійснюється дворазово з 5–10-річним інтервалом.

19.1.3. ЕНТЕРОКОКИ (РІД ENTEROCOCCUS)

Морфологія. Ентерококи об'єднані родиною Enterococcaceae, входять у рід *Enterococcus*, який містить 28 видів: *E. faecalis* (типовий вид), *E. avium*, *E. dispar*, *E. faecium* та ін. Морфологічно це овальні бактерії діаметром 0,6–2,0×0,6–2,5 мкм; у мазках із культур, вирощених на рідких середовищах, розміщуються парами або короткими ланцюжками (рис. 19.7). Спор і капсул не утворюють; деякі види обмежено рухомі (мають невеликі джгутики). Раніше мікроби систематизували як стрептококи групи D (деякі також реагу-

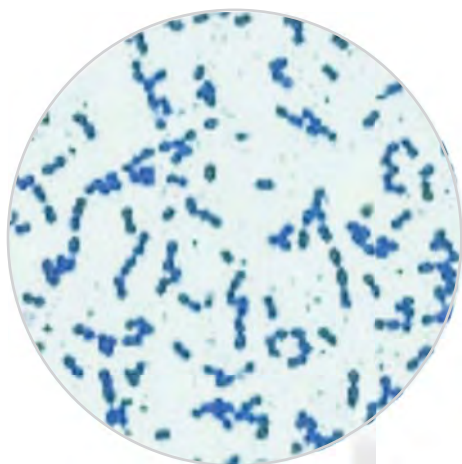


Рис. 19.7. Морфологія *Enterococcus faecalis*. Фарбування за Грамом

Ферментативна активність. Розщеплюють різні вуглеводи з утворенням кислоти (переважно молочної) без газу; каталазонегативні, в окремих випадках відновлюють нітрати. Основні диференціальні ознаки клінічно значущих ентерококів представлені у табл. 19.6.

Антигенна структура аналогічна такій у стрептококів; відносяться до серогрупи D.

Фактори патогенності. Ентерококи належать до УПМ. Факторами патогенності збудника є компоненти клітинної стінки, ферменти агресії і токсини.

Екологічна ніша. Широко представлені у природі, мешкають у кишечнику різних хребтних і людини. Ентерококи входять до складу мікрофлори ротової порожнини, кишечнику і сечостатевої системи дорослих.

ють з антисироватками до групи Q), а з 1984 р. вони виділені в окремий рід. Приводом для цього стало відкриття унікального для всіх стрептококів групового АГ – гліцеринтейхоєвої кислоти, що містить D-аланін і глюкозу.

Культуральні властивості. Факультативні анаероби; хемоорганотрофи. Ентерококи добре ростуть на простих середовищах; на кров'яному агарі можуть давати зони повного α - або β -гемолізу (рис. 19.8). Здатні рости на середовищах, що містять 6,5 % NaCl, а також змінювати забарвлення лакмусового молока або молока з метиленовим синім через 4–6 годин при 37 °С. Ростуть в інтервалі температур 10–45 °С (оптимум – 37 °С).

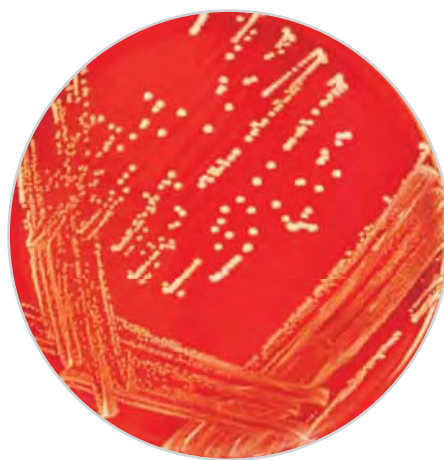


Рис. 19.8. Ріст *E. faecalis* на кров'яному агарі

Резистентність вища, ніж у стрептококів, і наближається до резистентності стафілококів, тому ентерококи використовуються в санітарній мікробіології як санітарно-показові мікроби. Чутливі до дії звичайних антисептиків і дезінфектантів. Володіють природною стійкістю до більшості антибіотиків. Крім того, всі антибіотики, навіть останніх поколінь, діють на ентерококи тільки бактеріостатично.

Епідеміологія і патогенез аналогічні таким стрептококовим інфекцій.

Клініка. Часто викликають ураження сечостатевої системи, особливо у катетеризованих пацієнтів; також викликають 10–20 % усіх випадків бактеріального ендокартиту і 5 % бактеріємії. Ентерококи також викликають харчові отруєння. У патології людини найбільше значення мають *E. faecalis*, *E. faecium* і *E. durans*.

Таблиця 19.6. Характеристика ентерококів

Ознака	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>	<i>E. durans</i>
Рухливість	+	–	+
Ріст при температурі 45 °C	–	+	+
Ріст при температурі 50 °C	+	–	–
Ріст на середовищах, що містять:			
6,5 % NaCl	+	–	+
0,04 % телуриту	–	+	+
молоко з 0,1 % метиленовим синім	+	–	+
Утворення жовтого пігменту	+	+	+
Гемоліз	–	+	+
Гідроліз гіпурату	+	+	+
Утворення кислоти з:			
рамнози	+	–	+
сахарози	–	+	+
арабінози	–	+	+
гліцерину	–	+	+
сорбіту	–	+	+
маніту	+	–	+

Мікробіологічна діагностика. Матеріал для дослідження: гній, кров, сеча тощо – визначається клінічною картиною хвороби. Лабораторна діагностика включає бактеріологічний і серологічний методи. Виділення збудника зазвичай не представляє труднощів. Ентерококи диференціюють із стрептококами.

19.1.4. ГРУПА ГРАМПОЗИТИВНИХ КАТАЛАЗОНЕГАТИВНИХ КОКІВ: аерококи (рід *Aerococcus*), лейконостоки (рід *Leuconostoc*), педіококи (рід *Pedococcus*) і лактококи (рід *Lactococcus*).

Останніми роками спостерігається збільшення частоти важких інфекцій, викликаних грампозитивними каталазонегативними коками, які раніше не враховувалися при виділенні культур збудників. Мі-

кроби родів *Aerococcus*, *Leuconostoc*, *Pedococcus* і *Lactococcus*, які зазвичай мають низьку патогенність, можуть викликати важкі захворювання у імуноскомпрометованих осіб. Зсуви в імунній системі, гомеостатичні порушення в макроорганізмі, а також вплив екології довкілля, що змінюється, ведуть до інфекцій, які викликаються в основному непатогенними мікроорганізмами. До них відносять і грампозитивні коки, що мають слабку каталазну активність або каталазонегативні. Враховуючи, що ці мікроорганізми виділяються з патологічного матеріалу при важких захворюваннях: ендокардит, нефрит, остеомієліт й ін., у практиці виникає необхідність їх чіткої диференціації та ідентифікації. Це ускладнюється постійним поповненням нових родів цієї групи мікроорганізмів.

Рід *Aerococcus*. Мікроорганізми роду мають нерухомі кулясті клітини 1,0–2,0 мкм в діаметрі; у мазках з культур, вирощених на рідких середовищах, мають вигляд тетрад (рис. 19.9).

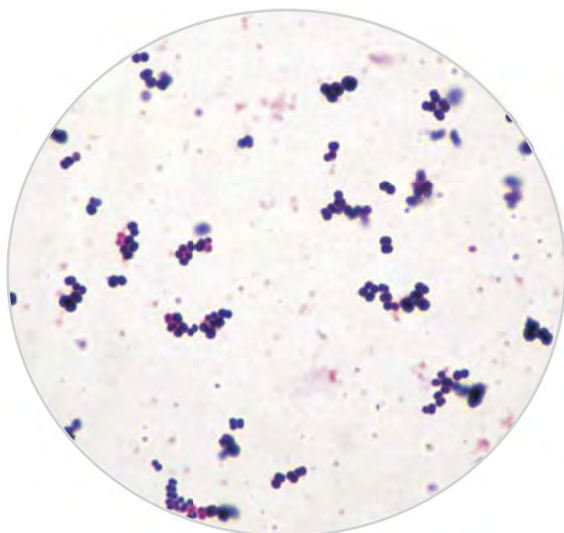


Рис. 19.9. Морфологія клітин роду *Aerococcus*. Фарбування за Грамом

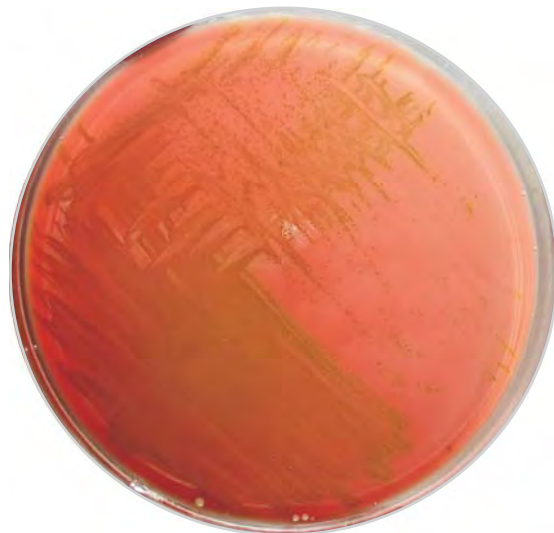


Рис. 19.10. Позеленіння кров'яного агару при рості аерококів

Факультативні анаероби, але краще ростуть у мікроаерофільних умовах. Утворюють H_2O_2 , за рахунок окислення молочної кислоти лактатоксидазою, викликають позеленіння кров'яного агару за рахунок окислення гемоглобіну у вердоглобін (рис. 19.10). Хемоорганотрофи, вуглеводи ферментують з утворенням кислоти. Каталазонегативні або слабопозитивні. Желатин не розріджують, нітрати не відновлюють. Температурний оптимум $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ (також ростуть при $10\text{ }^{\circ}\text{C}$, але не при $45\text{ }^{\circ}\text{C}$). Типовий вид – *A. viridans*. Сапрофіти, поширені у стаціонарах; іноді можуть забруднювати устаткування для інвазивних досліджень. Контамінація медичного інструментарію здатна призводити до ендокардиту та інфекцій сечовивідних шляхів. Принципи виділення аерококів аналогічні таким при індикації стрептококових інфекцій; бактерії утворюють білувато-сірі колонії, сформовані крупними коками, зібраними в тетради або пари. Подібно до ентерококів, здатні рости на середовищах, що містять 6,5 % NaCl, не ростуть при $45\text{ }^{\circ}\text{C}$, чутливі до бацитрацину. Останніми роками виділені нові види аерококів, що викликають захворювання у імуноскомпрометованих осіб: *Aerococcus christensenii*; *Aerococcus sanguinicola*; *Aerococcus urinae*; *Aerococcus urinaehominis*; *A. urinaeequi*.

Із непатогенних аерококів, що належать до виду *A. viridans*, розроблено ефективний пробіотичний препарат – “А-бактерин” для зовнішнього і внутрішнього застосування.

Рід *Leuconostoc* – нерухомі, сферичні, овальні або паличкоподібні (із закругленими кінцями) бактерії; середні розміри – 0,5–0,7 або 0,7–1,2 мкм, не утворюють спор. Факультативні анаероби, хемоорганотрофи, мають потребу в наявності вуглеводів при культивуванні; переважно ферментують моно- і дисахариди з утворенням кислоти і газу. Основні ферментативні продукти: лактат і етанол. Каталазонегативні; аргінін не гідролізують; індол не утворюють; нітрати не відновлюють; гемолітичну активність не проявляють. Ростуть повільно; колонії дрібні, на середовищах із сахарозою утворюють слизисті колонії. Поширені в природі, часто колонізують харчові продукти. Типовий вид – *L. mesenteroides*. До 1985 р. поодинокі випадки свідчили про можливу роль лейконостоків у розвитку харчових токсикоінфекцій, але потім з'явилися численні повідомлення про виділення бактерій з крові новонароджених і хворих з імунodefіцитами, що страждали на бактеріємії, ендокардит, пневмонії, а також із спинномозкової рідини при менінгітах. Колонії лейконостоків сіруватого кольору; на кров'яних середовищах гемолізу не викликають. Відрізняються: здатністю гідролізувати ескулін у присутності жовчних солей, утворювати газ при ферментації глюкози, резистентністю до ванкомицину.

Рід *Pediococcus* представлений кулястими бактеріями 1,0–2,0 мкм у діаметрі; у мазках розташовані тетрадами або парами. Нерухомі, спор не утворюють. Факультативні анаероби, але деякі

види ростуть у мікроаерофільних або анаеробних умовах. Хемоорганотрофи; харчові потреби складні, мають потребу в наявності вуглеводів (моно- і дисахаридів). Глюкозу розщеплюють з утворенням газу до лактату. Цитохромів не мають; каталазо-негативні; нітрати не відновлюють. Температурний оптимум 25–40 °С. Поширені у природі, зазвичай на рослинах і харчових продуктах. Типовий вид – *P. damnosus*. Патогенність мікробів залишається недоведеною, незважаючи на те, що *P. acidilactici* можна виділити з ран і крові пацієнтів з імунodefіцитами. Колонії гладенькі, білувато-сірі, не дають гемолізу на кров'яних середовищах; утворені крупними коками, зібраними в тетради або пари. Бактерії гідролізують ескулін у присутності жовчних солей, не утворюють газу при ферментації глюкози і резистентні до ванкоміцину.

Під *Lactococcus* представлений сферичними або овальними клітинами 0,5–1,2 або 0,6–2,5 мкм; у мазках з бульйонних культур розташовані пари або короткими ланцюжками. Нерухомі; спор не утворюють; капсул не мають. Факультативні анаероби; хемоорганотрофи. Вуглеводи розщеплюють з утворенням переважно молочної кислоти. Харчові потреби складні. Каталазо- і оксидазонегативні; ростуть при 10 °С, але не при 45 °С (оптимум – 30 °С). За антигенною системою Ленсфілд відносяться до групи N. Колонізують рослини і харчові продукти. Типовий вид – *L. lactis*. У даний час патогенність не доведена, є лише повідомлення про виділення з організму людини виду *L. garviae*, який утворює білуваті негемолізуючі колонії, представлені кокобацилярними або нитчастими клітинами.

19.2.

ГРАМНЕГАТИВНІ КОКИ

Нейссерії – грамнегативні коки, що відносяться до родини Neisseriaceae роду Neisseria. Під одержав назву на честь А. Нейссера, який уперше описав у 1879 році збудника гонореї. До роду Neisseria входять 22 види. З них два: *Neisseria meningitidis* (менінгококи), *Neisseria gonorrhoeae* (гонококи) – патогенні для людей. Представники роду мешкають на слизових оболонках людини і ссавців; 7 видів зустрічаються у людини, з них 5 видів є представниками нормофлори носоглотки і верхніх дихальних шляхів (*N. sicca*, *N. flavescens*, *N. perflava*, *N. mucosa* і *N. lactamica*), хоча описані одиничні випадки їх виділення при гнійних менінгітах, отитах, синуситах та інших ГЗЗ у імуноскомпрометованих осіб. Нейссерії містять алергени і можуть бути причиною алергічних захворювань (бронхіальна астма). Найбільше клінічне значення мають менінгококи і гонококи.

19.2.1. МЕНІНГОКОКИ

Менінгокок *Neisseria meningitidis* (диплокок з роду Neisseria) викликає ряд захворювань, до найважливіших з яких відносяться менінгіт і бактеріємія. Захворювання виділене в самостійну нозологічну

форму після відкриття збудника (А. Вейксельбаум, 1887 р.).

Морфологія. У забарвлених мазках менінгококи представлені грамнегативними одиночними коками або диплококами, що повернуті один до одного увігнутою поверхнею. Форма збудника нагадує біб або кавове зерно (рис. 19.11). Спор не утворюють, більшість утворюють капсулу, нерухливі.

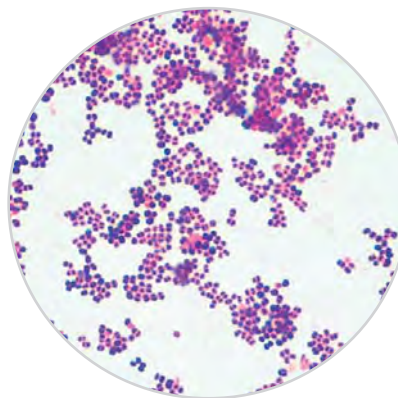


Рис. 19.11. Морфологія *N. Meningitidis*. Фарбування за Грамом

Культивування. Менінгококи вибагливі до поживних середовищ і умов культивування. Вони добре ростуть на щільних або напіврідких середовищах, що містять кров, сироватку або асцитичну рідину, швидко розмножуються при температурі 35–37 °С, в атмосфері з пониженим вмістом кисню і у присутності 5–10 % вуглекислого газу. Менінгококи легко виділяються з біологічних рідин, якщо щойно одержаний матеріал засівають у теплі чашки з шоколадним агаром і інкубують протягом 18–24 год. у сприятливих умовах для росту. Оптимум рН середовища 7,2–7,4. На сироватковому агарі утворює круглі безбарвні ніжні колонії маслянистої консистенції діаметром від 0,5 до 1,5 мм. На кров'яному агарі утворює ніжні округлі колонії злегка сіруватого кольору з блискучою поверхнею. Не дає гемолізу, що відрізняє його колонії від колоній стафілококів, стрептококів і гемофілів. При первинному посіві дуже вимогливий до умов культивування, тому не росте на безсироватковому агарі при 37 °С, на сироватковому агарі при 20 °С і середовищі з 5 % жовчі, що диференціює менінгококи від умовно-патогенних нейссерій.

Біохімічна активність низька. Строгий аероб, капнофіл. Розкладає глюкозу і мальтозу до кислоти, не розріджує желатин, не утворює індол і сірководень, не відновлює нітрати. Ферментація глюкози і мальтози є диференціально-діагностичною ознакою. На відміну від умовно-патогенних нейссерій, не утворює крохмалеподібний полісахарид із сахарози. Ця ознака виявляється на сироватковому агарі з 5 % сахарози за допомогою водного розчину Люголя. Нейссерії відрізняються відносно обмеженими біохімічними властивостями, проте вони мають цитохромоксидазу, відповідальну за позитивний оксидазний тест.

Антигени. Антигенна структура складна. Має загальні для роду нейссерій (білкові і полісахаридні) антигени; спільний для всього виду *Neisseria meningitidis* білковий видовий антиген, групоспецифічний полісахаридний капсульний АГ і типоспецифічні антигени (білки зовнішньої мембрани), які розмежовують серотипи усередині серогруп В і С. За капсульним АГ поділяють на 12 серогруп (А, В, С, Х, Y, Z, W135, Н, І, К, L і 29E). Штами серогрупи А викликають епідемічні спалахи, В, С і Y – спорадичні випадки захворювання. Висока вірулентність представників серогрупи А пов'язана з їх високою інвазивною активністю. На підставі відмінностей типоспецифічних АГ виділяють серотипи, які позначають арабськими цифрами (серотипи виявлені у серогрупах В, С, Y, W135). Серотипування має

велике значення в епідеміології, оскільки підйоми захворюваності на менінгококовий менінгіт, що періодично спостерігаються, пов'язані зі зміною циркулюючих серогруп. Під час епідемій переважають менінгококи груп А і С, які є найбільш патогенними.

Фактори патогенності. Капсула – основний фактор патогенності, що захищає менінгококи від фагоцитозу. Токсичні прояви менінгококової інфекції зумовлені ендотоксином, який за летальною дією на лабораторних тварин можна порівняти з ендотоксинами ентеробактерій. ЛПС менінгококів проявляє токсичну, пірогенну, некротичну і летальну дію. Тяжкість хвороби визначається кількістю ендотоксину в крові хворого. Ендотоксину належить провідна роль в патогенезі уражень судин і крововиливів у внутрішні органи. Найбільш постійна і діагностично значуща ознака менінгококцемії – характерний геморагічний висип на шкірі.

До інших факторів патогенності відносяться: фімбрії, білки поверхневої мембрани, наявність гіалуронідази, нейрамінідази, протеази, фібролізину, гемолізину. Фімбрії є фактором адгезії до слизової оболонки носоглотки й, імовірно, тканин мозкової оболонки. Менінгококи виділяють IgA-протеази, розщеплюючи молекули IgA у шарнірній області, що захищає бактерії від дії секреторних антитіл. Лабораторні тварини мало сприйнятливі до менінгокока. Зараження у черевну порожнину білих мишей і морських свинок викликає їх загибель з явищами інтоксикації. Зараження в алантоїсну порожнину 11–18-денних курячих ембріонів викликає загибель ембріона через 48 годин.

Резистентність. Збудник слабо стійкий до зовнішніх факторів, в оптимальних умовах на щільних і рідких середовищах культура гине через 48–72 год., на напіврідких середовищах зберігається до місяця (рекомендують зберігати у транспортному середовищі, напіврідкому агарі і середовищі з вершками). Найкращий спосіб консервації культури – ліофільне висушування. Поза організмом людини досить швидко гине, а при низькій температурі – швидко втрачає здатність до утворення колоній, що необхідно враховувати при доставці матеріалу в мікробіологічну лабораторію; при висиханні гине. При температурі 10 °С гине через 2 год., температура 55 °С вбиває його через 5 хв., 80 °С – за 1–2 хв., кип'ятіння – вмиль (аналогічний ефект дає ультрафіолетове опромінювання). Чутливий до дії звичайних антисептиків і дезінфектантів. Під дією 1 % розчину фенолу гине протягом 1 хв., аналогічну дію має 0,5–1 % розчин хлораміну, 70 % етанол, 3–5 % розчин карболової кислоти.

Чутливий до більшості антибіотиків, які вживають у клініці, проте останніми роками спостерігається тенденція до зростання кількості резистентних штамів.

Епідеміологія. Джерело інфекції – хворі люди та носії. Екологічною нішею для менінгокока є слизова оболонка носоглотки людини. Розрізняють три групи джерел інфекції: хворі генералізованими формами (близько 1 % від загальної кількості інфікованих осіб), хворі назофарингітом (10–20 % від загальної кількості інфікованих осіб) і здорові носії. Основне значення мають здорові носії, які складають до 80–90 %. Однією з причин є перетворення менінгокока на L-форму під впливом антитіл, комплекменту, антибіотиків. Здорове носійство у дітей 1–2 років зустрічається дуже рідко; з віком кількість носіїв зростає, досягаючи максимуму до 14–19 років. Носійство триває в середньому 2–3 тижні, за наявності хронічних запальних процесів носоглотки може продовжуватися 6 тижнів і більше.

Механізм передачі – аерогенний, шлях – повітряно-краплинний. На відміну від інших респіраторних інфекцій, зараження відбувається при тривалому і тісному контакті. Захворюваність носить сезонний характер, збільшуючись в осінньо-зимовий період.

Патогенез. Вхідними воротами інфекції є носоглотка. Менінгококи проникають в організм людини через слизові оболонки носоглотки. Розмножуючись, вони формують первинне вогнище запалення. По периневральних просторах нюхального нерва процес може поширитися на оболонки мозку. Можливе і гематогенне розповсюдження менінгокока по організму. Важлива роль у патогенезі належить ендотоксину, який бере участь у розвитку токсичного шоку і пригніченні фагоцитарної активності нейтрофілів. Патогенез захворювання включає ураження токсичного і септичного характеру в поєднанні з алергічними реакціями. Переважання того чи іншого компонента проявляється в різних клінічних формах.

Клініка. Менінгококова інфекція клінічно перебігає або в локалізованій формі (менінгококоносійство, гострий назофарингіт), або в генералізованій формі (менінгококцемія, менінгіт, менінгоенцефаліт, ендокардит, артрит, поліартрит, іридоцикліт, пневмонія). Епідемічний цереброспінальний менінгіт починається гостро, після 5–7-денного інкубаційного періоду. Характеризується високою температурою тіла, головним болем, блюванням, судомами, ригідністю м'язів потилиці. Запальний процес може перейти на мозкову тканину – тоді

розвивається менінгоенцефаліт. Без специфічного лікування захворювання характеризується високою летальністю – до 85 %.

Імунітет. Постінфекційний імунітет при генералізованих формах інфекції досить стійкий, повторні випадки захворювання майже не спостерігаються. Імунітет носить гуморальний і групоспецифічний характер. Новонароджені діти володіють природним придбаним від матері пасивним трансплацентарним імунітетом протягом 2–6 місяців. Вивчення рівня АТ у представників різних вікових груп виявило, що діти з 6 місяців до 10 років мають низький рівень АТ. У дітей 10–15 років спостерігаються зростання титру АТ до полісахаридного, білкового і ЛПС АГ. Розвиток імунних реакцій викликають капсульні полісахариди менінгококів груп А і С. Захист забезпечують АТ, що проявляють комплементозалежну бактерицидність. Елімінацію збудника зі слизової оболонки і з тканин здійснюють комплементзв'язуючі IgM та IgG. Для ефективного знищення менінгококів необхідна активація комплекменту, який призводить до лізису бактерій.

Мікробіологічна діагностика. Вибір матеріалу для дослідження обумовлений клінічною формою хвороби. Матеріалом для дослідження є виділення слизової оболонки носоглотки, ліквор, кров, гній з мозкових оболонок, зіскрібки з елементів геморагічного висипу на шкірі й ін. При цереброспінальному менінгіті основним досліджуваним матеріалом є ліквор, який беруть асептично люмбальною пункцією в кількості 2–5 мл у день госпіталізації хворого. Ліквор збирають у стерильну пробірку і відразу ж сіють на поживні середовища або ж негайно, не допускаючи охолодження, відправляють в лабораторію. Оскільки менінгококи дуже нестійкі у зовнішньому середовищі, клінічний матеріал транспортують в утеплених контейнерах при 30–35 °С.

Для мікробіологічної діагностики застосовують бактеріоскопічний, бактеріологічний і серологічний методи.

Бактеріоскопічне дослідження ліквору і крові дозволяє визначити наявність збудника (рис. 19.12). При мікроскопії мазків ліквору в позитивних випадках спостерігають полінуклеарні лейкоцити, еритроцити, нитки фібрину і менінгококи у вигляді типових грамнегативних диплококів бобоподібної форми, оточених капсулою. Результати мікроскопічного дослідження використовуються тільки як попередня, орієнтовна відповідь.

Бактеріологічне дослідження проводять з метою виділення й ідентифікації чистої культури менінгокока. Бактеріологічному дослідженню піддають

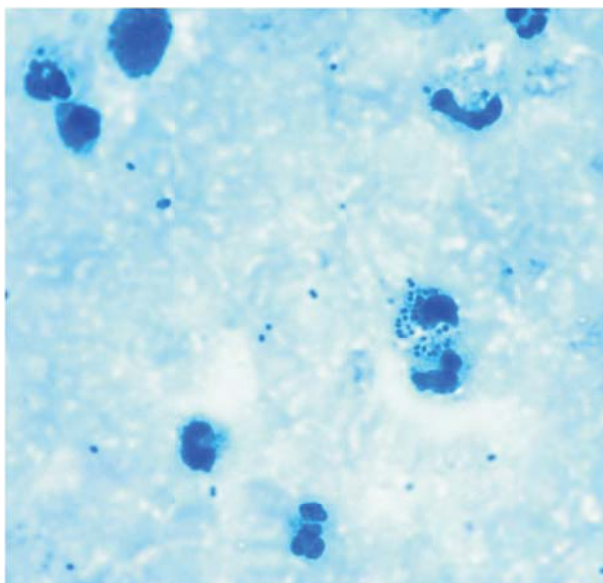


Рис. 19.12. Менінгококи у товстій краплині крові. Фарбування метиленовим синім

носоглотковий слиз, кров і ліквор. Посів матеріалу для отримання чистої культури проводять на щільні або напіврідкі поживні середовища, які містять сироватку, кров або асцитичну рідину. Культури інкубують протягом 18–24 годин при 37 °C з підвищеним змістом (8–10 %) CO₂. Ідентифікацію виділеної культури проводять на підставі наступних властивостей: оксидазопозитивні колонії, які, можливо, належать до роду *Neisseria*; наявність у культурі *Neisseria meningitidis* підтверджують утворенням оцтової кислоти при ферментації глюкози і мальтози (але не лактози, сахарози і фруктози); належність до серогрупи визначають в реакції аглютинації.

Серологічний метод використовують для виявлення розчинних бактеріальних АГ в лікворі та інших видах досліджуваного матеріалу або АТ в сироватці крові. Для виявлення АГ застосовують ІФА, РІА, імуноелектрофорез, реакцію коагуляції.

Є тести для визначення менінгококових капсульних полісахаридних антигенів у лікворі, сироватці крові і сечі. За допомогою таких тестів можна визначати серогрупи А, В, С, Y і W135. Останнім часом використовують молекулярно-генетичне дослідження в ЛПР для виявлення менінгокової ДНК в лікворі.

Лікування здійснюється антибіотиками. Найбільш ефективними є бензилпеніцилін і його на-

півсинтетичні аналоги (ампіцилін, оксацилін). Оптимальне призначення антибіотиків у поєднанні з діуретиками. При непереносимості пеніцилінів призначають левоміцетин або рифампіцин.

Профілактика. Проводиться комплекс заходів, направлених на ліквідацію джерела інфекції. Необхідно виявляти, ізолювати і лікувати носіїв. Проводиться бактеріологічне обстеження в оточенні хворого з метою виявлення здорових носіїв менінгокока. Виявлені носії сануються антибіотиками.

У вогнищі інфекції проводять специфічну активну і пасивну профілактику. Для створення пасивного імунітету дітям дошкільного віку вводять однократно імуноглобулін у дозі 1,5–3,0 мл не пізніше 7-го дня після реєстрації першого випадку захворювання. Профілактичний ефект імуноглобуліну зберігається протягом кількох місяців після введення. Для активної імунізації використовують вакцини з очищених капсульних полісахаридів менінгококів серогруп А і С, вакцину “Менінго А+С”.

19.2.2. ГОНОКОКИ

Гонококова інфекція – це гостре або хронічне інфекційне захворювання людини, викликається *Neisseria gonorrhoeae*, яке передається переважно статевим шляхом і характеризується гнійним запаленням слизової оболонки сечостатевих шляхів (гонорея), кон'юнктиви очей (бленорея), інших органів, інтоксикацією. Збудник гонореї був відкритий А. Нейссером у гонорейному ексудаті у 1879 р.

Морфологія. Нерухомі аспорогенні грамнегативні диплококи (середній розмір клітини 1,0–1,25 або 0,7–0,8 мкм), що утворюють капсулу. Клітини гонокока мають трохи здовжену форму, яка нагадує форму бобу або кавового зерна. Поліморфні – зустрічаються дрібніші або крупніші клітини, а також паличкоподібні форми. Добре забарвлюються аніліновими барвниками (метиленовим синім, діамантовим зеленим і ін.), цитопlasма має осмієфільні включення. У гнійному ексудаті при гонорей розташовані переважно у цитоплазмі нейтрофілів – явище незавершеного фагоцитозу (рис. 19.13). Під дією пеніциліну утворюють L-форми; під впливом хіміопрепаратів швидко змінюють тинкторіальні властивості і можуть бути грампозитивними.

Культивування. Гонококи вибагливі до поживних середовищ, для культивування вимагають свіжовиготовлених вологих поживних середовищ із додаванням нативних білків крові, сироватки або асцитичної рідини. Використовують також

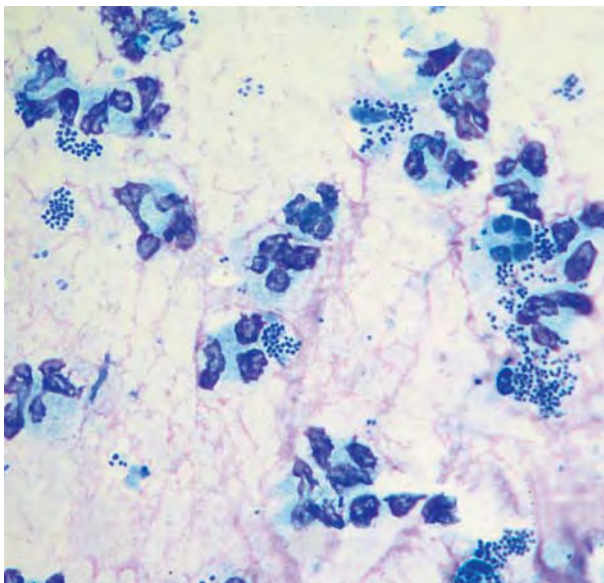


Рис. 19.13. *N. gonorrhoeae*. Мазок із гною. Фарбування метиленовим синім

безасцитні середовища (наприклад, середовище КДС-1 з гідролізатом казеїну, дріжджовим автолізатом і нативною сироваткою). Оптимум рН 7,2–7,4, температури – 37 °С. Не викликають гемолізу на середовищах, що містять кров. Гонококи, що містяться у клітинній стінці протеїн II, через 24 години росту на щільних поживних середовищах утворюють злегка мутні безбарвні колонії; гонококи, що не містять протеїну II, утворюють круглі прозорі колонії у вигляді крапель роси (1–3 мм у діаметрі) з рівними краями. На рідких поживних середовищах ростуть дифузно і утворюють поверхневу плівку, яка через кілька днів осідає на дно. Аероби, хемоорганотрофи.

Ферментативна активність низька. Розщеплюють тільки глюкозу з утворенням кислоти, продукують каталазу і цитохромоксидазу. Відсутня протеолітична активність.

Антигенна структура складна. Містять соматичний і капсульний антигени. ЛПС проявляє сильні імуногенні властивості. Основний пул антитіл, що синтезуються в організмі, складають Ig до ЛПС, які мають бактерицидну дію. Основне антигенне навантаження несуть пілі і білки поверхневої мембрани. Поверхнева мембрана містить протеїни I, II і III класів, які проявляють сильні імуногенні властивості; на підставі їх антигенного складу виділяють 16 серотипів. Варіабельність протеїнів ге-

нетично детермінована у кількох генах, що визначає високу частоту антигенних варіантів. Експресія деяких АГ гонокока відбувається під впливом умов навколишнього середовища.

Фактори патогенності: капсула, пілі, ендотоксин, білки поверхневої мембрани, протеази. Всі свіжовиділені культури мають капсулу, яка має антифагоцитарну дію (перешкоджає прямому контакту мікробіцидних субстанцій з клітинною стінкою, маскує її антигенні детермінанти). АТ-опсоніни до АГ капсули стимулюють фагоцитоз гонококів. Капсула складається з високомолекулярних поверхневих поліфосфатів. Пілі забезпечують адгезію до епітелію. Генетично опосередкована варіабельність будови пілів забезпечує прикріплення і виживання гонококів на клітинах епітелію при зміні хазяїна і дії АТ. У авірулентних штамів пілі відсутні. Клітинна стінка містить ендотоксин. Поверхнева мембрана містить білки трьох класів. Поверхневий білок I класу обумовлює стійкість до бактерицидних факторів слизових оболонок, а також інвазивні властивості бактерій та їх здатність викликати системні інфекції. Поверхневий білок II-го класу утворює окрему білкову фракцію, так звані протеїни мутності, або *Ора*-протеїни (від англ. *opacity* – мутність). Їх вважають первинними факторами вірулентності гонококів, вони зумовлюють прикріплення до епітелію, а також інгібують фагоцитарні реакції. Гонококи синтезують IgAj-протеазу, що діє позаклітинно і руйнує молекулу IgA у шарнірній області.

Резистентність. Гонококи малостійкі у навколишньому середовищі, на що слід вважати при взятті і транспортуванні досліджуваного клінічного матеріалу. Чутливі до дії антисептиків і дезінфектантів. Високочутливі до пеніцилінів, тетрацикліну, стрептоміцину. Здатність до синтезу β-лактамаз обумовлена R-плазмідною, але серед виділених у клініці штамів число продуцентів β-лактамаз невелике.

Епідеміологія. Нині гонорею відносять до найпоширеніших інфекційних захворювань, що передаються статевим шляхом. Джерело інфекції – хвора людина, особливо з хронічною формою гонореї, яка перебігає без симптомів. Екологічною нішею є слизові оболонки сечостатевих шляхів людини. Механізм передачі – контактний, шлях статевий, у край рідко – побутовий (наприклад, хвора гонореєю мати може заразити маленьку доньку при спільному користуванні мочалкою, унітазом і ін.). Сприйнятливості до гонококів дуже висока.

Патогенез. Вхідними воротами для збудника служить циліндричний епітелій уретри, шийки матки, кон'юнктиви і прямої кишки. Взаємодія гонококів з епітеліальними клітинами опосередкована війками, які взаємодіють з рецепторами епітеліальних клітин, що має вирішальне значення у розвитку інфекції. Гонококи прикріплюються до епітелію, мішенню для їх цитотоксичної дії служать поверхневі структури клітин. Вони викликають загибель клітин, що порушує процес самоочищення слизових оболонок. Мікрворсинки клітин, діючи як псевдоподії, захоплюють бактерії, які потрапляють всередину цих "непрофесійних" фагоцитів. Подібне явище відоме як ендоцитоз, опосередкований патогенним мікробом. У цитоплазмі клітин фагосоми зливаються в гігантські вакуолі, де гонококи розмножуються, залишаючись недоступними для дії АТ, фагоцитів і антибіотиків. Вакуолі зливаються з базальною мембраною, і бактерії потрапляють у прилеглу сполучну тканину, де викликають місцеве запалення, або проникають у кровотік з можливим подальшим розповсюдженням. *Neisseria gonorrhoeae* розмножуються усередині нейтрофілів за рахунок порушення регуляції утворення каталази і зниження активності ендоперексидів у фаголізосомах. Гематогенне розповсюдження інфекції відзначають у 1 % хворих.

Клініка. Гонококова інфекція проявляється у вигляді гнійного запалення слизової оболонки сечостатевого шляху (гонорея), кон'юнктиви очей (бленорея), інших органів. Інкубаційний період 2–4 доби. Захворювання характеризується різкою при сечовипусканні, виділенням гною з уретри; має тенденцію до переходу в хронічну безсимптомну форму. Нелікована гонорея – одна з основних причин безплідності як у чоловіків, так і у жінок. Нелікована бленорея веде до сліпоты. Дисемінація збудника може призвести до пельвіоперитоніту, менингіту, артритів, ендокардиту і септицемії. Захворювання у жінок часто перебігає без симптомів, тому лікування своєчасно не проводиться, що робить жінок основним резервуаром інфекції. У чоловіків безсимптомний перебіг гонореї спостерігають рідко.

Імунітет – нестерильний, практично відсутній після перенесеного захворювання, тому часто реєструються повторні захворювання.

Мікробіологічна діагностика. Матеріалом для дослідження служить гнійне виділення з уретри, піхви і шийки матки, з прямої кишки і глотки. *Neisseria gonorrhoeae* часто знаходять при без-

симптомному перебігу хвороби у виділеннях з прямої кишки у жінок і чоловіків-гомосексуалістів, із кон'юнктиви очей (при бленореї), а також у крові. У чоловіків-гомосексуалістів матеріал необхідно забирати також із ротової порожнини, глотки і прямої кишки. Результати мікробіологічного дослідження залежать від дотримання правил забору матеріалу з передньої уретри і простати. За 2–3 доби перед взяттям матеріалу необхідно припинити застосування дезінфікуючих та антибактеріальних препаратів, утримуватися від сечовипускання протягом 4–6 годин і провести туалет навколишніх шкірних покривів. Для діагностики застосовують бактеріоскопічний, бактеріологічний і серологічний методи.

Бактеріоскопічне дослідження є основним методом діагностики гострої гонореї і бленореї. Готують два мазки, один з яких фарбують за Грамом, а другий – метиленовим синім, і мікроскопують. Забарвлення за Грамом дозволяє диференціювати гонококи і грампозитивні бактерії. У зв'язку з тим, що у досліджуваному матеріалі можуть знаходитись і інші грамнегативні бактерії, морфологічно схожі з гонококами, застосовують прямий і непрямий варіанти РІФ.

Бактеріологічне дослідження проводять у тих випадках, коли гонококи у мазках не знаходять, частіше при атиповій хронічній і латентній формах інфекції. Через низьку стійкість гонококів у навколишньому середовищі посів проводять на чашки з сироватковим або асцитичним агаром безпосередньо після взяття матеріалу. Додавання до середовища ристоміцину і поліміксину М (10 ОД/мл) значно підвищує процент позитивних висівів. Перед посівом поживне середовище нагрівають у термостаті, чашки з посівами інкубують в ексікаторі в атмосфері 10 % CO₂. Виділення й ідентифікацію збудника проводять за стандартною схемою.

Серологічний метод використовують при хронічній гонореї, за відсутності у хворого виділень. Проводять РЗК за Борде – Жангу, яка буває позитивною з 3–4-го тижня хвороби; при гострих випадках реакція позитивна у 35 % хворих, при хронічних – у 65 %. Як АГ для РЗК застосовують гоновакцину або АГ з убитих гонококів.

Для визначення *N. gonorrhoeae* раніше використовували також методи ІФА, але цьому дослідженню заважають перехресні реакції із сапрофітними бактеріями (наприклад, іншими нейссеріями, моракселями, бактероїдами, пептострептококами тощо). У даний час культуральний та імунологіч-

ні методи в основному витіснені молекулярними тестами: спочатку молекулярними зондами (тест-системи “Gen-Probe PACE2” и “Digene”), а недавно – ампліфікаційними методами (тест-системи “LCx” компанії Abbott, “AMPLICOR” компанії Roche и “BDProbeTec” компанії Becton Dickenson). Ампліфікаційні тести мають щонайвищу чутливість, але при дослідженні необхідно дотримуватись деяких застережень: звільняти досліджуваний матеріал від інгібіторів ПЛР (особливо сечу), запобігати перекресній контамінації досліджуваних проб.

Лікування залежить від форми захворювання (гостра чи хронічна). При гострій і підгострій гонорей звичайно застосовують препарати пеніциліну. Інші антибіотики, як правило, застосовують при непереносимості до пеніциліну. При хронічній ускладненій гонорей лікування зводиться до специфічної або неспецифічної імунотерапії та місцевого лікування. Після курсу такої терапії в умовах стаціонару проводять лікування антибіотиками, причому курсова доза препаратів удвічі вища, ніж при лікуванні гострої гонорей. Імунотерапія, яка може бути специфічною (гоновакцина) або неспецифічною (пірогенал і т.п.), сприяє швидкому і повному розсмоктуванню запальних інфільтратів. Вилікува-

ним хворого слід вважати тоді, коли після тривалого спостереження не вдається знайти гонококи в організмі.

Профілактика. Проводиться комплекс заходів, направлених на ліквідацію джерела інфекції: хворих необхідно виявляти і лікувати. Особливу увагу слід приділяти активному виявленню хворих гонореєю серед пацієнтів урологічних клінік; в обов'язковому порядку обстежувати всіх членів сім'ї хворого на гонорею, обстеження декретованих груп населення (працівники дитячих дошкільних установ і громадського харчування) перед зарахуванням на роботу і в подальшому через кожні три місяці. Виявлені хворі підлягають лікуванню з подальшим контролем на вилікування.

Велике значення має санітарно-освітня робота, спрямована на пропаганду здорового способу життя, виключення випадкових статевих зв'язків. Запобіжні заходи включають використання презервативів, обробку зовнішніх статевих органів антисептиками відразу ж після випадкових статевих контактів. Для профілактики бленорей новонародженим відразу ж після народження в очі капають нітрат срібла. У табл. 19.7 наведені основні властивості нейссерій.

Таблиця 19.7. Властивості основних видів нейссерій

Neisseria gonorrhoeae

Епідеміологія	1. Захворювання тільки у людей (немає імунітету до повторних заражень) 2. Передається статевим шляхом
Морфологія. Метаболізм.	1. Бобоподібні коки, розташовані увігнутостями один до одного, формуючи пари 2. Грамнегативні диплококи 3. Факультативні анаероби 4. Ростуть краще в атмосфері 5–10 % CO ₂ 5. Ферментують глюкозу і не ферментують мальтозу
Вірулентність	1. Пілі: а) адгезія до епітеліальних клітин б) антигенне розмаїття в) тісне прикріплення до клітин хазяїна, яке перешкоджає фагоцитозу 2. IgA-протеаза 3. Поверхневий білок 1-го класу – стійкість до бактерицидних факторів слизових оболонок, інвазивні властивості Поверхневий білок II-го класу – протеїн мутності (<i>opacity protein</i>), перешкоджає фагоцитозу
Токсин	1. Ендотоксин – ліпополісахарид (LPS) 2. Немає екзотоксинів

Продовження таблиці 19.7

Діагностика	1. Забарвлення за Грамом виявляє бобоподібні диплококи, розташовані усередині фагоцитів 2. Культуральний метод: а) посів на шоколадний агар б) селективне середовище, усуваючи ріст сторонніх бактерій, містить ванкоміцин, колістин, ністатин
Імунітет	Імунітет до подальших заражень не формується
Neisseria meningitidis	
Епідеміологія	1. Мешкають у носоглотці людини. Облігатний паразит. Імунітет до окремих штамів 2. Розповсюджується повітряно-краплинним шляхом
Морфологія. Метаболізм.	1. Бобоподібні коки, орієнтовані увігнутостями один до одного, формуючи пари 2. Грамнегативні диплококи 3. Факультативні анаероби 4. Ростуть краще в атмосфері 5–10 %CO ₂ . 5. Ферментують мальтозу, і глюкозу
Вірулентність	1. Капсула а) 12 серотипів б) серотипи А, В і С викликають епідемічний менінгіт (звичайно тип В) в) ІgА-протеаза г) можуть видаляти залізо з молекули трансферину д) пілі обумовлюють адгезію
Токсин	1. Ендотоксин – ліпополісахарид (LPS) 2. Немає екзотоксинів
Діагностика	1. Забарвлення за Грамом 2. Культуральний метод: а) посів зразків на шоколадний агар б) селективне середовище, що затримує ріст сторонніх бактерій, містить ванкоміцин, колістин, ністатин
Імунітет	Діти від 6 місяців до 2-х років дуже чутливі до менінгококів, що пов'язано з кількістю протективних ІgG

19.2.3. АНАЕРОБНІ ГРАМНЕГАТИВНІ КОКИ – ВЕЙЛОНЕЛИ (РІД VEILLONELLA)

Найбільше значення в патології людини серед цієї групи бактерій мають грамнегативні анаеробні коки роду *Veillonella*. Вони об'єднані в родину *Acidaminococcaceae*. Рід включає 7 видів. Типовий вид – *Veillonella parvula*. Три види (*V. atypica*, *V. dispar* і *V. parvula*) мешкають у порожнині рота, кишечника і дихальних шляхах людини. Найчастіше виявляються у кишковому біоценозі нормомікрофлори.

Морфологія. Нерухливі грамнегативні коки діаметром 0,3–0,5 мкм. У мазках розташовуються парами, скупченнями або короткими ланцюжками.

Культуральні властивості. Оптимальна температура росту 30–37 °С, оптимум рН 6,5–8,0. На молочному агарі утворюють зірчасті блискучі колонії діаметром 1–3 мм.

Біохімічна активність. Каталазонегативні, але деякі види продукують порфірини з каталазною активністю. Метаболізм – ферментативного типу, розщеплюють піруват, лактат, малат, фумарат, оксалоацетат. Не гідролізують желатин, не згортають молоко, не утворюють індол, відновлюють нітрати у нітрити. При ферментації лактату утворюють ацетат, пропіонат, CO₂ і H₂.

Антигенна структура вивчена недостатньо; антигенними властивостями володіє ЛПС клітинної стінки.

Фактори патогенності вивчені недостатньо. Можливо, патогенність обумовлена наявністю ендотоксину. Самостійно не викликають розвитку патологічних процесів. Входять до складу патогенних асоціацій мікроорганізмів і можуть викликати повторні інфекції (абсцеси м'яких тканин, ранові інфекції і септичні стани).

Резистентність. При потраплянні у зовнішнє середовище миттєво гинуть. Чутливі до метронідазолу і кліндаміцину. Чутливі до дії звичайних антисептиків і дезінфектантів.

Інфекції, що викликаються анаеробними грам-негативними коками, носять ендогенний характер. Як правило, вони не здатні викликати моноінфекції; часто їх виділяють у складі асоціацій при різних гнійно-запальних опортуністичних інфекціях.

Лабораторна діагностика включає мікроскопію клінічного матеріалу (гнійне виділення, кров, аспірати рідин суглобів і кісток) та ізоляцію збудника з використанням анаеробної бактеріологічної техніки. Для експрес-діагностики використовують ГЖХ.

19.3.

АНАЕРОБНІ ГРАМПОЗИТИВНІ КОКИ

Анаеробні грампозитивні коки є умовно-патогенними мікробами, які найчастіше представлені як нормальні мешканці слизової порожнини рота, кишечника, сечостатевої шляхів. Найбільше значення мають представники двох родин: *Peptococcaceae* і *Peptostreptococcaceae* і, відповідно, двох родів: *Peptococcus* (єдиний вид *P. niger*) і *Peptostreptococcus* (*P. asaccharolyticus*, *P. prevotii*, *P. anaerobius*, *P. micros*). Викликають гнійно-запальні захворювання різної локалізації в асоціації з іншими мікробами. Анаеробні грампозитивні коки родів *Ruminococcus*, *Coprococcus*, *Gemella*, *Sarcina* клінічного значення не мають.

Морфологія. У мазках, забарвлених за Грамом, дуже нагадують стафілококи. Рід *Peptostreptococcus* утворюють нерухливі сферичні клітини і кокобацили діаметром 0,3–1,2 мкм. У мазках розташовуються парами, тетрадами, скупченнями або короткими ланцюжками. Клітини *Peptostreptococcus anaerobius* частіше представлені як кокобацили, що утворюють короткі ланцюжки, а *Peptostreptococcus tetradius* – тетради. *Peptostreptococcus magnus* представлений крупними (більше 0,7 мкм) клітинами, розташованими поодинокі або безформними масами; клітини *Peptostreptococcus micros* – дрібні і утворюють короткі ланцюжки. Типові види – *Peptococcus niger* і *Peptostreptococcus anaerobius*.

Культивування. Пептококи і пептострептококи – облигатні анаероби, капнофіли, при рості утворюють велику кількість молочної кислоти. Іноді ростуть у мікроаерофільних умовах (5–10 % CO₂), утворюючи велику кількість молочної кис-

лоти. Хемоорганотрофи; для росту потребують збагачених поживних середовищ. На кров'яному агарі колонії пептококів і пептострептококів дрібні, опуклі, блискучі, прозорі або мутні, утворюються через 48 годин анаеробного культивування. Деякі штами пептококів на агарі формують чорні колонії. Температурний оптимум росту – 37 °С. Колонії *Peptostreptococcus anaerobius* дещо крупніші, мутні, мають характерний солодкуватий запах; чутливі до анетолсульфонату натрію, що використовується для їх диференціації за допомогою дисків.

Біохімічна активність. Не ферментують вуглеводи, енергію одержують розкладанням пептону, каталазонегативні, індол не утворюють, не відновлюють нітрати. Деякі види пептострептококів виділяють індол і відновлюють нітрати у нітрити.

Антигенна структура вивчена недостатньо. Антигенними властивостями володіють пептидоглікан і тейхоеві кислоти клітинної стінки.

Фактори патогенності вивчені недостатньо; можливо, патогенність обумовлена наявністю капсули, продукцією гіалуронідази і колагенази.

Екологічна ніша. Пептококи і пептострептококи колонізують слизову оболонку порожнини рота, верхніх дихальних шляхів, піхви і товстої кишки.

Резистентність. При попаданні у зовнішнє середовище миттєво гинуть.

Чутливість до антибіотиків. Пептококи і пептострептококи чутливі до пеніциліну; більше 70 % ізолятів пептострептококів чутливі до метронідазолу. Препарати вибору: кліндаміцин, левоміцетин та іміпенем. Чутливі до дії антисептиків і дезінфектантів.

Ця група грамнегативних бактерій включає родини Enterobacteriaceae, Vibrionaceae, Pasteurellaceae, кілька родів факультативно-анаеробних паличок.

19.4.1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЕНТЕРОБАКТЕРІЙ (РОДИНА ENTEROBACTERIACEAE), ЇХ ЕВОЛЮЦІЯ

Ентеробактерії (родина Enterobacteriaceae). До родини кишкових бактерій належать мікроорганізми, які в основному знаходяться в кишечнику людей та окремих видів тварин. Родина включає 35 родів. В організмі людини ентеробактерії входять до складу мікробних біоценозів тонкої, товстої кишки. Серед ентеробактерій є патогенні, умовно-патогенні, сапрофітні види. Умовно-патогенні бактерії родів *Escherichia* (*E. coli*), *Salmonella*, *Shigella*, *Klebsiella* (*K. pneumoniae*), *Enterobacter*, *Proteus* (*P. vulgaris*), *Yersinia* (*Y. enterocolitica*, *Y. pseudotuberculosis*) викликають при імунodefіциті інфекційний ендокардит. Як правило, їх знаходять в асоціаціях з іншими бактеріями (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, гриби). Вважають, що родоначальником ентеробактерій є кишкова паличка, від якої в процесі еволюції виникли інші представники цієї родини.

Мікроорганізми є невеликими паличками, грамнегативні, добре забарвлюються аніліновими барвниками. Рухаються завдяки наявності джгутиків, мають капсулу або мікрокапсулу, спор не утворюють. У ешерихій, сальмонел, шигел, клебсіел є фімбрії, завдяки яким відбувається їх адгезія на епітеліальних клітинах слизової оболонки кишечника. Всі ентеробактерії є факультативними анаеробами, добре ростуть на середовищах з м'ясним екстрактом. Мають добре виражену ферментативну активність, що пов'язана з утворенням сахаролітичних, протеолітичних ферментів.

Основними ознаками, що відносять ентеробактерії до одного з п'яти перерахованих родів, є: характер продукту, що утворюється при зброджуванні глюкози (кислота, бутандіол, їх суміші); реакція з метиловим червоним; утворення ацетилметилкарбінолу (позитивна реакція Фогеса – Проскауера); відновлення нітратів; утворення уреазі. Головними біохімічними ознаками, що служать для визначен-

ня виду ентеробактерій, є їх здатність ферментувати різні вуглеводи до утворення кислоти або газу, утворення індолу, сірководню, декарбоксилаз амінокислот (лізину, орнітину), утилізація цитрату (табл. 19.8).

Антигенна будова є істотним критерієм, на якому ґрунтується класифікація та ідентифікація ентеробактерій. Розрізняють три основні типи антигенів: О – соматичний антиген, Н – джгутиковий антиген, К – капсульний антигени. О-антиген є складовою частиною ліпополісахариду зовнішнього шару клітинної стінки. Специфічність О-антигену визначається гексозами і аміноцукрами, зв'язаними з ліпополісахаридами клітинної стінки. Н-антиген міститься в джгутиках клітини і складається з білка флагеліну.

Капсульні К-антигени містяться у клітинній стінці, але у більш поверхневому шарі. Вони маскують О-антигени. У зв'язку з цим для визначення О-антигену необхідне кип'ятіння або автоклавування культури. К-антигени за хімічними властивостями належать до кислих полісахаридів. Усі ці антигени характеризуються імунохімічною специфічністю, що дозволяє диференціювати роди, види, виділяти серогрупи, серовари. Антигенну будову ентеробактерій вивчають в реакціях аглютинації, непрямій (пасивної) гемаглютинації, преципітації з відповідними діагностичними сироватками.

Патогенна дія ентеробактерій обумовлена білками клітинної мембрани, капсульним полісахаридом, ворсинками, токсинами. Вірулентність ентеробактерій визначається підвищеною адгезією, позитивним хемотаксисом між поверхневими структурами мікроба і рецепторами епітелію. Крім того, адгезивна здатність визначається наявністю ворсинок, структурою ліпополісахаридів. Токсичність ентеробактерій обумовлена ендотоксином, екзотоксинами (ентеротоксинами, цитотоксинами).

19.4.2. ЕШЕРИХІЇ (РІД *ESCHERICHIA*)

Теодор Ешеріх у 1885 р. вперше описав кишкову паличку, ізолювану з калу новонароджених дітей, дав їй назву *Bacterium coli commune*. Пізніше цей мікроорганізм отримав назву *E. coli*. Довгий час

Таблиця 19.8. Диференціально-діагностичні ознаки ентеробактерій

Ознака	<i>Escherichia</i>	<i>Shigella</i>	<i>Salmonella</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Proteus</i>	<i>Yersinia</i>
Рухливість	+	–	+	–	+	±
Індолоутворення	+	±	–	–	+	–
Наявність галактозидази	+	±	±	+	–	+
Реакція Фогеса – Проскауера	–	–	–	–	–	–
Утилізація цитратів	–	–	+	+	±	–
Утворення H ₂ S	–	–	+	–	±	–
Розкладання сечовини	–	–	–	+	+	+
Декарбоксилювання лізину	±	–	+	+	–	–
Дезамінування фенілаланіну	–		–	–	+	–
Ферментація з утворенням газу:						
глюкози	+	–	+	+	+	+
лактози	+	–	–	+	–	–
сахарози	±	–	–	+	±	–
маніту	+	±	+	+	–	+

E. coli вважали коменсалом товстої кишки, доки у 1935 р. було показано, що вона може бути причиною діареї у дітей.

Морфологія. *E. coli* є прямими паличками з закругленими кінцями, розміром 0,4–0,6×2,0–6,0 мкм, негативно фарбуються за Грамом, рухливі за рахунок перитрихіально розташованих джгутиків, хоча зустрічаються нерухомі варіанти. Для деяких штамів характерна наявність мікрокапсули, побудованої з гомополімеру сілової кислоти (рис. 19.14).

Культивування. *E. coli* невибаглива до живильних факторів і добре росте на простих поживних середовищах. На щільних середовищах утворює колонії в S- і R-формах. Колонії в S-формі гладенькі, блискучі, напівпрозорі. На рідких середовищах утворює дифузне помутніння та придонний осад. Для ідентифікації *E. coli* використовують диференціально-діагностичні середовища, що містять лактозу та різні індикатори. На середовищі Ендо колонії *E. coli* мають малиновий колір з металевим блиском (рис. 19.15), на середовищі ЕМС (Левіна) – темно-фіолетовий колір (рис. 19.16), на середовищі Плоскірева – червоний колір.

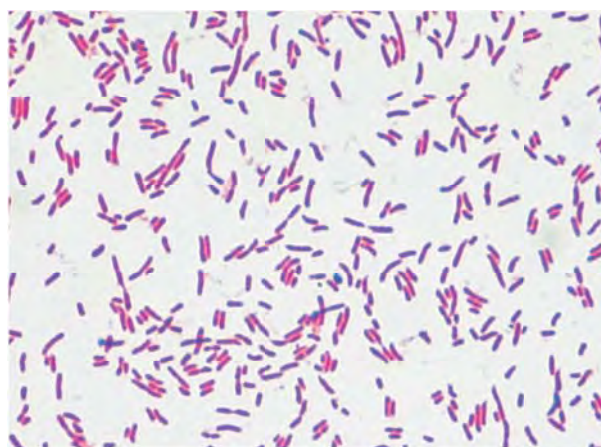


Рис. 19.14. Культура *E. coli*. Фарбування за Грамом

Фізіологічно *E. coli* є універсальним і добре адаптованим щодо характерних місць перебування мікроорганізмом. Він може рости у середовищі з глюкозою в якості єдиної органічної речовини. Для *E. coli* дикого типу глюкоза є єдиним фактором росту і може метаболічно перетворюватись на всі макромолекулярні компоненти, які необхідні

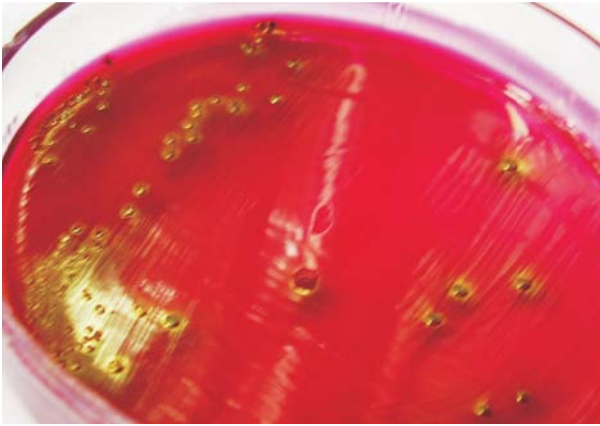


Рис. 19.15. Колонії *E. coli* на середовищі Ендо

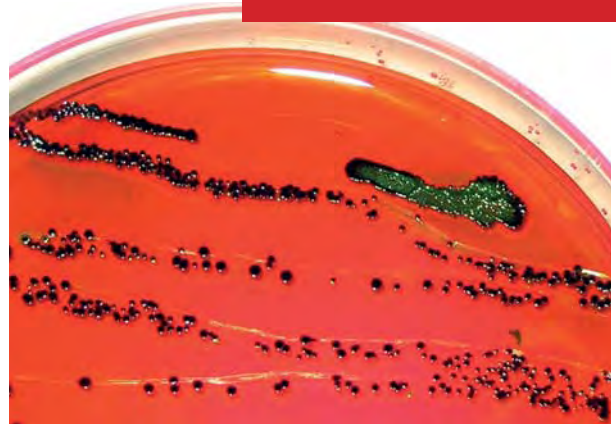


Рис. 19.16. Колонії *E. coli* на середовищі Левіна

для бактерії. *E. coli* можуть рости у присутності або відсутності O_2 . В анаеробних умовах вона використовує бродіння, утворюючи характерні “суміші кислоти і газу” як кінцевого продукту. Може рости також за рахунок енергії анаеробного дихання, оскільки здатна використовувати NO_3 , NO_2 або фумарат як кінцевий акцептор електронів у дихальному ланцюгу переносу електронів. Ця здатність дозволяє кишковій паличці адаптуватися за умов проживання як у кишечнику, так і в різних умовах зовнішнього середовища.

Ферментативні властивості. *E. coli* має виражену біохімічну активність (див. табл. 19.4.1). Ці властивості використовують при розробці пробіотичних препаратів: колібактерину, біфіколу та ін. Ці ж властивості підсилюють патогенність діареєгенних штамів, особливо здатність синтезувати токсини.

Антигенна структура. Кишкова паличка має складну антигенну структуру. Близько 171 серогруп визначаються соматичним О-антигеном; капсульний К-антиген має три різновиди: А, В і L, які відмінні за чутливістю до температури і хімічних речовин. К-антиген має понад 97 різновидів за В-типом. Відомо більше 57 сероварів, що детерміновані джгутиковим Н-антигеном. О-антигени у бактерій роду *Escherichia* мають ідентичну хімічну структуру і зв'язані з ліпополісахаридами клітинної стінки. Н-антигени є тільки у джгутикових форм бактерій. К-антигени володіють здатністю маскувати О-антигени. Останні можна виявити тільки після кип'ятіння культури. Формула антигенної структури включає позначення серогрупи (О:К) і серовару (О:К:Н), наприклад: O111:B4:H6.

Резистентність. *E. coli* відносно стійка у навколишньому середовищі. Протягом кількох місяців зберігається у воді та ґрунті. Гине при нагріванні до $55\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 60 хв., при $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ – протягом 15 хв. Ешерихії у навколишньому середовищі здатні переходити в некультивовану форму. *E. coli* може реагувати на екологічні сигнали, такі як хімічні речовини, рН, температуру, осмолярність. Наприклад, *E. coli* може відчувати присутність або відсутність хімічних речовин і газів у навколишньому середовищі і плавати ближче або далі від них. У відповідь на зміни температури і осмолярність, *E. coli* може варіювати діаметр каналів зовнішньої мембрани для прийому більш великих молекул (поживні речовини) або виключити поглинання речовини.

Екологія, особливості патогенезу. Залежно від патогенності, розрізняють умовно-патогенні і патогенні *E. coli*. Кишкова паличка є постійним мешканцем товстого кишечника, який відіграє важливу роль у регуляції гомеостазу макроорганізму. Вона продукує велику кількість біологічно активних речовин: низькомолекулярні пептиди, що є засобом міжклітинної комунікації, антагоністичні низькомолекулярні білки – мікроцини, високомолекулярні – коліцини, вітаміни та ін. Середній вміст кишкової палички в 1 г калу сягає до 10^9 клітин. Зниження вмісту кишкових паличок у калі в разі антибіотикотерапії або інших шкідливих впливів призводить до розвитку дисбактеріозу. Для його лікування призначають пробіотичні препарати: колібактерин, біфікол. З іншого боку, кишкову паличку відносять до умовно-патогенних мікроорганізмів, які викликають запальні процеси при потрапленні в незвичайні місця перебування у ма-

кроорганізмі: нирках, сечовому міхурі, суглобах та інших внутрішніх органах, особливо при порушенні імунних процесів у макроорганізмі.

Патогенні *E. coli*, які є збудниками кишкового ешерихіозу, отримали назву діареєгенних. Патогенні штами відповідальні за три види інфекції в організмі людини: інфекції сечовивідних шляхів, неонатального менінгіту й гастроентериту. Хвороби, що викликаються конкретними штамами, залежать від розподілу детермінант вірулентності: адгезинів, інвазинів, токсинів. Фактори патогенності діареєгенних *E. coli* контролюються генами хромосоми, плазмід і помірних фагів.

Уропатогенні *E. coli* викликають 90 % інфекцій сечовивідних шляхів. Колонізація бактеріями відбувається при потрапленні їх із фекалій або з ділянки промежини і розповсюдженням *E. coli* по сечовому тракту до сечового міхура. Інфекції сечового міхура у 14 разів частіше зустрічаються у жінок, ніж у чоловіків, через коротку уретру. За допомогою адгезинів вони здатні колонізувати слизову сечового міхура.

Уропатогенні штами кишкової палички зазвичай виробляють сидерофори, які, ймовірно, відіграють важливу роль у придбанні заліза для бактерій під час або після колонізації. Вони також виробляють гемолізینی, що є цитотоксичними і формують трансмембранні пори в мембрані клітини-господаря. Отримання заліза та інших поживних речовин для росту бактерій може призвести до лізису клітин господаря.

У кишкової палички є “капсульні” антигени, які можуть складатися з білкової органели і пов’язані з колонізацією, наприклад, CFA-антигени, або полісахариди. Незалежно від хімічної структури, ці капсули спроможні сприяти бактеріальній вірулентності шляхом зниження активності антитіл до зв’язування з бактеріальною поверхнею, а також гальмування здатності фагоцитів поглинати бактеріальні клітини.

Неонатальний менінгіт розвивається у 1 на 2000–4000 немовлят. Вісімдесят відсотків із цих патогенних штамів *E. coli* можуть синтезувати K-1 капсульні антигени. Штами *E. coli* потрапляють у кров немовлят із носоглотки і переносяться на мозкові оболонки.

K-1-антиген вважається основним фактором вірулентності серед штамів кишкової палички, що спричиняють неонатальний менінгіт. K-1 є гомополімером сілової кислоти. Він пригнічує фагоцитоз. K-1 діє сумісно з сидерофором і ендотоксином. Лікування неонатального менінгіту вимагає антибак-

теріальної терапії, що зазвичай включає ампіцилін і цефалоспорини третього покоління.

Діареєгенні *E. coli* підрозділяються на групи. Саме за складом O-серогруп проводиться первинна диференціація діареєгенних *E. coli* від умовно-патогенних.

ЕТКП – ентеротоксигенні *E. coli* є збудниками холероподібних захворювань у дітей та дорослих. З ЕТКП пов’язано 17 серогруп, серед них серовари O6:H16, O8:H9, O78:H11, O148:H28. Зараження ЕТКП відбувається водним та аліментарним шляхами.

ЕІКП – ентероінвазивні *E. coli* (нерухомі, не ферментують лактозу), здатні розмножуватися в епітеліальних клітинах слизової товстого кишечника, викликають дизентерієподібні гострі кишкові захворювання у дітей та дорослих. Зараження ЕІКП відбувається водним та аліментарним шляхами, можливі спалахи внутрішньолікарняних інфекцій (ВЛІ), що викликані ЕІКП. До ЕІКП відносять серогрупи O124, O144, O152 (біля 9 серогруп).

ЕПКП – ентеропатогенні *E. coli* – викликають діарею у дітей першого року життя. Захворювання передається контактно-побутовим шляхом, часто перебігає як ВЛІ у відділеннях для новонароджених та немовлят, що перебувають на штучному вигодовуванні. З ЕПКП пов’язані серогрупи O55, O111, O26, O18 (всього 13); деякі серовари, наприклад, O55:H10, O111:H2, продукують токсини, аналогічні токсинам шигел.

ЕГКП – ентерогеморагічні *E. coli*. Здатні викликати у людей кривавий пронос (геморагічний коліт) із подальшим ускладненням у вигляді геморагічного уремичного синдрому, тромбоцитопенічної пурпури. Найбільше епідемічне значення мають ЕГКП сероварів O157:H7 і O157:NM. Джерелом інфекції є велика рогата худоба і вівці. Основний шлях передачі – аліментарний, через м’ясо, яке пройшло недостатню термічну обробку. ЕГКП здатні продукувати токсини, аналогічні токсинам шигел, синтез яких детермінується конвертуючими фагами. В ЕГКП зустрічається 2 типи шигоподібного токсину. Серовар ЕГКП O157 може продукувати обидва токсини відразу.

ЕАКП – ентероагрегативні *E. coli* – адгезуються до епітеліальних клітин у певних областях, формуючи скупчення бактерій. Ураження епітелію обумовлені дією токсинів.

ЕДПКП – дифузоадгезуючі *E. coli* – адгезуються по всій поверхні епітеліальних клітин, викликаючи їх деструкцію. ЕДПКП уражують дітей з порушеннями імунітету. Фактори вірулентності вивчені недостатньо.

Імунітет. У дітей першого року життя пасивний трансплацентарний імунітет до ЕІКП забезпечується материнськими IgG, які проходять через плаценту. Природний імунітет дітей першого року життя забезпечується колонізацією кишечника біфідобактеріями, а також IgA, що міститься у материнському молоці. Парентеральні ешерихіози частіше виникають на фоні імунодефіцитних станів. При кишкових ешерихіозах спостерігається місцевий імунітет, опосередкований секреторним IgA. Після кишкового ешерихіозу, викликаного ЕТКП, відбувається синтез антитіл до субодиниці В-LT, імунологічно ідентичної субодиниці В холерного токсину.

Мікробіологічна діагностика ешерихіозів полягає у виділенні та ідентифікації чистих культур збудників. Для посіву на диференційно-діагностичні середовища відбирають випорожнення, блювотиння, гній, кров, секційний матеріал. За епідпоказаннями досліджують зразки харчових продуктів, воду. Роблять змиви з рук персоналу. Матеріал засівається на середовища Ендо, Левіна. Потім після інкубації відбираються характерні колонії для проведення серологічної ідентифікації. Також використовують імуноферментний метод і метод ПЛР для виявлення ентеротоксинів у патологічному матеріалі.

Профілактика. Специфічна профілактика не розроблена. Неспецифічна профілактика полягає у дотриманні санітарно-гігієнічних правил, санітарного контролю за джерелами водопостачання, харчовими підприємствами, продуктами харчування. Для лікування і профілактики ентероколітів

і лікування кольпітів коліпротейної етіології застосовують бактеріофаг колі-протейний рідкий (*Bacteriophagum coliproteicum liquidum*), до складу якого входить суміш стерильних фільтратів фаголізатів ентеропатогенних ешерихій, активних по відношенню до найпоширеніших серогруп – 020, 026, 033, 044, 055, 0111, 0119, 0124, 0125, 0127, 0151.

19.4.3. САЛЬМОНЕЛИ (РІД SALMONELLA)

Девід Сальмон у 1885 р. виділив із калу свині і описав мікроб, відомий під назвою *S. choleraesuis*. Аналогічні мікроби, що викликають захворювання у людини і тварин, належать до роду *Salmonella*.

Морфологічні властивості. Рухливі грамнегативні палички із закругленими кінцями розміром 0,7–1,5×2–5 мкм. Капсул та спор не утворюють (рис. 19.17, 19.18).

Культивування. Сальмонели – факультативні анаероби. Добре ростуть на простих поживних і жовчовмісних середовищах при температурі від 7 °С до 45 °С і при значеннях рН 6–8. Утворюють колонії 2–3 мм в діаметрі, округлі, гладенькі і плоскі. На диференціально-діагностичних середовищах (Ендо, Левіна, Плоскірева) утворюють безбарвні колонії з причини нездатності ферментувати лактозу (рис. 19.19); на вісмутсульфітному агарі – колонії чорного кольору, що пояснюється продукцією H_2S . Для збагачення мікроорганізмів при посіві крові хворого користуються рідкими середовищами: жовчним або селенітовим бульйоном.

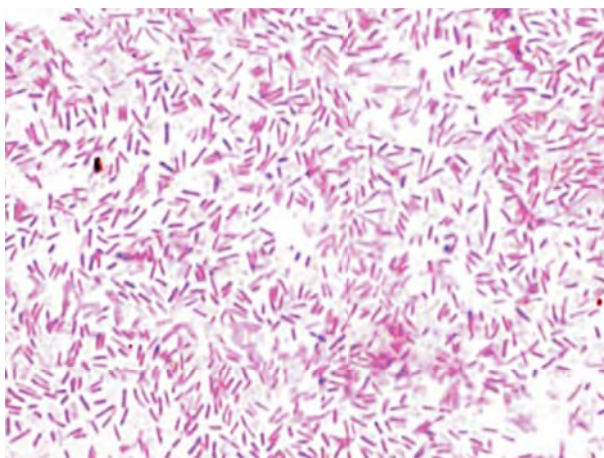


Рис. 19.17. Морфологія клітин роду *Salmonella*. Фарбування за Грамом



Рис. 19.18. Електроннограма сальмонел

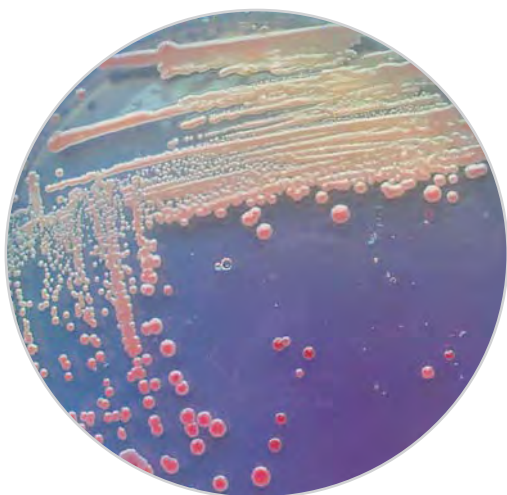


Рис. 19.19. Незабарвлені колонії сальмонел на середовищі Ендо

Ферментативні властивості. Сальмонели ферментують глюкозу, манітол і мальтозу, утворюючи кислоти і газ. Не ферментують лактозу, сахарозу і саліцин, цитрат-позитивні. Реакція Фогеса – Проскауера негативна. *S. typhi* і деякі інші сальмонели потребують триптофану як фактора росту і тому не ростуть на цитратному середовищі Симонса. Сальмонели не гідролізують сечовину, продукують H_2S , за винятком *S. paratyphi A*, *S. choleraesuis* та деяких інших видів.

Антигенна структура і класифікація. Сальмонели класифікують та ідентифікують за антигенною структурою. Вони мають джгутиковий Н-антиген, соматичний О-антиген, деякі види мають поверхневий Vi-антиген. Фімбріальні антигени малоінформативні, але є перешкодою при серологічній ідентифікації, тому що поширені серед ентеробактерій.

Виявлено 65 різних О-антигенів; їх позначають арабськими цифрами від 1 до 65. За головним компонентом О-антигену всі сальмонели поділені на серологічні групи. Ці серогрупи позначають великими літерами латинського алфавіту (A, B, C, D, E, F і т.д.) або номерами О-антигену (O51, O54, O66 тощо).

Два незалежних гени кодують дві фази Н-антигену: I і II. Першу фазу позначають літерами, вона вважається специфічною; другу фазу – цифрами, її прийнято вважати неспецифічною.

У табл. Кауфмана – Уайта (табл. 19.9) всередині серогрупи серовари розташовані в алфавітному

порядку. Таксономія цього роду нещодавно зазнала суттєвих змін. Запропоновано існування тільки двох видів сальмонел – *S. enterica* і *S. bongori*. *S. enterica* включає 6 підвидів. Найважливішим вважається *S. enterica subsp. enterica*. Більшість цих мікроорганізмів виділяються від людей і тварин. Сальмонели виду *S. bongori* звичайно виділяються від холоднокровних тварин. У відповідності з новою класифікацією змінюються назви сероварів (серотипів). У названих двох видів сальмонел налічується більше 2500 різних сероварів.

Деякі серовари сальмонел, зокрема *S. typhi*, мають полісахаридний Vi-антиген, що є різновидом К-антигену. Цей антиген є рецептором для бактеріофагів. За спектром чутливості до набору Vi-фагів встановлюється фаговар *S. typhi*, що необхідно для епідеміологічного аналізу спалахів черевного тифу з метою визначення джерела інфекції. Vi-антиген може надавати бактерії властивість О-інаглютинабельності.

Патогенність і патогенез. Сальмонели мають багато факторів патогенності. Сукупність дії факторів патогенності забезпечує сальмонелам трансцитоз, тобто інвазію слизової оболонки через М-клітини, а також резистентність до фагоцитозу, дозволяючи сальмонелам зберігатися і розмножуватися всередині фагоцитів.

Для розвитку захворювання у людей має бути проникнення сальмонел із просвіту тонкої кишки у товщу тканин, де вони паразитують у макрофагах. Всередині макрофагів бактерії розмножуються і частково гинуть із звільненням ендотоксину, що уражує нервово-судинний апарат кишечника і підвищує чутливість клітинних мембран. Це полегшує подальше поширення збудника по лімфатичних шляхах і проникнення їх у лімфатичні вузли брижі. Ендотоксин викликає також розвиток симптомів загальної інтоксикації. В основі підвищення секреції рідини у кишечнику лежить механізм активації аденілатциклази і гуанілатциклази ентероцитів сальмонельозним ентеротоксином. В результаті збільшується концентрація в клітині цАМФ, цГМФ, що спричиняє надходження у просвіт кишечника рідини та електролітів. У хворих виникають блювання і проноси, розвиваються симптоми дегідратації та демінералізації організму. У важких випадках може розвинути інфекційно-токсичний шок.

Резистентність. Сальмонели відносно стійкі до дії факторів довкілля. Зберігають життєздатність до 3 місяців у водоймищах, стічних водах, ґрунті; у кімнатному пилу – від 80 до 550 днів. Витримують рН в діапазоні 4–9. Добре переносять низькі тем-

Таблиця 19.9. Схема антигенної класифікації сальмонел за Кауфманом – Уайтом

Назва серовару	Серогрупа	Антиген		
		О	Н	
			фаза 1	фаза 2
<i>S. paratyphi</i> A	A	1,2, 12	a	–
<i>S. derby</i> <i>S. haifa</i> <i>S. paratyphi</i> B <i>S. typhimurium</i>	B	1,4, 5, 12 : 1,4,(5), 12 1,4,5, 12 1,4,5, 12	f,g Z 10 b i	1,2 1,2 1,2 1,2
<i>S. infants</i> <i>S. choleraesuis</i> <i>S. virchow</i>	C1,	6,7 6.7 6,7	R C R	1,5 1,5 1,5
<i>S. newport</i>	C2	6,8	eh eh	1,2
<i>S. dublin</i> <i>S. enteritidis</i> <i>S. panama</i> <i>S. typhi</i>	D	1,9, 12 (vi) 1,9, 12 1,9, 12 9,12 (vi)	e. p g, m e, v d	– – 1,5 –
<i>S. anatum</i>	E1	3, 10	ch	1,6

ператури. Зберігаються у заражених продуктах: ковбасі – 3 місяці, замороженому м'ясі і яйцях – до 1 року, на овочах і фруктах – 5–10 днів. При нагріванні до 56 °С сальмонели гинуть упродовж 45–60 хв., температура 100 °С вбиває їх миттєво. Розчини дезінфікуючих речовин (5 % фенолу, 3 % хлораміну, 3 % лізолу) вбивають сальмонели протягом 2–3 хв. За несприятливих умов сальмонели можуть переходити у некультивовану форму.

Захворювання. Залежно від джерела інфекції, шляхів передачі, особливостей патогенезу і форм прояву інфекційного процесу, серед захворювань, що викликаються сальмонелами, розрізняють: черевний тиф і паратифи, сальмонельози, госпітальний (нозокоміальний) сальмонельоз.

Збудники черевного тифу і паратифів (*S. typhi*, *S. paratyphi* A, *S. paratyphi* B)

Черевний тиф – це гостре системне захворювання, викликається *S. typhi*. *S. typhi* – вид бактерій, що належить до родини Enterobacteriaceae, роду Salmonella. Викликає черевний тиф – антропонозну інфекцію, яка характеризується ураженням лімфатичного апарату тонкої кишки, бактеріємією,

інтоксикацією, розеолезним висипом, збільшенням печінки і селезінки. Запропонована нова назва збудника черевного тифу на основі молекулярно-генетичної інформації – *S. choleraesuis* серовар typhi, або *S. серовар typhi* (Берджі, 1994). Основний механізм зараження – фекально-оральний. Основні шляхи передачі – водний, харчовий, рідко – контактний.

Зустрічається тільки у людей. Основні симптоми – нездужання, лихоманка, порушення діяльності шлунково-кишкового тракту, короточасний висип, спленомегалія, а також лейкопенія. Найважчими ускладненнями є кишкова кровотеча і перфорація кишечника. Це захворювання можна розглядати як класичний приклад кишкової лихоманки, що викликається сальмонелами. Кишкові лихоманки, схожі з черевним тифом, які викликаються сальмонелами інших серотипів, називають паратифами.

Збудник черевного тифу *S. typhi* знайдено К. Ебертом у 1880 р. у зрізах селезінки, лімфатичних вузлів і пейєрових пляшок людей, що померли від черевного тифу. У 1884 р. Т. Гаффі виділив збудника в чистій культурі. Збудники паратифів, що схожі з черевним тифом за патогенезом, клінічними проявами й епідеміологією

захворювання – *S. paratyphi A* – відкриті А. Бріоном і Х. Кайзером, *S. paratyphi B* – Р. Шоттмюллером. Черевний тиф і паратифи є антропонозами. Джерело інфекції – хворий або бактеріоносіє, які виділяють збудників у довкілля з випорожненнями, сечею, слиною. Збудники цих інфекцій, як і інші сальмонели, стійкі у зовнішньому середовищі, зберігаються в ґрунті, воді. Сприятливим середовищем для них є харчові продукти (молоко, сметана, сир, м'ясний фарш, холодець), в яких сальмонели здатні розмножуватися. Передача збудників здійснюється частіше водним, а також аліментарним і контактно-побутовим шляхами. Доза, що викликає інфекцію, дорівнює приблизно 1000 мікробних клітин. Природна сприйнятливість людей до збудників тифу і паратифу висока.

Патогенез і клініка. Результат взаємодії між черевнотифозними і паратифозними паличками та організмом людини визначається в перші години після зараження. Збудник інфекції потрапляє у тонку кишку, де розмножується. Далі з мінімальним пошкодженням епітелію він проникає в слизову оболонку і, можливо, через пейєрові пляшки, у лімфатичні судини, а по них у кровообіг. Ця первинна бактеріємія виявляється в інтервалі 24–72 години після зараження і практично не діагностується, оскільки на цій ранній стадії інфекції симптоми відсутні. Бактеріємія буває транзитornoю і швидко припиняється в результаті фагоцитозу збудника клітинами ретикулоендотеліальної системи. Проте життєздатні бактерії розносяться по всьому організму і виживають усередині ретикулоендотеліальних клітин. Після внутрішньоклітинного розмноження черевнотифозні палички знову потрапляють у кровообіг, викликаючи бактеріємію, яка триває протягом кількох днів або тижнів. Поява повторної бактеріємії відповідає початку клінічних проявів хвороби. Врешті розташовані внутрішньоклітинно черевнотифозні палички знищуються, а клінічні прояви хвороби згасають, і настає одужання. Підвищена загибель збудника інфекції та одужання пов'язані з розвитком реакції гіперчутливості уповільненого типу. Одужання не залежить від появи (навіть у високих титрах) аглютининів проти соматичних, джгутикових або Vi-антигенів черевнотифозної палички.

Клініка черевного тифу і паратифів характеризується циклічністю і проявляється у вигляді лихоманки (підвищення температури до 39–40°), інтоксикації, появи рожеволюозного висипу, порушення нервової системи (марення, галюцинації) і серцево-судинної системи (падіння кров'яного тиску,

колапс та ін.). Паратифи перебігають в основному так само, як черевний тиф.

Імунітет. Імунітет після перенесеного захворювання напружений і тривалий. Першими до кінця 1-го тижня захворювання з'являються антитіла до О-антигену, які досягають максимальних титрів до розпалу захворювання, а потім зникають. Антитіла до Н-антигену з'являються в період реконвалесценції і у щеплених осіб і тривало зберігаються. У бактеріоносіїв черевного тифу виявляються антитіла до Vi-антигену.

Мікробіологічна діагностика. Для встановлення діагнозу черевного тифу в перший тиждень сіють кров (метод виділення гемокультури) у середовища накопичення: жовчний або селенітовий бульйон з подальшим пересіванням на диференціально-елективні середовища (Ендо, Плоскірева, бісмут-сульфітний агар). Для ідентифікації виділеної культури використовують біохімічні тести і серологічні методи. Vi-фаги використовують для визначення джерела інфекції. Виділення копро-, урино- і білікультур проводять з кінця 2-го тижня захворювання. Матеріалом для дослідження є сеча, кал, жовч. Позитивні посіви крові виявляються на 3-й тиждень захворювання у 30–40 % хворих, проте після цього терміну частота виявлення збудника в крові різко знижується. На 1-й тиждень захворювання тільки у 10–15 % хворих посіви фекалій позитивні. Проте при розвитку інфекції частота позитивних посівів фекалій зростає, досягаючи на 3-й або 4-й тиждень хвороби 75 %. Потім частота позитивних результатів починає знижуватися таким чином, що після 8-го тижня захворювання позитивні посіви фекалій виявляються приблизно тільки у 10 % хворих. Близько 3 % дорослих продовжують виділяти черевнотифозні палички навіть через рік після хвороби.

Починаючи з 2-го тижня захворювання проводять серологічне дослідження з метою визначення наявності і типу антитіл. Дослідження проводиться постановкою РНГА, яку ставлять з О-, Н- і Vi-діагностикумами. Позитивним є діагностичний титр не менше 1: 200. Раніше для серологічної діагностики застосовували розгорнену реакцію аглютинації Відаля. У даний час використовують реакцію ІФА.

Профілактика і лікування. Для специфічної профілактики черевного тифу використовують вакцину TABte і спиртову черевнотифозну вакцину, збагачену Vi-антигеном. Проводять профілактику черевного тифу дорослим і дітям віком понад 5

років та особам, які від'їджають в ендемічні регіони, медичному персоналу та військовослужбовцям.

Вакцину вводять підшкірно або внутрішньом'язово по 0,5 мл. Вакцинація складається з однієї ін'єкції. Специфічні антитіла з'являються через 2–3 тижні після вакцинації. Імунітет зберігається протягом не менше 3 років. Ревакцинацію проводять через 3 роки. Для профілактики за епідемічними показаннями призначають сухий черевнотифозний бактеріофаг.

Для лікування використовують левоміцетин, рифампіцин, ампіцилін і нітрофуранові препарати. Неспецифічна профілактика включає: санітарно-бактеріологічний контроль за системами водопостачання, дотримання санітарно-гігієнічних правил при приготуванні їжі, виявлення бактеріоносіїв серед працівників харчоблоків, торгівлі, своєчасне виявлення та ізоляцію хворих.

Сальмонельоз (*S. typhimurium*, *S. enteritidis*, *S. choleraesuis*).

Сальмонели можуть викликати у людей безсимптомну інфекцію кишкового тракту або кілька різних клінічних синдромів, включаючи гострий гастроентерит (або ентероколіт), бактеріємію, паратиф, або локалізовані форми інфекції, починаючи від остеомиєліту і закінчуючи ендокардитом.

Етіологія та епідеміологія. Найчастіше викликають сальмонельози у людини серовари *S. typhimurium*, *S. dublin*, *S. choleraesuis*. Згідно з сучасною класифікацією, вони входять до підвиду *enterica*. Це велика група сальмонел, що викликають захворювання як у тварин, так і у людини. Найважливішим резервуаром сальмонел служать свійські і дикі тварини, серед яких показники інфікованості варіюють від 1 до 20 % і більше. Неповний перелік тварин, у яких були знайдені сальмонели, включає: курей, індичок, качок, свиней, корів, собак, кішок, пацюків, довгохвостих папуг, а також певних видів холонокровних тварин і комах. Тварини, виведені в особистих господарствах, особливо курчата, каченята і навіть черепахи, також можуть бути інфіковані сальмонелами і бути джерелом інфекції.

Зараження сальмонельозом відбувається пероральним шляхом, звичайно при вживанні контамінованої їжі (яйця, субпродукти, печінка великої рогатої худоби і свиней) або напоїв. Рідкісним винятком є випадки зараження сальмонельозом при внутрішньому переливанні тромбоцитів або при використанні контамінованих фіброскопів. Будь-який харчовий продукт можна розглядати

як потенційну причину зараження людини. Висока частота інфікованості домашніх тварин та м'ясних продуктів зумовлює високу ймовірність зараження людей сальмонельозом. Джерелами контамінації харчових продуктів або напоїв можуть бути також пацюки, миші, комахи або інші шкідники, заражені сальмонелами. Рибне, м'ясне, кісткове борошно й інші супутні продукти м'ясопереробної промисловості часто бувають контаміновані сальмонелами. Заразна доза – від одного мільйона до ста мільйонів мікробних клітин. Хвора на сальмонельоз людина виділяє сальмонели з фекаліями в період від 3 днів до 3 тижнів, іноді до 1 року.

Патогенез і клініка. Основні клінічні симптоми (нудота, блювання, пронос, біль у животі, підвищення температури) зумовлені дією ентеротоксину й ендотоксину, які вивільняються при руйнуванні сальмонел у кишечнику. Захворювання частіше перебігає у локальній формі гастроентериту, провідним синдромом якого є діарея. Токсини діють на судини та нервові клітини слизової оболонки. Захворювання починається гостро, після інкубаційного періоду тривалістю 8–48 годин, з болю в області живота і рідких водянистих випорожнень, іноді з домішками слизу та крові. Спостерігаються нудота, блювання, але вони рідко бувають дуже інтенсивними або затяжними. Температура тіла підвищується до 38–39 °C. Симптоми зазвичай швидко регресують протягом 2–5 днів, одужання проходить без ускладнень. Проте іноді недуга затягується, діарея і невисока температура тіла тривають протягом 10–14 днів. Частота летальних випадків серед хворих рідко перевищує 1 %. Це в основному діти, люди похилого віку та дуже ослаблені хворі.

Різні серотипи сальмонел значно відрізняються за вірулентністю і патогенністю для людини. Наприклад, *S. anatum* частіше, ніж інші сальмонели, викликає безсимптомну інфекцію кишечника і рідко проникає у кров. Навпаки, *S. choleraesuis*, найбільш вірулентний серотип, часто призводить до розвитку бактеріємії. Проникнення збудників у кров може мати місце як ускладнення гастроентериту. Проте зазвичай це відбувається на фоні відсутності симптомів попереднього ураження кишечника. Бактеріємія, викликана будь-яким серотипом збудника, може мати транзиторний або тривалий характер. Сальмонели, що потрапляють у кров, можуть бути занесені в будь-яке місце і викликати гнійні процеси у кістках, суглобах, мозкових оболонках, плеврі чи інших тканинах.

Імунітет. У ненапруженому, серовароспецифічному імунітеті основну роль відіграє секреторний IgA, який запобігає процесу пенетрації сальмонелами слизової оболонки тонкого кишечника. Антитіла, що визначаються у крові, є лише свідками інфекційного процесу.

Мікробіологічна діагностика. Бактеріологічне дослідження аналогічне тому, що проводиться при виділенні та ідентифікації сальмонел, які викликають локальні форми гастроентеритів. Аналізу піддають блювотиння, промивні води шлунка, випорожнення, жовч, сечу, кров. Одночасно проводять дослідження залишків їжі як можливих факторів передачі збудників. Для серологічного дослідження застосовують РНГА, ІФА. Важливе діагностичне значення має наростання титру антитіл у динаміці захворювання.

Профілактика. Попередження розповсюдження збудників серед сільськогосподарських тварин і птахів, а також дотримання санітарно-гігієнічних правил при забої на м'ясопереробних підприємствах, при зберіганні м'яса і м'ясних продуктів, приготуванні їжі, під час кулінарної й термічної обробки харчових продуктів. Проводиться специфічна профілактика сальмонельозу сільськогосподарських тварин і птахів, включаючи проведення ветеринарно-санітарних заходів.

Лікування. При сальмонельозному гастроентериті проводиться підтримуюча терапія. Для корекції зневоднення треба парентерально вводити рідини й електроліти. При генералізованих формах – етіотропна антибіотикотерапія. В останні роки збільшується кількість штамів сальмонел, стійких до антимікробних препаратів завдяки наявності у них генетичних факторів резистентності.

Внутрішньолікарняний (нозокоміальний) сальмонельоз

Етіологія. Збудниками внутрішньолікарняного сальмонельозу є поліантибіотикорезистентні штами *S. typhimurium*, *S. enteritidis*, *S. virchow*, *S. infants*, *S. haife* і деякі інші.

Госпітальні штами сальмонел – особливий біологічний різновид. Для них характерні: наявність криптичної плазмід з властивою для визначеного серовару молекулярною масою; відсутність позитивної реакції з типовими бактеріофагами; зміна біохімічних властивостей.

Епідеміологія. Особи, які є хронічними носіями салмонел, представляють групи найвищої небезпеки щодо поширення інфекції. Нетифоїдні штами

сальмонел є найбільш значимими нозокоміальними патогенами, що викликають розвиток сепсису у дітей. Часто ці штами сальмонел є полірезистентними до антибіотиків. Їх розповсюдження здійснюється шляхом передачі від людини до людини. Джерело інфекції та основний резервуар збудників – діти і дорослі (хворі й бактеріоносії, які перебувають або надходять у стаціонар). До епідемічного процесу першими залучаються діти у віці до 1 року, особливо новонароджені, а також дорослі, пацієнти хірургічних та реанімаційних відділень, що перенесли обширні оперативні втручання, особи немолодого і похилого віку, хворі з важкою соматичною патологією, імунodefіцитами.

Передача збудника при внутрішньолікарняному сальмонельозі здійснюється: повітряно-пиловим шляхом (при вдиханні повітря, що містить пилові частки з адсорбованими на них сальмонелами); контактно-побутовим шляхом (через предмети побуту, посуд, брудні руки персоналу); аліментарним шляхом.

Клініка. Може мати форму безсимптомного носійства і тривалий інкубаційний період від 8 до 43 діб. Хвороба може проявлятися вираженими кишковими розладами з розвитком генералізованих форм інфекції із септичними ускладненнями.

Протективний імунітет не формується.

Профілактика здійснюється полівалентним сальмонельозним бактеріофагом (груп А, В, С, D, E).

Препарат є стерильним фільтратом фаголізатів найпоширеніших збудників сальмонельозу: паратифу А, паратифу В, тифімуриум, Гейдельберг, ньюпорт, інфантіс, холера суїс, оранієнбург, Дублін, ентеритидис, галлінарум; анатум, ньюлендс. Застосовується з метою лікування та профілактики сальмонельозів.

Із профілактичною метою препарат застосовують для попередження бактеріоносійства, внутрішньолікарняної інфекції, в місцях з підвищеним ризиком інфікування (м'ясокомбінати, дитячі заклади тощо). Тривалість застосування індивідуальна і визначається лікарем-епідеміологом. З лікувальною метою бактеріофаг застосовують із першого дня хвороби перорально за одну годину до прийому їжі.

Для лікування застосовують етіотропну антибіотикотерапію.

19.4.4. ШИГЕЛИ (ПІД SHIGELLA)

Шигельозом називають гостру бактерійну інфекцію кишечника, що викликається одним із чотирьох видів шигел. Спектр клінічних форм інфекції включає

і легку, водянисту діарею, і важку дизентерію, для якої характерні болі в області живота, тенезми, лихоманка та ознаки загальної інтоксикації.

Уперше збудник бактеріальної дизентерії був виявлений у 1888 році А. Шантемесом і Ф. Відалем, у 1891 році цього мікроба було виділено у чистій культурі і охарактеризовано російським лікарем А. Григор'євим. Рід отримав назву на честь К. Шига, який у 1897 р. остаточно довів етіологічну роль збудника, відомого зараз під назвою *S. dysenteriae* 1 серовара.

Класифікація. За біологічними та антигенними властивостями шигели поділяються на 4 види: *S. dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. boydii* та *S. sonnei*. Назва видів пов'язана з авторами, які їх відкрили. Види на підставі антигенної будови поділяються на 4 антигенних підгрупи (А, В, С, D) і на серотипи (серовари). На підставі біохімічної активності деякі види поділені на біотипи (хемовари).

Морфологія. Рід *Shigella* родини *Enterobacteriaceae* включає кілька близьких за властивостями видів бактерій – нерухомих, некапсульованих, що не утворюють спор, грамнегативних паличок розміром 0,5–0,7×2–3 мкм (рис. 19.20).

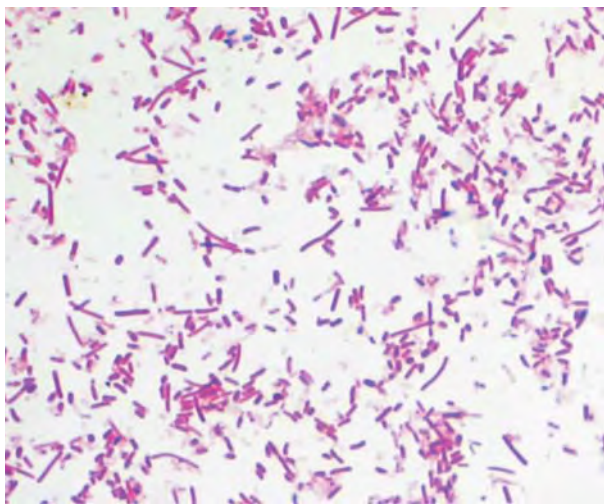


Рис. 19.20. Морфологія *S. boydii*. Фарбування за Грамом

Культивування. Шигели – факультативні анаероби. Невиблагливі до складу поживних середовищ. Добре культивуються на простих поживних середовищах (МПА, МПБ). На щільних середовищах утворюють дрібні, гладенькі, блискучі, напів-

прозорі колонії; на рідких – дифузне помутніння. Для їх виділення використовують диференційно-діagnostичні середовища Ендо, ЕМС, Плоскірева, на яких виростають безбарвні колонії. Для посіву патологічного матеріалу використовують збагачене рідке середовище – селенітовий бульйон. У деяких штамів на щільному середовищі спостерігається утворення колоній S і R-форм.

Фізіологія. Оптимальна температура культивування – 37 °С. Види шигел розрізняються між собою за їх здатністю ферментувати вуглеводи. Усі види шигел викликають утворення з глюкози кислоти без газу, не здатні розщеплювати лактозу (*S. sonnei* робить це повільно). Менш біохімічно активні порівняно з представниками родів *Escherichia* і *Salmonella*. Шигели не мають джгутиків і тому не рухливі. Як правило, вони не утворюють газ з вуглеводів (за винятком деяких штамів *S. flexneri*). Не гідролізують сечовину. Штами шигел розрізняються за здатністю утворювати індол, за винятком *S. sonnei*, яка завжди індолнегативна.

Резистентність. Шигели стійкі до чинників зовнішнього середовища. Вони можуть зберігати життєздатність на різних предметах протягом кількох місяців. Сприятливим середовищем для збереження шигел є харчові продукти, особливо молочні. Шигели чутливі до дезінфікуючих засобів, що містять хлор. Найбільш нестійкий у зовнішньому середовищі вид *S. dysenteriae*. Шигели добре переносять висушування, низькі температури, але швидко гинуть під впливом прямих сонячних променів і нагрівання (при 60 °С – через 30 хв.; при 100 °С – миттєво).

Антигенна структура. У цілому чотири види шигел поділяються приблизно на 40 сероварів. Усі шигели мають соматичний О-антиген, залежно від будови якого відбувається їх диференціація на серовари, а *S. flexneri* усередині сероварів підрозділяється на підсеровари. *S. sonnei* має антиген 1-ї фази, який є К-антигеном. За характеристиками основних соматичних О-антигенів та біохімічними властивостями виділяють наступні чотири види: *S. dysenteriae* (група А) – 12 сероварів, *S. flexneri* (група В) – 9 сероварів, *S. boydii* (група С) – 18 сероварів і *S. sonnei* (група D) – 1 серовар.

Фактори патогенності. Фімбрії, білки поверхневої мембрани, ліпополісахарид обумовлюють адгезію та колонізацію шигел. Адгезії сприяють ферменти, що руйнують слиз, – нейрамінідаза, гіалуронідаза, муциназа. К-антиген, групові антигени 3, 4, а також ліпополісахарид забезпечують захист шигел від фагоцитозу. Ліпід А ендотоксину

пригнічує активність лімфоцитів (клітин імунної пам'яті). Усі види шигел можуть викликати інвазію з подальшим міжклітинним розповсюдженням і розмноженням в епітелії слизової оболонки товстого кишечника. Ця здатність пов'язана з функціонуванням крупної плазмиди інвазії, яка є у всіх 4 видів шигел. Між інвазивністю та вірулентністю шигел існує тісний взаємозв'язок. Вірулентні шигели продукують екзотоксин, який має цитотоксичні, ентеротоксичні і нейротоксичні властивості. Він складається з субодиниць, зв'язується з глікопротеїновими рецепторами мембран на епітеліальних клітинах, транспортується в клітину за допомогою енергозалежного механізму і пригнічує синтез протеїнів шляхом каталітичної інактивації рибосомальної субодиниці 60S. Вважають, що ентеротоксична активність шигел викликає підвищену секрецію, цитотоксична активність – ушкодження клітин, нейротоксична активність обумовлює неврологічні вияви шигельозів.

Епідеміологія і патогенез. Шигельоз – антропонозна інфекція з фекально-оральним механізмом передачі, є розповсюдженою і представляє серйозну проблему в країнах з низьким санітарним рівнем і недостатнім харчуванням. Захворювання, що викликається *S. dysenteriae*, має контактно-побутовий шлях передачі, *S. flexneri* – водний, а *S. sonnei* – аліментарний. Природна сприйнятливість людей висока, тому шигельози найчастіше виникають у вигляді спалахів аліментарного і водного характеру. Людина і примати є єдиним відомим резервуаром шигел. Вхідними воротами інфекції служить шлунково-кишковий тракт. Досліди на здорових добровольцях показали, що захворювання може бути викликане введенням менше ніж 100 мікроорганізмів. Розповсюдження шигел відбувається головним чином через забруднені руки, предмети або при вживанні забруднених харчових продуктів і води. Щорічно шигельозами хворіють більше 200 млн людей. Частіше хворіють діти і мешканці міст. Характерна весняно-осіння сезонність.

Патогенез і клініка. Інкубаційний період при шигельозі триває від 3-х годин до 7 діб, частіше – 1–2 доби. Шигели після потрапляння в організм колонізують верхні відділи тонкої кишки і розмножуються там, викликаючи підвищену секрецію на ранній стадії інфекції. Незабаром основним місцем патологічних змін стає товста кишка. Шигели проникають в епітеліальні клітини, розмножуються в них і переходять на сусідні клітини, викликаючи їх загибель. При цьому на фоні запального процесу утворюються поверхневі мікроради.

Вірулентність шигел зумовлена багатьма чинниками, що перебувають під полігенним контролем. Наявність плазмид 120–140 MeaI, що кодуєть морфологію прозорих колоній, гладенькі ліпополісахариди і антигенні пептиди, необхідні, але недостатні для забезпечення розвитку інфекції. Необхідні хромосомні детермінанти включають ті, що контролюють соматичні антигени, виживання в кишечнику, інвазивність і, можливо, продукцію екзотоксину.

Недостатньо вивчені вроджені і набуті механізми захисту господаря проти шигел. Кислотність шлункового соку і жовч, певно, не є ефективною перешкодою для них. Під час інфекції підвищена моторика кишечника, можливо, сприяє очищенню від збудників. Нормальна кишкова флора може перешкоджати розмноженню шигел.

Імунітет. Вважають, що гуморальні механізми мають важливе значення у набутому імунітеті проти шигел, при цьому основну захисну роль виконують копроантитіла (IgA). При зараженні у природних умовах серотипоспецифічні антитіла та ентеротоксиннейтралізуючі антитіла виявляються у сироватці через 1–2 тижні.

Встановлено ефективність серотипоспецифічної вакцини. Захисний вплив у новонароджених має грудне вигодовування. Можливо, воно опосередковане материнськими антитілами проти шигел або неспецифічними чинниками. Недостатньо вивчені механізми клітинного імунітету під час хвороби та після перенесеного захворювання; разом з тим дослідження *in vitro* вказують на те, що лімфоцити, які несуть Fc-рецептори, моноцити і гранулоцити здатні викликати загибель збудника при наявності антисироватки проти шигел. Після перенесеної інфекції спостерігається ненапружений і нетривалий типоспецифічний імунітет. Перехресний імунітет проти різних сероваріантів шигел не виробляється.

Мікробіологічна діагностика. Захворювання на шигельози слід підозрювати у разі будь-якого лихоманкового захворювання, що супроводжується діареєю. Звичайно, для цієї інфекції характерні водянисті випорожнення з домішкою різної кількості слизу, крові або гною. Блювання і діарея викликають порушення електролітного складу крові. Виявлення у свіжих пробах фекалій лейкоцитів і еритроцитів свідчить про запальні зміни в кишечнику. Остаточний діагноз встановлюється при виявленні шигел у посівах з фекалій.

Збудники легко руйнуються у фекальних пробах при тривалому зберіганні або підсиханні. Посіви варто робити із свіжовиділених фекалій або з

використанням ректальних тампонів. За відсутності відповідних умов, матеріал необхідно помістити у середовище для транспортування. Для цього слід використовувати агар (середовище Мак-Конкі або ШС), помірноселективний агар (ксилоза – лізин – дезоксихолат, КЛД) і поживний бульйон (селенітовий бульйон). При гострому шигельозі посіви фекалій зазвичай бувають позитивними. У підгострій стадії для виділення збудника можуть знадобитися повторні посіви. У хворих, в яких бактеріологічне дослідження позитивне, у сироватці крові знаходять антитіла, які виявляються тільки після одужання хворого. У хворих в гострій стадії інфекції немає сенсу застосовувати серологічні реакції, хоча вони можуть бути використані при ідентифікації ендемічних серотипів або розслідуванні епідемій.

Профілактика і лікування. Для лікування використовують бактеріофаг орального застосування: інтесті-бактеріофаг рідкий (*Bacteriophagum intestinalis fluidum*), що включає суміш стерильних фільтратів фаголізатів шигел Флекснера I, II, III, IV, VI сероваріантів, Зонне та інших збудників кишкових інфекцій.

Застосування інтесті-бактеріофага не виключає використання інших лікувальних засобів, у тому числі антибіотиків після визначення антибіотикограми; у разі виникнення дисбактеріозу – препарати пробіотиків для корекції мікрофлори. Неспецифічна профілактика зводиться до дотримання санітарно-гігієнічних правил приготування, зберігання та реалізації харчових продуктів, при водопостачанні, дотримання правил особистої гігієни й інших заходів, аналогічних тим, що й при кишковому ешерихіозі. Специфічної профілактики шигельозів не існує.

19.4.5. КЛЕБСІЄЛИ (РІД *KLEBSIELLA*)

Рід *Klebsiella* включає 4 види: *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. planticola*, *K. terrigena*. У патології людини найбільше значення мають види *K. oxytoca* і *K. pneumoniae*. Останній складається з трьох підвидів: *K. subsp. pneumonia*, *K. subsp. ozaenae*, *K. subsp. rhinoscleromatis*, які диференціюють за біохімічними властивостями. *Klebsiella pneumoniae* (паличка Фрідлендера) – грамнегативна, факультативно-анаеробна паличкоподібна бактерія. Виділена у 1882 році німецьким мікробіологом Карлом Фрідлендером. Один із збудників пневмонії, також асоційована з інфекціями сечостатевої системи, нозокоміальними інфекціями людини. Родову назву бактерія отримала на честь німецького мікробіолога Едвіна Клебса, що описав її у 1875 р. Збудника риносклероми першими описали Фріш і київський академік М. М. Волкович (паличка Фріша – Волковича).

Морфологія. Грамнегативна, дрібна (0,5–0,8×1–2 мкм) кокобацила. Спор не утворює, нерухома. Здатна до утворення капсул. У мазках розташовуються поодинокі, парно або скупченнями. Легко фарбуються аніліновими барвниками (рис. 19.21).

Культуральні властивості. Факультативний анаероб. Культивується на простих поживних середовищах (МПА, МПБ). На агаризованих поживних середовищах утворює круглі слизуваті, сірувато-білі колонії (рис. 19.22). У МПБ – рівномірне помутніння середовища з утворенням тягучого слизового осаду та плівки. Зброджує лактозу, не утворює індолу.

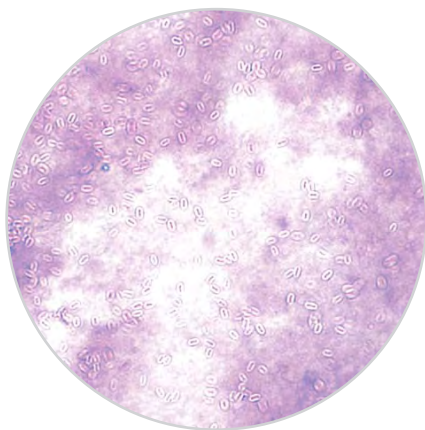


Рис. 19.21. Капсульні форми *K. pneumoniae*. Фарбування за Грамом

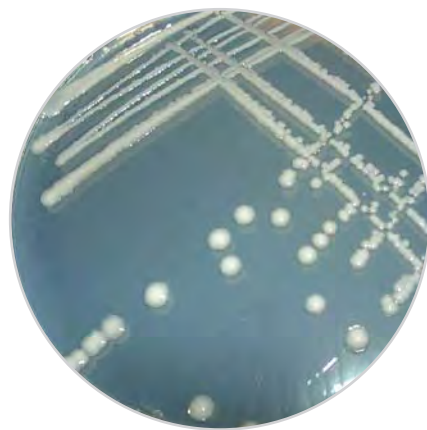


Рис. 19.22. Колонії *K. pneumoniae* на поживному середовищі

Фізіологія. Диференціація між видами всередині роду і підвидами всередині виду *K. pneumoniae* здійснюється за біохімічними властивостями: ферментація вуглеводів, уреазна і лізиндекарбоксилазна активність, утилізація цитрату.

Антигенна структура. Бактерії роду *Klebsiella* мають 2 типи антигенів на поверхні клітин: ліпополісахаридний (О-антиген) і капсульний полісахарид (К-антиген). Обидва антигени сприяють патогенності. Існує близько 10 серогруп О-антигенів і 80 різновидів К-антигенів. Структурні мінливості цих антигенів є основою для класифікації. Вірулентність усіх серотипів аналогічна.

Фактори патогенності. Клебсієли мають декілька механізмів подолання захисних сил макроорганізму. Полісахаридна капсула є основним чинником, що визначає їх патогенність. Капсула складається з кислих полісахаридів. Її товстий шар захищає бактерії від фагоцитозу. Крім того, капсула захищає бактерії від дії бактерицидних факторів сироватки крові. Капсула перешкоджає активації компонентів комплементу, особливо С3b. Бактерії продукують адгезини, що мають фімбріальну або нефімбріальну природу. Вони сприяють адгезії мікроорганізмів на тканинах макроорганізму, що має найважливіше значення для інфекційного процесу. Ліпополісахариди (ЛПС) є ще одним фактором патогенності. Вони перешкоджають селективному прикріпленню компонента С3b на поверхні мікроба, що запобігає формуванню мембранного комплексу (С5b-С9) і пошкодженню мембрани бактерій.

Екологія і розповсюдження. Основним резервуаром клебсієл є вода, ґрунт і шлунково-кишковий тракт людини. У багатьох пацієнтів ще до надходження у стаціонар клебсієли є складовою частиною мікрофлори ротоглотки. Популяція клебсієл, що колонізують різні відділи шлунково-кишкового тракту, незначна, однак вона може збільшуватись у результаті селективного тиску антибіотиків. Колонізація клебсієлами госпіталізованих пацієнтів, як правило, здійснюється через руки медичного персоналу або контаміноване обладнання та інструменти.

Патогенез і захворювання у людини. *K. pneumoniae* є одним із збудників пневмонії, а також уrogenітальних інфекцій, гнійних абсцесів печінки, селезінки. Викликає гнійні і фіброзні плеврити, перикардити, гайморити, ендoftальміти. Є важливим збудником нозокоміальних інфекцій. Клебсієли патогенні також і для деяких тварин. Деякі штами мають полірезистентність до антибіотиків,

обумовлену наявністю R-плазмід, також проявляють стійкість до карбапенемів за рахунок наявності карбапенем-гідролізуючих β -лактамаз. Капсула є фактором патогенності.

Клебсієла підвиду *ozaeae* здатна уражувати слизову оболонку носа, викликаючи її атрофію, що супроводжується виділенням секрету з неприємним запахом. Клебсієла підвиду *rhinoscleromatis* викликає утворення гранульом на слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів (носа, глотки, гортані, бронхів). У гранульомах характерна поява дуже великих макрофагів зі світлою цитоплазмою (клітини Мікуліча) – рис. 19.23. В середині клітин Мікуліча і поза ними присутні палички Фріша – Волковича. Далі утворюються хрящоподібні інфільтрати. Перебіг захворювання хронічний. Може призводити до обтурації верхніх дихальних шляхів.

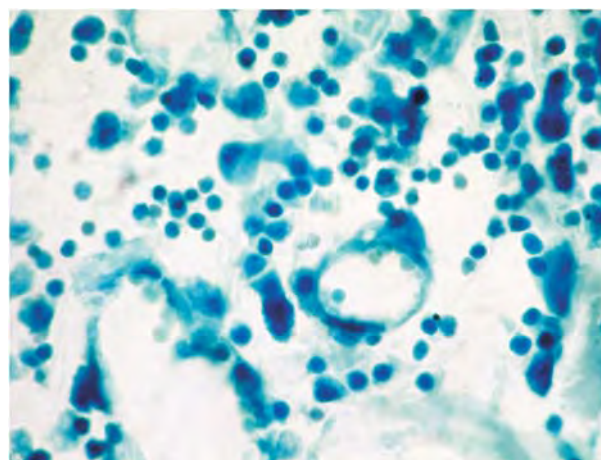


Рис. 19.23. Клітини Мікуліча. Препарат М. П. Нещадименка

Імунітет. Постінфекційний імунітет нестійкий, нетривалий. У захисті від інфекції головна роль належить фагоцитозу. При хронічних формах клебсієльозів розвивається ГУТ.

Мікробіологічна діагностика. Застосовується бактеріологічний метод дослідження. Проводиться виділення чистої культури збудника з мокроти, сечі, випорожнень, крові, гною, залежно від локалізації процесу. Роблять посів із досліджуваного матеріалу на диференціальні поживні середовища з лактозою, з подальшим виділенням чистої культури збудника та його ідентифікацією до виду і підвиду. Серодіагностика проводиться шляхом постановки РЗК з О-антигеном.

Профілактика і лікування. Засобів специфічної профілактики не існує. Неспецифічна полягає у чіткому дотриманні правил асептики й антисептики у лікувальних закладах, особистої гігієни, а також дотриманні санітарно-гігієнічних норм під час зберігання харчових продуктів. Для лікування використовують антибіотики відповідно до визначеної чутливості до них, а також аутовакцини, імуностимулюючу терапію (аутогемотерапія, пірогенотерапія). Останнім часом широкого використання набуває полівалентний очищений рідкий клесбійозний бактеріофаг.

19.4.6. ПРОТЕЇ (РІД *PROTEUS*)

Рід *Proteus* належить до родини Enterobacteriaceae. Представники роду *Proteus* – це грамнегативні бактерії, які не ферментують лактозу, характеризуються активною рухливістю і повзучим ростом на поверхні щільних поживних середовищ. Мікроорганізми, які раніше були класифіковані і віднесені до роду *Proteus*, після недавно проведеного детального вивчення ДНК отримали нові назви. *P. morganii* був класифікований як *Morganella morganii*, тоді як деякі біогрупи *P. rettgeri* були рекласифіковані як *Providencia stuartii* і *Providencia rettgeri*. *P. mirabilis* і *P. vulgaris* зберегли свою нomenклатуру. Протеї належать до умовно-патогенних мікроорганізмів. Викликають інфекцію сечовидільних шляхів і гнійну ранову інфекцію, у тому числі сепсис. Захворювання можуть перебігати як ендоефекція, а також бути результатом внутрішньолікарняної інфекції.

Уперше були виділені Г. Хаузером у 1885 р.

Морфологія. Палички розміром 0,4–0,6х1–3 мкм, розташовані попарно або ланцюжками, перитрихи. Спор, капсул не утворюють, рухливі (рис. 19.24).

Культуральні властивості. Добре ростуть на звичайних живильних середовищах. На щільних середовищах утворюють два типи колоній. В Н-формі (нім. *hauch* – дихання) колонії мають вид “роїння”, з утворенням дочірніх відростків. За несприятливих умов, зокрема на середовищах з додаванням жовчі, утворюють О-форми (нім. *ohne hauch* – без дихання) колоній: крупні, з рівними краями.

Фізіологія. Мають виражену біохімічну активність. Розподіл на види проводиться за біохімічними властивостями. Основні біохімічні ознаки, що диференціюють їх від інших представників родини Enterobacteriaceae: продукція феніланіндезамі-

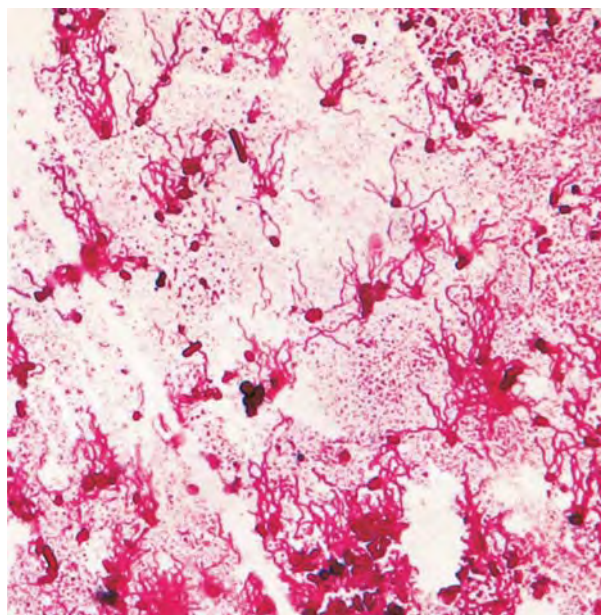


Рис. 19.24. *P. vulgaris* – джгутикові форми

нази, уреазі, сірководню, нездатність розщеплювати лактозу, розрідження желатину.

Антигенна структура. Мають О- і Н-антигени.

Резистентність. Сіткий до дії факторів навколишнього середовища. Переносить нагрівання до 60 °С протягом 1 години. Зберігає тривалу життєздатність у слабких розчинах фенолу та інших дезінфікуючих речовинах.

Екологія. Протеї входять до складу факультативної флори товстого кишечника і піхви жінок, їх можна знайти у стічних водах.

Патогенез. Факторами патогенності є джгутики, фімбрії, ендотоксин, гемолізину, уреазу, протеазу. Протеї рідко служать первинною причиною патологічного процесу. Звичайно вони викликають захворювання у місцях, раніше інфікованих іншими збудниками: на шкірі, у вухах, синусах, очах, черевній порожнині, кістках, сечовому тракті, мозкових оболонках, легенях, кров'яному руслі. Часто в асоціації з іншими грамнегативними бактеріями або стафілококами вони можуть інфікувати опікові поверхні, варикозні рани, виразки, що утворюються при пролежнях.

У патогенезі інфекції сечових шляхів, що викликається протеем, важливу роль відіграє уреазу. Олужнення сечі при дії уреазу, яка, розщеплюючи сечовину, викликає продукцію аміаку, знижує розчинність кальцію і магнію, створюючи сприятливі

умови для відкладення кальцієвих і магнієвих солей та утворення ниркового каміння.

Мікробіологічна діагностика. Основним є бактеріологічний метод дослідження. Посів матеріалу (кров, випорожнення, блювотиння, сеча, жовч та ін.) проводиться на диференціальні середовища з лактозою, на скошений агар за Шукевичем (у конденсаційну воду в місці скошу агару). Виділена культура ідентифікується за біохімічними властивостями.

Імунітет. Протективний імунітет не формується.

Профілактика і лікування. Специфічна профілактика не розроблена. Для лікування використовують колі-протейний бактеріофаг і антибіотики після визначення антибіотикограми.

19.4.7. ІЕРСИНІЇ (РІД *YERSINIA*)

Рід *Yersinia* включає 11 видів. Але у патології людини основне значення мають три види: *Y. pestis* (збудник чуми), *Y. pseudotuberculosis* (збудник псевдотуберкульозу) та *Y. enterocolitica* – збудник кишкового ієрсиніозу.

Збудника чуми було відкрито французьким вченим А. Іерсеном у 1894 р. спільно з С. Кітасато.

Чума – гостре інфекційне захворювання людини, диких гризунів і їх ектопаразитів, яке викликається грамнегативною бактерією *Y. pestis*. Хвороба персистує через стійке збереження її збудника в екосистемах, що об'єднують гризунів і бліх. Ці системи поширені у всьому світі. Контакт із дикими гризунами призводить до спорадичних захворювань людини. Історично зареєстровані спалахи міських епідемій чуми виникали у зв'язку з поширенням хвороби серед пацюків. Бубонна форма чуми виникає у людини в результаті укусів бліх гризунів. Первинна чумна пневмонія розповсюджується серед людей аерогенним шляхом за рахунок повітряно-краплинних аерозолів, що утворюються при кашлі. Вона має блискавичний перебіг і без відповідного лікування майже завжди призводить до смертельного наслідку.

Морфологія. *Yersinia pestis* – представник родини ентеробактерій. Це поліморфна, грамнегативна, нерухома паличка. *Y. pestis* добре сприймає анілінові фарби, найкраще забарвлюється за методом Гімзи і Вейсона, має характерну біполярну структуру. Утворює ніжну капсулу (рис. 19.25).

Культуральні властивості. *Y. pestis* – факультативний анаероб, невибагливий до поживних середовищ, але краще росте при додаванні до них

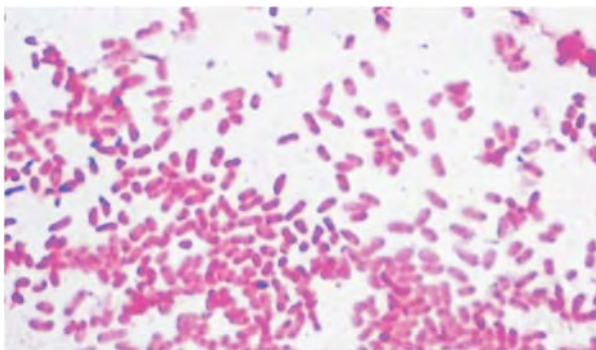


Рис. 19.25. Морфологія *Yersinia pestis*. Фарбування за Грамом

гемолізованої крові. Оптимальна t для культивування – 28°C , хоча може розмножуватися у широкому температурному діапазоні – від 2 до 42°C . На рідкому середовищі паличка чуми формує поверхневу плівку, від якої вниз опускаються ниткоподібні утворення, схожі на печерні сталактити; на дні пробірок виникає осад. На МПА виростають характерні колонії з щільним жовтуватим-каламутним центром і тонким прозорим периферійним краєм, який нагадує мереживо хустинки. Це типова R-форма колоній, властива патогенним штамам збудника. Палички чуми розкладають до кислоти глюкозу, мальтозу, маніт, арабінозу, але не розкладають адоніт і рамнозу, що використовують для диференціації їх від паличок псевдотуберкульозу. Желатин не розріджують, молоко не згортають. Виділяють фібриназу, гіалуронідазу, коагулазу. Чумний мікроб продукує термолабільний екзотоксин (так званий “мишачий”), до складу збудника входить також ендотоксин.

Резистентність. Потрапляючи в зовнішнє середовище, чумні бактерії можуть довго зберігатися живими. Вони добре переносять низькі t , при 0°C в трупах гризунів зберігаються до півроку, в ґрунті, воді, на одязі – до 5 міс. Чутливі до висушування і дії високої температури. При кип'ятінні гинуть через 1 хвилину. Дезінфікуючі розчини викликають їх загибель через кілька хвилин. Чутливі до сулеми в концентрації $0,1\%$, до $3\text{--}5\%$ розчинів лізолу і фенолу, ультрафіолетового опромінювання.

Антигенна структура і фактори патогенності. Збудник є факультативним внутрішньоклітинним паразитом, здатність до розмноження у макрофагах обумовлюють V- і W-антигени. Антиген W міститься у зовнішній мембрані, антиген V – у цитоплазмі. Вони забезпечують резистентність мікроорганізму до внутрішньоклітинного фагоцитозу.

В той же час продукція мікробом фракції 1 (капсульний антиген) частково захищає його від фагоцитозу поліморфноядерними лейкоцитами. До інших факторів вірулентності належать пестицини, фібринолізин, коагулаза і ліпополісахаридний ендотоксин. Продукція V- і W-антигенів опосередкована плазмідами. У збудника не встановлено окремих серотипів, але біотики *antigua*, *orientalis* і *mediaevalis* мають певне географічне розповсюдження, яке, імовірно, відображає їх участь у попередніх епідемічних спалахах.

У чумній паличці виявлено різні токсини і субстанції: деякі пов'язані з бактеріальною вірулентністю, зокрема полісахарид-протеїновий комплекс в оболонці або стінці бактерії (він відомий під назвою “фракція 1”); два антигени, які називаються V і W; фактори фібринолізу і коагуляції та бактеріальний пігмент. Ще недостатньо відомо, що з цих факторів визначає патогенну силу мікроба, однак встановлено, що “фракція 1” має різко виражену некротичну дію. Хромосома, плазмід: pPst (6 мДа), pCad, (45 мДа), pFra (60 мДа), pPst кодують синтез ферментів патогенності: фібринолізину і плазмокоагулази, а також пестицину. Плазмід pFra кодує синтез FI-антигену – глікопротеїдної природи, який продукується при температурі 37 °C і перешкоджає поглинанню мікроба фагоцитами, а також синтез F2-фракції, “мишачого токсину”. Відомо, що він має здатність блокувати адренергічні рецептори та інгібувати дихальну активність мітохондрій. Плазмід pCad кодує синтез V- і W-антигенів (V-антиген є пептидом, а W-антиген – ліпопротеїном), які забезпечують здатність бактерій зберігатися у фагоцитах. Антифагоцитарну активність мікроба забезпечують екзоферменти аденілатциклаза і цитохромоксидаза, а також пігмент, що зв'язує гемін, і здатність до синтезу ендогенних пуринів.

Епідеміологія. Великий внесок у боротьбу з чумою вніс український вчений, академік Д. К. Заболотний, чиє ім'я нині носить НДІ мікробіології і вірусології НАН України у Києві. Він першим висловив думку і довів, що резервуаром збудників чуми є дикі гризуни, зокрема, тарбагани. Чума уражує понад 200 видів диких гризунів і концентрується у південно-західних районах США, південних районах Індії, Індокитаї і Південній Африці. У США потенційними носіями збудника є земляні білки, миші, полівки, бабаки, лісові пацюки, степові собаки і бурундуки. Хвороба гризунів характеризується спалахами у весняно-літній період, варіаціями активності у різні роки, постійним залученням людей,

повільним регіональним розповсюдженням і рідкістю географічної регресії. У деяких циклічних системах хвороба викликає вимирання великих популяцій тварин-господарів, залишаючи в живих тільки резистентні особини та інфікованих бліх, які розшукують іншого господаря. Хвороба може персистувати також у природних осередках через наявність латентної інфекції у тварин, які знаходяться у стані зимівлі, при тривалому перебуванні збудника в ґрунті, у норах гризунів, перебуванні інфікованих бліх і персистенції інфекції в організмі резистентних гризунів. Хижаки – знищувачі гризунів – також можуть поширювати чуму. Тварини з родини котячих, такі як домашні кішки, при зараженні *Y. pestis* гинуть. Тоді, як лисиці, койоти і собаки, часто виджують і можуть служити серологічним критерієм хвороби диких гризунів. Зараження людини може відбутися від свійських тварин, які ловлять мігруючих в людське житло із польових осередків гризунів або на яких поселяються інфіковані збудником чуми блохи. Іноді, особливо в сезон зимового полювання, джерелами захворювань людини бувають зайці та кролики.

Блохи гризунів відіграють надзвичайно важливу роль у природному циклі розповсюдження чуми і приблизно на 85 % викликають захворювання людини. Після зараження у бліх розвивається обструкція верхніх відділів травного тракту, де розмножуються чумні бактерії. Під час наступного укусу блоха відригує вміст шлунка з великою кількістю чумних паличок, які там знаходяться. Особливо активними переносниками чуми є щурячі блохи *Xenopsylla cheopsis*, що переносять інфекцію як серед пацюків, так і серед інших гризунів і людей. Людські воші і кліщі також можуть передавати інфекцію від людини до людини.

В організмі бліх збудник розмножується у травній трубці і виділяється з екскрементами бліх, а також із кров'яною пробкою, яку блоха відригує під час укусу своєї жертви і вона потрапляє у кровообіг. Людина заражається трансмісивно – через укуси інфікованих бліх, контактним шляхом при контакті з інфікованими тваринами (при обробленні шкур і м'яса заражених тварин) і аліментарним шляхом – при вживанні в їжу продуктів, контамінованих чумними мікробами. Від хворих легеневою формою чуми відбувається аерогенне зараження.

В історії людства відомо три пандемії чуми. Перша пандемія, описана у VI ст., викликала загибель близько 100 млн людей. Друга пандемія у 1348 році забрала життя більше 50 млн людей, тобто чверть населення Європи. Третя пандемія почала-

ся у 1894 р. в Кантоні і Гонконзі. Природні осередки чуми існують і зараз на всіх континентах, окрім Австралії й Антарктиди. Зараз щорічно реєструється кілька сотень випадків чуми людини.

Патогенез і клініка захворювання. Первинне вогнище найчастіше локалізується на шкірі. Зараження відбувається у цьому випадку від диких гризунів, у першу чергу через бліх. Значно рідше (в розпалі епідемії) можливе повітряно-крапельне інфікування від людей, які хворіють на чумну пневмонію.

На шкірі в місці укусу комахою виникає, хоч і не завжди, первинний осередок у вигляді невеликої ділянки з серозно-геморагічним запаленням у центрі і лейкоцитарно-макрофагальним запаленням навколо. Макроскопічно вогнище має характер пустули або карбункула. Далі відбувається лімфогенна генералізація інфекції, при цьому в уражених лімфатичних вузлах виникає гостре геморагічне запалення з вираженим альтеративним компонентом. Клітинна (лейкоцитарна і макрофагальна) реакція у випадку бурхливого перебігу хвороби виражена слабо. Нерідко первинні зміни відразу виникають у лімфатичних вузлах (первинний бубон) без запальних змін у шкірі. Макроскопічно уражені тканини мляві, в центрі – темно-червоного кольору зі змазаною структурою; на периферії – набряклі, желеподібної консистенції. Чума з домінуванням ураження лімфатичних вузлів називається бубонною. Поряд з лімфогенною генералізацією відбувається і гематогенна. В результаті у багатьох органах виникають осередки геморагічного запалення, які макроскопічно нагадують крововиливи. Селезінка має типовий септичний стан: вона збільшена в розмірах у 2–3 рази, темно-червона, млява. Незалежно від форми чуми, для неї найбільш характерна гематогенна генералізація збудника. Захворювання перебігає як сепсис (геморагічна септицемія), що пояснюють недостатністю при чумі фагоцитарної реакції (ендоцитобіоз) і гуморального імунітету (антитіла виробляються вкрай повільно і не досягають високих титрів). Можливо, це пов'язано з тим, що паличка чуми має антигенну близькість до клітин людського тіла.

Принципово такий характер мають вогнища запалення і при первинній легеневої чумі, яка виникає значно рідше внаслідок повітряно-крапельного зараження від хворих на чумну пневмонію.

Незважаючи на свідчення про те, що чума являє собою найважчу, завжди смертельну інфекцію, на практиці встановлено, що вона може перебігати як у важкій, так і в легкій формі. Розрізняють кілька клінічних форм чуми: шкірну, бубонну, первинно-

вторинно-септичну, первинно- і вторинно-легеневу. До застосування антибіотиків летальність складала: при дисемінованих формах чуми до 100 %, при локальних формах – до 70 %, при антибіотикотерапії досягає 10 %.

Імунітет. Різної тривалості і напруженості. Відзначені випадки вторинних захворювань. Протективна активність забезпечується головним чином клітинною імунною відповіддю, що реалізується зокрема через імунні макрофаги.

Мікробіологічна діагностика. Використовують бактеріоскопічний, бактеріологічний, біологічний і серологічний методи дослідження, які проводять у спеціальних лабораторіях, що працюють відповідно до інструкцій: "Про режим роботи протичумних установ". Матеріалами для дослідження є: пункти бубонів, мокротиння, виділення карбункулів і виразок, кров, сеча, блювотиння, трупний матеріал. Для встановлення діагнозу чуми обов'язкові: бактеріоскопічне і бактеріологічне дослідження з одержанням культури палички чуми, а також перевірка діагнозу за допомогою біологічного експерименту: введення матеріалу, взятого на розтині, тваринам (у випадку чуми смерть тварин настає на 3–6-й день експерименту від геморагічної септицемії). При розтині трупів дотримуються особливих запобіжних заходів.

Матеріал засівають на поживні середовища (м'ясопептонний агар – МПА, бульйон Хоттінгера, елективні середовища). Підвищення титру антитіл виявляється серологічними методами в реакції пасивної гемаглютинації з 5-го дня хвороби і сягає піку на 14-му дні. Нові серологічні методи, такі як імуноферментний тест, добре корелюють із стандартним методом пасивної гемаглютинації, швидші та чутливіші. Також серологічне дослідження проводиться постановкою РГГА, ІФА, РН.

Профілактика і лікування. В ендемічних осередках чуми спеціальні загони ведуть спостереження за гризунами. При загрозовому поширенні інфекції проводять дератизацію й дезінфекцію. Важливе значення має санітарна охорона кордонів, особливо портів, від занесення чуми з інших країн. При виявленні випадків чуми вводять карантин. Підозрілих на зараження негайно ізолюють і проводять профілактичне лікування стрептоміцином (екстрена профілактика). Усіх хворих на чуму негайно госпіталізують у спеціальні відділення з умовами строгої ізоляції.

Специфічна профілактика проводиться живою протичумною вакциною EV (EV – ініціали хворої дитини, від якої виділили штам ієрсинії для ви-

готовлення вакцини). Тиждень лікують великими дозами стрептоміцину й окситетрацикліну. Потім проводять контрольне бактеріологічне дослідження. Хворого виписують лише при негативному результаті посівів. Велике значення має неспецифічна профілактика, яка включає: попередження захворювання людей і виникнення епізоотії у природних осередках, попередження завезення чуми на територію країни, яке здійснюється згідно зі спеціальними Міжнародними санітарними правилами; попередження зараження осіб, що працюють з інфікованим *Y. pestis* матеріалом. Вся робота з інфікованим матеріалом та при роботі у шпиталях з хворими на чуму повинна вестися у спеціальних захисних протичумних костюмах з дотриманням строгого порядку їх надягання і зняття. У разі появи хворого на чуму проводяться карантинні заходи.

Ентеропатогенні ієрсинії

До ентеропатогенних ієрсиній відносять збудників псевдотуберкульозу і кишкового ієрсиніозу: *Y. pseudotuberculosis* і *Y. enterocolitica* відповідно. *Y. enterocolitica* і *Y. pseudotuberculosis* – грамнегативні бактерії, не ферментують лактозу. Обидва мікроорганізми повільно ростуть на поживних середовищах, що використовуються для виділення інших кишкових бактерій. Штами різних видів ієрсиній диференціюються між собою і від *Y. pestis* на підставі серологічних реакцій та біохімічних тестів, а також чутливості до антибіотиків. Як і збудник чуми, ці види ієрсиній виробляють W- і V-фактори вірулентності. Крім того, у *Y. pseudotuberculosis* вірулентність пов'язана із здатністю цього мікроорганізму до внутрішньоклітинної персистенції. Обидва мікроби продукують ендотоксин, а *Y. enterocolitica* виробляє також термостабільний ентеротоксин. У обох типів ієрсиній існує велика кількість серотипів, що обумовлюють поширення інфекції у різних видів тварин, але інфекції людини викликаються обмеженою кількістю штамів.

Збудник псевдотуберкульозу (*Y. pseudotuberculosis*)

Псевдотуберкульоз (далекосхідна скарлатиноподібна лихоманка) – гостре інфекційне захворювання, яке характеризується вираженим поліморфізмом клінічних симптомів із переважанням токсикоалергічного синдрому, скарлатиноподібного висипу, ураженням шлунково-кишкового тракту, печінки, що нерідко має затяжний рецидивуючий

перебіг. Збудник псевдотуберкульозу *Y. pseudotuberculosis* уперше був описаний в 1883 р. Л. Мальяссе і В. Віньялем.

Морфологія. Грамнегативні рухливі палички.

Культуральні властивості. Добре ростуть на простих поживних середовищах. Оптимум розмноження 22–28 °С. Утворюють колонії в S-формі на щільних поживних середовищах при температурах нижче 37 °С і колонії в R-формі – при температурі 37 °С. На рідких поживних середовищах росте у вигляді плівки.

Фізіологія. Біохімічно активні. Основні біохімічні ознаки, необхідні для ідентифікації: продукція уреаз, ферментація рамнози, відсутність ферментації сахарози, відсутність продукції індолу, негативна реакція Фогеса – Проскауера.

Резистентність. Збудники нестійкі у довкіллі, гинуть при висиханні субстрату, під дією ультрафіолету й дезінфікуючих розчинів. Тривалий час зберігаються на харчових продуктах, у вологому ґрунті й воді. Епідемічно значущою особливістю цих мікробів є їх здатність до росту і накопичення при 4–5 °С (температура холодильників і овочесховищ).

Антигенна структура. За О-антигеном підрозділяються на 8 сероварів. Мають Н-антиген.

Епідеміологія. Основними джерелами збудників інфекції є тварини і птахи. Питання про роль людини як джерела збудника інфекції остаточно не вирішене. Як правило, в оточенні хворого на псевдотуберкульоз не буває наступних захворювань. У той же час у харчоблоках, особливо при ускладненні епідситуації, виявляється значна кількість інфікованих (до 15 %). Спостерігаються ієрсиніози і внутрішньолікарняного поширення. У природних умовах збудники псевдотуберкульозу і ієрсиніозу є паразитами гризунів, які виділяються з випорожненнями і сечею у навколишнє середовище. Найбільш контаміновані овочі, які закладаються на зберігання. При цьому створюються сприятливі умови для розмноження збудника (температура, вологість, наявність поживного субстрату). Мікроорганізми накопичуються на овочах і у навколишньому середовищі. Наприкінці зими і навесні частота виявлення ієрсиній в овочах сягає 10–20 %.

Патогенез і клініка захворювання. На псевдотуберкульоз та ієрсиніоз хворіють люди різного віку. Найчастіше захворюваність на ієрсиніоз реєструється у дітей 2–3 місяців та літніх людей з ослабленим імунітетом. Серед хворих переважають діти дошкільного та шкільного віку. Висока захворюваність молодих людей 17–20 років, що

визначається частим об'єднанням представників саме цього віку у колективи. Відмінностей у захворюваності чоловіків і жінок не відзначено. У перші дні хвороби бактерії виявляються в ротоглотці, потім у крові, сечі. У хворих на ієрсиніоз із виявленим з перших днів гастроентеритом у фекаліях завжди є бактерії. Для псевдотуберкульозу характерна виражена осінньо-весняна сезонність. Спорадичні випадки цих хвороб реєструються протягом усього року. Встановлено підвищення захворюваності через 2–3 роки. Ієрсиніози більше поширені у країнах з прохолодним кліматом, а також у країнах з розвинутою системою громадського харчування.

Клінічні форми ієрсиніозів. Ієрсиніози – гострі інфекційні хвороби, що характеризуються поліморфізмом клінічних проявів, ураженням шлунково-кишкового тракту, опорно-рухового апарату, печінки та інших органів, загальною інтоксикацією, часто рецидивуючим і затяжним перебігом. Тривалість інкубаційного періоду – від 3 до 10 діб. Після періоду ремісії (на 13–15-й день) приблизно у третини перехворілих виникають рецидиви хвороби. Розрізняють такі клінічні форми ієрсиніозу: екзематозна, артритична, жовтянична, менінгеальна, катаральна, змішана. У окремих хворих розвивається ієрсиніозний сепсис.

Імунітет. Слабкий, має нестерильний характер. Антитіла не захищають макроорганізм від інфекції. В організмі відбувається розвиток ГУТ.

Мікробіологічна діагностика: бактеріологічний метод – виявлення збудника у фекаліях та інших фізіологічних середовищах організму: сеча, кров, харкотиння, вміст абсцесів; серологічний метод: реакція аглютинації та непрямой гемаглютинації (на 3–4-му тижні та у динаміці хвороби). Діагностичним вважається титр 1 : 200 і вище; імуноферментний аналіз – визначення антитіл класу IgM у гострий період захворювання.

Профілактика і лікування. Специфічна профілактика не розроблена. Антибіотикотерапія: антибіотики вибору – хлорамфенікол, антибіотики резерву – цефалоспорини III–IV поколінь. При тяжких формах захворювання можливе поєднання одного з названих антибіотиків з аміноглікозидами. Середня тривалість курсу – 14 днів, антибіотики вводять парентерально. Неспецифічна профілактика включає: постійний санітарний контроль за водопостачанням, технологічним режимом обробки і зберігання харчових продуктів, боротьбу з гризунами.

Збудник кишкового ієрсиніозу (*Y. enterocolitica*)

Кишковий ієрсиніоз проявляється переважно у вигляді гастроінтестинальних форм, які найчастіше викликаються ієрсиніями серотипу O9, рідше – у вигляді генералізованих форм, етіологічним чинником яких є ієрсинії серотипу O3. Нерідко поєднання цих збудників викликає захворювання з одночасним розвитком як гастроінтестинальних, так і генералізованих форм кишкового ієрсиніозу. Генералізовані форми ієрсиніозу інколи супроводжуються розвитком специфічного гепатиту.

Етіологія. Збудник ієрсиніозу належить до родини *Enterobacteriaceae*, роду *Yersinia*, виду *Yersinia enterocolitica*. Дж. Шлейфстейн і М. Калеман у 1939 р. вперше описали збудника.

Морфологія. Грамнегативні палички, розміром 0,7–0,9×1,8–2,7 мкм, рухливі, капсулу не утворюють.

Фізіологія. Збудник ієрсиніозу (*Yersinia enterocolitica*) за своїми морфологічними, культуральними властивостями мало відрізняється від збудників псевдотуберкульозу, має антигенну спорідненість з іншими ентеробактеріями. Росте як на звичайних, так і на збіднених живильних середовищах. При температурі (+4...+8) °С мікроби здатні тривалий час зберігатися і розмножуватися на різних харчових продуктах. За біохімічними та культуральними властивостями *Y. enterocolitica* близька до *Y. pseudotuberculosis*. Оптимум росту 22–28 °С. За біохімічними властивостями виділяють 5 біоварів. Хвороба відноситься до зооантропонозів, однак, враховуючи психрофільність збудників, здатність їх розмножуватися в овочесховищах, кишковий ієрсиніоз відносять і до групи сапронозів. Зараження людей відбувається не тільки від тварини та хворої людини, але й через овочі, фрукти, інші чинники зовнішнього середовища.

Антигенна структура. За антигенною структурою виділяють 34 серовари, з них захворювання у людини викликають частіше серовари O3, O5, O6, O8, O9, 27, 30.

Патогенність. *Y. enterocolitica* має стандартні фактори патогенності для усіх ієрсиній, крім того, продукує термостабільний ентеротоксин, подібний до термостабільного ентеротоксину ЕТКП.

Епідеміологія. Збудник виділяється від гризунів, що мешкають у дикій природі, деяких птахів і прісноводних риб. Ці серовари часто непатогенні для людей. Найчастіше виділяють *Y. enterocolitica* O3 і O9 сероварів від свиней, O5 серовар – від

собак. Відомі випадки виділення цих варіантів ієрсиній від кішок і корів. Визначна роль у передачі збудника належить інфікованим харчовим продуктам (овочі, м'ясо, м'ясні вироби, молоко). Відомі внутрішньосімейні та міжсімейні осередки, спалахи у дитячих та інших організованих колективах, у лікарнях, особливо в гематологічних відділеннях, реанімації. Ієрсиніозом хворіють люди різного віку (від 4 місяців до 80 років). Захворювання на ієрсиніоз відзначаються у всі сезони року.

Патогенез і клінічна картина. Ієрсинії при проникненні в організм частково гинуть у шлунку, іноді викликаючи помірні явища гастриту, але основний патологічний процес вони викликають у дистальному відділі тонкої кишки. При високій вірулентності ієрсиній (наприклад, серовару O9) вони проникають у лімфоїдні утворення тонкої кишки, брижі, викликаючи їх ураження, а нерідко й генералізований процес з можливими ураженнями різних органів і систем. Звідси й поліморфізм клінічних форм і проявів захворювання. Однією з рідкісних форм кишкового ієрсиніозу є ієрсиніозний гепатит, який може створювати певні проблеми у диференційній діагностиці з іншими ураженнями печінки. Кишковий ієрсиніоз характеризується значним поліморфізмом клінічних форм захворювання: розвитком як гастроінтестинальних, домінуючим етіологічним фактором яких є ієрсинії серотипу O9, так і генералізованих форм, іноді з розвитком специфічного гепатиту. Вони переважно викликаються ієрсиніями серотипу O3, що є носіями плазмід вірулентності. Не виключено, що поєднання цих збудників викликає захворювання з одночасним розвитком проявів як гастроінтестинальних, так і генералізованих форм.

Мікробіологічна діагностика. Використовують бактеріологічний і серологічний методи дослідження. Матеріалом для бактеріологічного методу дослідження є випорожнення, ліквор, кров, сеча. Як і при діагностиці псевдотуберкульозу, матеріал для дослідження поміщають у фосфатний буфер і піддають холодовому збагаченню. Серологічна діагностика проводиться постановкою РНГА, з діагностичним титром 1 : 160. Важливе діагностичне значення має спостереження за наростанням титру антитіл у динаміці.

Профілактика і лікування. Специфічна профілактика не розроблена. При легкій формі антибактеріальну терапію не проводять. При середньотяжкій і тяжкій формах: антибактеріальна терапія – хлорамфенікол, цефалоспорины III–IV поколінь, аміноглікозиди. Курс лікування становить 7–10

днів. При легкій формі – значна кількість лужного питва, при середньотяжкій і тяжкій формах – глюкозо-сольові розчини. Антигістамінні препарати за показаннями. Неспецифічна профілактика аналогічна такій при псевдотуберкульозі.

19.4.8. РОДИНА VIBRIONACEAE

До родини Vibrionaceae (лат. *vibrio* – вібрувати) належать невеликі за розмірами грамнегативні злегка зігнуті бактерії, що формою нагадують кому. Мають один полярно розташований джгутик, стрімку спрямовану рухливість. Поширені як сапрофіти у водоймищах, у тому числі в стічних водах, морській воді. Поділяється на декілька родів. Роди *Vibrio*, *Aeromonas* і *Plesiomonas* містять види, патогенні для людини. Найбільше значення має рід *Vibrio*, до складу якого входить біля 60 видів. Типовий вид – *Vibrio cholerae*, збудник особливо небезпечного захворювання людини – холери.

19.4.8.1. Вібріони холери (рід *Vibrio*)

Холера – гостре захворювання, що виникає в результаті колонізації тонкої кишки холерними вібріонами. Хвороба характеризується епідемічним розповсюдженням і розвитком у важких випадках масивної діареї зі швидкою втратою позаклітинної рідини й електролітів.

Холерний вібріон уперше описав італійський вчений Ф. Пачіні в 1854 р., детально вивчив його властивості і виділив у чистій культурі Р. Кох у 1883 р., Ф. Готшліх у 1906 р. виділив із кишечника прочанина вібріон Ель-Тор, який відрізняється від холерного гемолітичними властивостями і також спричиняє холеру. У 1961 р. на о. Сулавесі діареї втратили сезонний характер, вибухнула епідемія холери, викликана вібріоном Ель-Тор, яка переросла у VII пандемію. У 1962 р. відбулося позачергове засідання експертного комітету ВООЗ, на якому вперше було ухвалено рішення вважати *V. eltor* таким же збудником холери, як і класичний *V. cholerae*. На початку 1993 р. з'явилися повідомлення про випадки холери у Південно-Східній Азії, викликаних вібріонами раніше невідомого серовару – *V. cholerae* O139. Окремі випадки холери, викликані цим сероваром, з'явилися на території Європи. Холерні вібріони O139 серогрупи "Бенгал" також прийнято вважати збудниками епідемічної холери. В Україні найбільш несприятлива епідемічна ситуація відзначалася у 1994–

1996 роках, коли холера була зареєстрована у 15 областях та місті Севастополі. Тоді перехворіло 1370 осіб, а у 999 осіб було виявлено бактеріоносійство.

Морфологічні властивості. *V. cholerae*, *V. eltor* мають форму зігнутих (що нагадують кому) або прямих поліморфних паличок довжиною

1,5–3 мкм, шириною 0,3–0,6 мкм, спор і капсул не утворюють, мають один полярно розташований джгутик (монотрих), завдяки якому дуже активно рухаються. У мазках із чистих культур розташовуються поодинокі, а у свіжих препаратах із фекалій хворого мають вигляд зграйок рибок. Вібріони холери добре фарбуються аніліновими

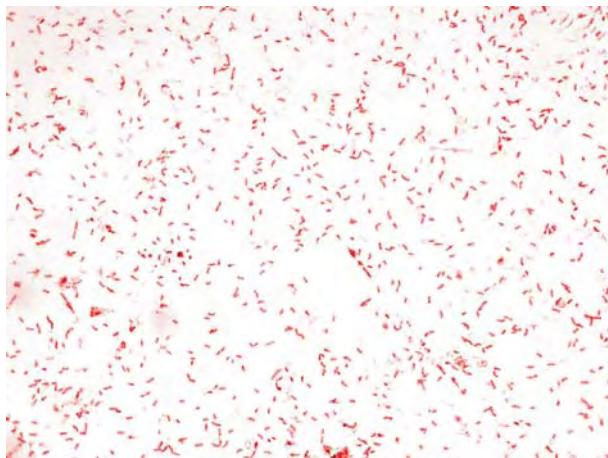


Рис. 19.26. *V. cholerae*. Фарбування за Грамом

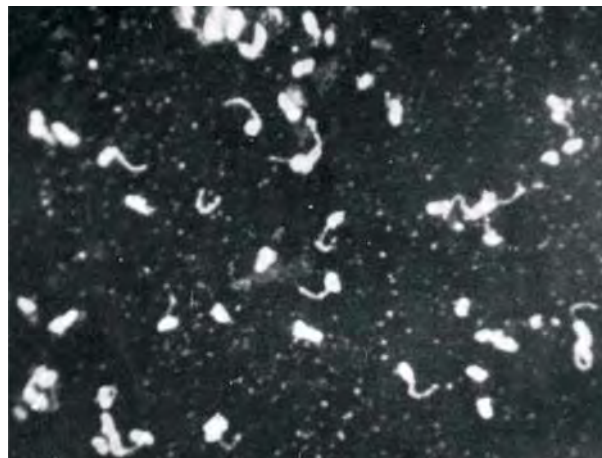


Рис. 19.27. *V. cholerae* – імунофлуоресценція

барвниками, грамнегативні. (рис. 19.26–19.27).

Під впливом фізичних, хімічних і біологічних факторів вони зазнають значної мінливості і можуть набувати форми кульок, зерен, колбоподібних і спіралеподібних утворень, здатні перетворюватись на L-форми, що слід враховувати при лабораторній діагностиці холери.

Культивування. Холерні вібріони – факультативні анаероби, легко культивуються в аеробних умовах при 37 °С. До поживних середовищ невибагливі, але вимагають лужної реакції (рН 8,5–9,5). Дуже добре й швидко ростуть у 1 % лужній пептонній воді (ПВ), випереджаючи ріст інших бактерій. Уже через 5–6 год. на її поверхні виникає ніжна плівка з відтінком блакитного кольору. На лужному МПА через 10–12 год. утворюють середніх розмірів гладенькі круглі прозорі колонії з блакитним відтінком і чітко окресленим краєм. Поверхня їх волога, блискуча (рис. 19.28).

Для культивування холерних вібріонів запропоновано селективні середовища Монсура (таурохолат-телурит-желатиновий агар) і TCBS (тіосульфат-цитрат-бромтимол-сахарозний агар). На середовищі Монсура колонії прозорі або на-



Рис. 19.28. Колонії *V. cholerae* на лужному МПА

півпрозорі сіривато-чорного кольору з каламутним краєм, на TCBS – плоскі жовті колонії на фоні блакитно-сірого середовища. При посіві у стовпчик желатину спочатку виникає розрідження його у вигляді бульки, потім воно набуває вигляду лійки і закінчується пошаровим розрідженням.

Біохімічні властивості. Біохімічна активність холерних вібріонів дуже висока. Вони ферментують галактозу, глюкозу, мальтозу, манозу, лактозу, сахарозу. У перші 48 год. не розщеплюють арабінозу й лактозу. Утворюють індол, аміак, відновлюють нітрати до нітритів, спричиняють зсідання молока, продукують лецитиназу, гіалуронідазу, колагеназу, протеїназу, нейрамінідазу. Останній фермент розкладає нейрамінову кислоту епітеліальних клітин тонкого кишечника. Всі вібріони діляться на 8 груп по відношенню до трьох цукрів (маноза, сахароза, арабіноза) – класифікація за Б. Хейбергом. Першу групу, до якої належать істинні збудники холе-

ри, складають вібріони, що ферментують манозу і сахарозу і не ферментують арабінозу: вони розріджують желатин, гідролізують казеїн, згортають плазму кролика, розріджують згорнуту сироватку, пептонізують молоко, розкладають білки до аміаку й індолу. H_2S не утворюють. Решта груп об'єднують нехолерні вібріони.

Антигенна структура. Холерні вібріони мають термостабільні специфічні О-антигени і термолабільні джгутикові Н-антигени. За О-антигеном усі вібріони поділені на багато серогруп: О1, О2, О3... О80. Холерний вібріон відноситься до О1 серогрупи. У свою чергу, О1-антиген складається з окремих антигенних фракцій А, В, С. Різні комбінації їх властиві трьом сероварам: Огава (АВ), Інаба (АС) і Гікошіма (АВС). Усі три серовари аглютинуються О1 сироваткою. *V. eltor* належить до серогрупи О1. Крім того, серед холерних вібріонів є ще серогрупи RO та О139.

Таблиця 19.10. Диференціальні ознаки збудників холери

Ознака	<i>V. cholerae</i>	<i>V. cholerae eltor</i>	<i>V. cholerae</i> O139
Чутливість до класичного монофага (IV)	+	–	–
Чутливість до монофага Ель–Тор (V)	–	+	–
Аглютинація курячих еритроцитів	–	± (частіше+)	± (частіше+)
Чутливість до поліміксину (50 ОД)	+	–	–
Гемоліз еритроцитів барана	–	+	–
Гексаміновий тест	–	+	–
“CAMP”–тест	–	+	+

У табл. 19.10 наведено диференціальні ознаки холерних вібріонів.

Резистентність. У довкіллі холерний вібріон може зберігати життєздатність досить довго: у воді відкритих водойм – декілька місяців; добре розмножується у м'ясі, молоці (не кислому), навіть у воді з невеликою кількістю білка. Мікроби можуть тривалий час перебувати в рибі, молюсках, креветках, крабах, планктоні, добре переносити низьку температуру і замерзання. Холерні вібріони швидко гинуть під дією сонячного опромінення, при висушуванні, у кислому середовищі, при нагріванні (при кип'ятінні – негайно), дуже чутливі до кислої реакції (розчин соляної чи сірчаної кислоти

1 : 10 000 вбиває їх за кілька секунд). Дуже чутливі до дії мінеральних кислот і дезінфікуючих розчинів.

Епідеміологія. Основним природним біотопом холерних вібріонів є кишечник людини. Після зараження вони розмножуються у тонкому кишечнику і виділяються з випорожненнями у навколишнє середовище, контамінуючи воду, ґрунт, харчові продукти та інші об'єкти, де живуть від кількох днів до кількох тижнів. Холера – класична антропонозна, особливо небезпечна кишечна інфекція, яка має схильність до епідемічного поширення. Захворювання періодично розповсюджується по земній кулі у вигляді пандемій, коли уражується населення багатьох країн. Відомо вже 7 пандемій холери.

Після 1970 р. холера періодично виникала на півдні України (Одеса, Керч, Миколаїв, Херсон). Ендемічним осередком холери з давніх-давен була Індія, де щорічно реєструють кілька тисяч захворювань. Циркуляція холерних вібріонів серед людей зумовлена наявністю легких форм хвороби, формуванням вібріононосійства та забрудненням водоймищ.

Фактори патогенності. Холерні вібріони виділяють два типи токсинів:

- 1) білковий екзотоксин (холероген), який діє на ентероцити тонкого кишечника, спричиняючи ентерит з водянистими випорожненнями і зневоднення організму. Продукція екзотоксину детермінована геном холерного бактеріофага;
- 2) ендотоксин – ліпополісахаридний комплекс, який звільняється тільки при руйнуванні вібріонів; він також бере участь у механізмі розвитку хвороби.

Токсигенні штами O1, O139 мають ген холерного токсину (*vct+*) і викликають холеру, схильну до широкого епідемічного розповсюдження.

Клінічні прояви. Вхідними воротами інфекції при холері є травний канал. Інкубаційний період триває від кількох годин до 5 днів. Подолавши шлунковий кислий бар'єр, вібріони швидко розмножуються у тонких кишках, де лужне середовище сприятливе для них. Важливе значення має колонізація вібріонами слизової оболонки кишечника. Вони проникають через шар слизу, відбувається їх адгезія на епітелії. Холероген активує фермент аденілатциклазу, яка збільшує продукцію аденозинмонофосфату, що супроводжується інтенсивним виділенням із клітин води, іонів Na і Cl. Виникає профузний пронос і сильне зневоднення організму. Випорожнення часті, рясні, втрачають специфічний фекальний запах і нагадують на вигляд рисовий відвар із запахом свіжої риби. Приєднується багаторазове блювання, що призводить до ще більшої втрати рідини, яка може сягати 10 л і більше на добу. Температура тіла нормальна або знижується до 35 °С. Інколи розвивається блискавична форма хвороби, коли навіть без явищ проносу ("суха" холера) виникає сильна інтоксикація, яка закінчується смертю. В останні роки у більшості випадків спостерігаються стерті й легкі форми захворювання..

Імунітет при холері гуморально-клітинний. Після перенесення хвороби виникає стійкий антимікробний і антитоксичний імунітет. У період видужування в сироватці крові збільшується кількість IgA. Важливе значення має утворення місцевого імунітету

слизової оболонки кишечника. Утворені секреторні Ig перешкоджають адгезії холерних вібріонів на ентероцитах тонкої кишки. Інколи реконвалесценти протягом 3–4 тижнів стають вібріононосіями. Повторні захворювання трапляються дуже рідко.

Мікробіологічна діагностика. Холера – особливо небезпечна інфекційна хвороба, тому мікробіологічні дослідження проводять у спеціальних режимних лабораторіях. Основним і вирішальним у лабораторній діагностиці холери є бактеріологічне дослідження. Від хворих беруть випорожнення, блювотиння, шматочки забрудненої білизни, від трупів – тканини тонкого кишечника і жовчний міхур. Досліджують також харчові продукти, воду, мул, рибу, жаб та ін.

При взятті матеріалу від хворих широко практикують ректальний спосіб: стерильний ватний тампон або алюмінієву петлю вводять у пряму кишку на глибину 5–10 см, забирають вміст і вносять у флакон (пробірку) з 1 % лужною ПВ.

Матеріали потрібно взяти до початку лікування. Їх вміщують у стерильний скляний посуд і з великими пересторогами доставляють у лабораторію не пізніше 3 год. після взяття. При транспортуванні матеріалу на велику відстань банки, колби, пробірки поміщають у металевий посуд, переклавши їх стружками, потім упаковують у дерев'яний ящик, пломбують і надсилають до лабораторії спеціальним посланцем. Матеріал направляють до лабораторії або у нативному вигляді – у 5 мл 1 % ПВ рН 7,8 (транспортне середовище), або в 10–50 мл 1 % ПВ рН 7,8 чи рН 9,3 (перше середовище збагачення). На 1-му етапі – матеріал засівають у 10–50 мл 1 % ПВ. Паралельно застосовують також експрес-методи діагностики: імунофлуоресцентний і РНГА. На 2-му етапі здійснюють висів з 1-го середовища збагачення на ЛМПА (лужний МПА) або селективні середовища. Пересіви в рідкі й на щільні середовища проводять із поверхні ПВ великою бактеріологічною петлею діаметром 5 мм. На 3-му етапі – висів через 5–6 год. вирощування з 2-го середовища збагачення на ЛМПА (або селективні середовища). Через 16–24 год. інкубації на 4-му етапі проводять відбір підозрілих колоній зі щільних середовищ. При відборі колоній використовують пробу на оксидазу або індикаторні папірці (СІП-1 – набір для ідентифікації вібріонів). Оксидазопозитивні колонії перевіряють у РА на склі ("слайд-аглотинація") з холерною сироваткою O1, у розведенні 1 : 100. При позитивній реакції ставлять слайд-аглотинацію з сироватками Гікошима, Інаба й Огава (1:50), готують мазки для

забарвлення за Грамом і оброблення люмінесцентними сироватками. Позитивна РА з холерною О1 або Гікошима, Інаба й Огава-сироватками або позитивна реакція з люмінесцентними антитілами у поєднанні з морфологічними й культуральними ознаками та специфічною іммобілізацією антитілами дозволяють видати попередню відповідь про виявлення холерних вібріонів О1 серогрупи. Підозрілі колонії, що аглютинуються і не аглютинуються холерними О1-сироватками, відсівають на середовище Ресселя або лужний агар для виділення чистої культури та її ідентифікації. На 5-му етапі проводять ідентифікацію. Відбирають культури із середовища Ресселя й перевіряють їх у слайд-аглютинації з холерними сироватками О1, Гікошима, Інаба й Огава. При негативних результатах із цими сироватками ставлять слайд-аглютинацію із холерною сироваткою О139. На основі позитивної РА видають попередню або остаточну відповідь про виділення холерного вібріона О1 серогрупи відповідного серовару. Якщо виділена культура реагує з холерною сироваткою О139 при негативних результатах з О1-сироваткою, видають відповідь про виділення холерного вібріону О139 серогрупи. На 6-му етапі – враховують результати ідентифікації й видають остаточну відповідь про виділення культури холерного вібріона відповідної серогрупи: О1, (Інаба, Огава, Гікошима) або О139 із зазначенням гемолітичної активності, чутливості до антибіотиків. Для культур холерних вібріонів О1 серогрупи вказують належність до біовару (*V. cholerae*, *V. eltor*). При виділенні від хворого або вібріоносія культури, яка не аглютинується сироватками, видають відповідь про виділення холерних вібріонів не О1 серогрупи (НАГ-вібріонів). При масових захворюваннях на холеру проводять дослідження на носійство холерних вібріонів. Взяття матеріалу й бактеріологічне дослідження проводять за такою ж схемою, як і при діагностиці холери. Обов'язкове лабораторне дослідження контактних осіб.

Лікування. Особи, які були у тісному контакті з хворими на холеру, підлягають екстреній профілактиці тетрацикліном. З цією метою їм дають по 0,3 г препарату 3 рази на день протягом 4 діб. Лікують хворих еритроміцином, тетрацикліном, метацикліном, доксакикліном або левоміцетином протягом не менше 5 днів.

Профілактика. Основним у профілактиці холери є раннє виявлення хворих і вібріоносіїв, їх ізоляція, госпіталізація, виявлення всіх контактних осіб. Екстрена профілактика за допомогою анти-

біотиків проводиться для осіб, які були у тісному контакті з хворими на холеру. Обов'язковою є остаточна дезінфекція в епідемічному осередку, бактеріологічне обстеження на збудника холери об'єктів зовнішнього середовища. Вакцинація холерною вакциною та холероген-анатоксином одноразово в дозі 0,8 мл – дітям після 7 років і дорослим. Імунітет триває 4–6 міс. Ревакцинація – не раніше ніж через 3 міс. після первинної вакцинації за епідемічними показаннями. Робота медперсоналу в госпіталі для хворих на холеру проводиться у костюмі, що складається з піжами, медичного халата, шапочки, шкарпеток, легкого взуття. Перед проведенням обробки хворого медперсонал надягає рукавички та маску. Наприкінці зміни знімають костюм у відведеній для цього кімнаті, миють руки теплою водою з милом, приймають душ.

Сучасна вакцина являє собою комплексний препарат, що складається з холероген-анатоксину (70 %) і хімічного О-антигену (30 %) обох біоварів і сероварів Огава й Інаба. Щеплення забезпечує вироблення віброцидних антитіл і антитоксинів у високих титрах. Вакцинація населення проводиться за епідемічними показаннями.

19.4.8.2. Вібріони паратегмолітичні (під *Vibrio*)

Патогенні властивості інших бактерій, що належать до роду *Vibrio*, вивчені недостатньо. Найбільший інтерес з точки зору медицини представляють *Vibrio parahaemolyticus* і *Vibrio vulnificus*.

Vibrio parahaemolyticus

Галофільний вібріон, збудник гострих діарей людини. Захворювання, викликані галофільними вібріонами, посідають значне місце серед кишкових інфекцій нез'ясованої етіології.

Культивування. Використовують стандартні середовища для виділення ентеробактерій.

Біохімічні властивості. Не ферментують сахарозу. Розщеплюють манітол, орнітин. Наявна ліпаза. Реакція Фогеса – Проскауера позитивна. Чутливі до поліміксину.

Резистентність. Параатегмолітичний вібріон витримує і навіть краще розмножується при підвищених концентраціях солі (галофільність). Вони чутливі до дії високої температури, разом з тим у великих кусках риби витримують кип'ятіння 15 хвилин; таким чином, навіть термічна обробка не гарантує повного знищення галофільних вібріонів.

Епідеміологія. Поширений повсюдно у прісній і морській воді. Захворювання є епідемічним в Японії та інших країнах Південно-Східної Азії, заражаються при вживанні сирих і засолених морських продуктів (зокрема устриць) і при купанні.

Патогенез. Основним фактором розповсюдження інфекції є первинно інфіковані гідробіоти, які, залежно від національних особливостей, уживають сирими або солоними, в'яленими, копченими. У мало посолених і недов'ялених риби вібріони можуть не тільки зберігатись, але й розмножуватись при відповідній температурі. Одночасно з розмноженням вібріони виділяють у харчові продукти сильні екзотоксини, при вживанні яких і розвивається токсикоінфекція з переважним ураженням шлунка і тонкого кишечника. Інкубаційний період від 2 до 24 годин, у середньому 6 годин. Спостерігається діарейний синдром, викликаний термолабільними і термостабільними токсинами. Температура тіла підвищується до 38–39 °C і нормалізується на другий день захворювання, спостерігаються діарея, нудота, блювання, біль у животі.

Мікробіологічна діагностика така ж, як при холері. На TCBS-агарі збудник утворює зеленуваті колонії, оскільки не ферментує сахарозу і здатний утилізувати орнітин.

Vibrio vulnificus

Майкл Сгро і Еміль Шейху описали цей мікроорганізм у 1978 році.

Культикування. Потребує 1 % NaCl для росту; добре росте на кров'яному агарі.

Біохімічні властивості. Ферментує лактозу, салицин, лізин. Не розщеплює аргінін.

Епідеміологія. Живе у морському середовищі: у дельтах солоних водоймищ або у прибережних акваторіях. Інфекція часто розвивається після вживання морепродуктів, особливо устриць. Бактерії можуть потрапити в організм через відкриті рани при плаванні в інфікованій воді або через прокол ран від колючок риб, таких як тілапії.

Патогенез. Викликана *Vibrio vulnificus* інфекція зазвичай має низьку смертність. Симптоми включають блювання, пронос, болі в животі і пухирцевий дерматит, який іноді помилково приймають за пухирчатку. При проникненні через рани на шкірі може викликати целюліт – запалення пухкої підшкірної клітковини. У людей з ослабленою імунною системою, хронічними захворюваннями печінки *Vibrio vulnificus* може швидко потрапити у кровообіг, що викликає тяжкі ускладнення і може навіть призводити до смерті. У пацієнтів із розвитком

сепсису рівень смертності різко зростає до 50 %, при цьому більшість хворих помирає протягом перших 48 годин з моменту інфікування. *Vibrio vulnificus* часто призводить до великих виразок, які вимагають хірургічного втручання або навіть ампутації.

Бактеріологічний діагноз ставлять (як і при холері) шляхом посіву матеріалу на TCЖС-агар (тіосульфат цитрат жовчносольовий сахарозний агар), на якому збудник утворює зелені (85 %) або жовті (15 %) колонії.

Лікування. Має певний ефект застосування третього покоління цефалоспоринов і тетрацикліну (наприклад, цефтріаксон і доксициклін). Необхідно визначати чутливість збудників до антибіотиків перед призначенням лікування.

Неспецифічна профілактика носить санітарно-просвітницький характер.

Решта видів роду *Vibrio* схожа за морфологією та фізіологією, менш небезпечні для людини, рідко ідентифікуються у мікробіологічних лабораторіях. Специфічна профілактика не розроблена.

19.4.9. АЕРОМОНАДИ (РІД AEROMONAS)

Aeromonas spp. входять до родини Aeromonadaceae – грамнегативних паличкоподібних бактерій, що є факультативними анаеробами (тобто можуть розвиватися як у безкисневому, так і в кисневому середовищі). Рухливі завдяки наявності полярного джгутика. Найбільш вивченими з роду *Aeromonas* є бактерії виду *Aeromonas hydrophila*. Всього зараз відомо 25 видів бактерій із цього роду (*Aeromonas caviae*, *Aeromonas sobria*, *Aeromonas veronii* тощо). *A. hydrophila* широко зустрічається як у природних прісних і солоних водах, так і в ґрунті. Відомо, що бактерії *Aeromonas spp.* (зокрема окремі штамми *A. hydrophila*) є патогенами для риб та земноводних (жаб), однак можуть зустрічатися також і в кишковому тракті ссавців, у тому числі й людини. Із 1968 р. *Aeromonas hydrophila*, *A. caviae* і *A. sobria* визнані факультативними патогенами для людей з ослабленим імунітетом. Пізніше було виявлено, що бактерії *A. hydrophila* потенційно здатні викликати гастроентерит і у здорових людей.

Морфологія. Розміри 1–4 x 2–8 мкм., Г + Ц – 53–63 мол %. Ростуть при 20–30 °C, pH 7,0 на простих поживних середовищах. Деякі види здатні рости на мінеральних середовищах із джерелом вуглецю у вигляді глюкози й аргініну. Додавання до середовища 7,5 % натрію хлориду уповільнює ріст.

Тип ферментації вуглеводів – бродильний і дихальний. Непостійно ферментують глюкозу, мальтозу, трегалозу (з утворенням кислоти), крохмаль, гліцерин, желатин, казеїн, продукують ДНК-азу, оксидазу, каталазу, фосфатазу, виділяють аргініндегідрогеназу, редукують нітрати. Не ферментують інозит, дульцит, ксилозу, сечовину. Нечутливі до тетрациклінів, аміноглікозидів, поліміксину.

Резистентність. Бактерії *Aeromonas hydrophila* здатні зберігатися і навіть розмножуватися у різних продуктах (у т.ч. в морепродуктах) навіть при їх зберіганні в холодильнику. У той же час вони гинуть уже при нагріванні до 70 °С.

Фактори патогенності. Встановлено, що бактерії *Aeromonas hydrophila* можуть виробляти ентеротоксин, схожий на токсин, що виробляється вібрионом холери (*Vibrio cholerae*), а деякі штами здатні виробляти також і цитотоксини.

Епідеміологія. *Aeromonas hydrophila* зазвичай поширюється через заражену воду, але може передаватися і через їжу. Бактеріями *A. hydrophila* бувають досить часто заражені не тільки морепродукти (риба, ракоподібні, молюски), а й свинина, яловичина, баранина та м'ясо птиці. Проте вважається, що людина заражається в основному або через відкриті рани, або під час поглинання великої кількості бактерій з питною водою.

Патогенез. Інфікуюча доза для *A. hydrophila* невідома. Механізм патогенної дії *Aeromonas hydrophila* також досить мало вивчений. Слід припустити, що не всі штами цього виду бактерій патогенні для людини, або для зараження необхідний збіг декількох факторів. У будь-якому випадку, небезпека зараження більша для дітей до 7 років і для людей зі слабким імунітетом.

Клініка. При зараженні *A. hydrophila* можуть виникати гострі кишкові інфекції двох типів: або холероподібні, що супроводжуються рясною водянистою діареєю, або схожі на дизентерію з кров'янистими випорожненнями. Остання форма у важких випадках може тривати до кількох тижнів. У людей з ослабленим імунітетом може навіть розвинутися септицемія, і в цьому випадку інфекція набуває характеру, загрозливого для життя людини, уражуючи мозок, кістки, нирки, очі, м'які тканини. В результаті у пацієнтів з таким зараженням може розвинутися пневмонія, менінгіт, остеомієліт, септичний артрит, гангренозні ураження шкіри і т.п. Особливо велика ймовірність такого несприятливого розвитку захворювання у людей, хворих на лейкомію, карциному, цироз, а також у тих, хто проходить курс хіміотерапії або

приймає імуноінгібуючі препарати. Є також дані про те, що *Aeromonas hydrophila* (особливо при проникненні через рани на шкірі) здатна викликати целюліт – запалення пухкої підшкірної клітковини.

Мікробіологічна діагностика основана на виділенні та ідентифікації збудника. Матеріалом для дослідження слугують випорожнення або ректальні мазки, кров, мазки з ранової поверхні. Аеромонади добре ростуть на звичайних середовищах; на кров'яному агарі з ампіциліном (10 мкг/л) утворюють зони β-гемолізу. Більшість аеромонад не ферментує лактозу. Диференціацію аеромонад проводять на середовищах для ідентифікації ентеробактерій. На відміну від останніх, вони оксидазопозитивні, стійкі до вібріоциду 0/129 (що відрізняє їх від вібріонів) і утворюють індол (що відрізняє їх від псевдомонад).

Лікування і профілактика. Діареї, викликані аеромонадами, не вимагають етіотропного лікування (тільки симптоматичне). Інші форми хвороби вимагають антибактеріальної терапії. Збудники зазвичай резистентні до пеніциліну і цефалоспорино I і II поколінь; чутливі до аміноглікозидів, фторхінолонів і цефалоспорино III покоління.

19.4.10. ПЛЕЗИОМОНАДИ (РІД PLESIOMONAS)

До роду *Plesiomonas* належить єдиний (типовий) вид – *Plesiomonas shigelloides*.

Plesiomonas shigelloides є оксидазопозитивною, факультативно-анаеробною, грамнегативною паличкою, що мешкає у ґрунті і водному середовищі.

Вона є потенційним джерелом кишкових захворювань у людей, особливо в результаті вживання в їжу сирих морепродуктів. Як і *Aeromonas*, *P. shigelloides* поширені серед тепло- і холоднокровних тварин, включаючи кішок, собак, свиней, птахів, велику рогату худобу, грифів, жаб, змій, ящірок, прісноводних риб, тритонів і молюсків, у тому числі устриць та креветок. Молекулярні й філогенетичні дослідження показали, що цей вид *Plesiomonas* належить до родини Enterobacteriaceae оксидазопозитивні. Видова назва "shigelloides" походить із того факту, що багато штамів схожі на антигени шигел, особливо *S. sonnei*.

У людей гастроентерити, викликані *P. shigelloides*, є секреторні (водянисті) і схожі на дизентерійні коліти. При цьому продукується ентеротоксин,

який викликає секреторний гастроентерит. Але клінічні дані дозволяють припустити, що у патогенезі ентероінвазії відіграє значнішу роль, ніж продукція ентеротоксину. Загальний патогенний потенціал *P. shigelloides* низький, відповідно до низької захворюваності людини і тварин.

Дослідження показали, що *P. shigelloides* виробляє цитолізину. Цитолізину можуть відігравати певну роль у стимуляції колонізації, вторгнення в епітеліальні клітини або гальмування резидентної мікрофлори.

Мікробіологічна діагностика. Патогенез інфекції *P. shigelloides* не вивчений. Основними факторами інфекції є токсигенність та інвазивність збудника. Підозрою на інфекцію є діарея у хворих. Проводиться загальний бактеріологічний аналіз, серотипування. Діагностика ґрунтується на виділенні та ідентифікації збудника і тестуванні чутливості до антибіотиків.

Лікування включає антибіотикотерапію. Збудник звичайно чутливий до більшості антибіотиків широкого спектра дії, стійкий до пеніцилінів.

19.4.11. ГЕМОФІЛЬНІ БАКТЕРІЇ (РІД НАЕМОФІЛУС)

Рід *Haemophilus* належить до родини Pasteurellaceae, налічує близько 20 видів. Представники роду являють собою дрібні (до 0,3 мкм) поліморфні нерухливі кокобактерії або палички (іноді коки, ниткоподібні бактерії), не здатні утворювати спори. За Грамом забарвлюються негативно, належать до факультативних анаеробів.

19.4.11.1. *Haemophilus influenzae*

Гемофільні палички, (паличка Афанасьєва – Пфейфера, *Haemophilus influenzae*) – нерухома паличкоподібна бактерія родини Pasteurellaceae. Спочатку описана в 1892 році німецьким бактеріологом Ріхардом Пфейфером як збудник інфлюєнзи (грипу). Деякі види гемофільних бактерій патогенні для тварин, інші – для людей. Із організму людини виділено 9 видів гемофілів, із них патогенними є *H. influenzae* та *H. ducreyi* (збудник м'якого шанкру).

Морфологія. Це невеликі (0,3–0,4 × 1,5 мкм) нерухомі неспороутворюючі грамнегативні кокобацили, які при глибокому фарбуванні поляричних тілець можуть мати вигляд грампозитивних. При забарвленні за Грамом бактерії роду *Haemophilus* виглядають як дрібні блідозабарвлені грамнегатив-

ні палички, іноді формують тонкі філаменти (рисунок 19.29).

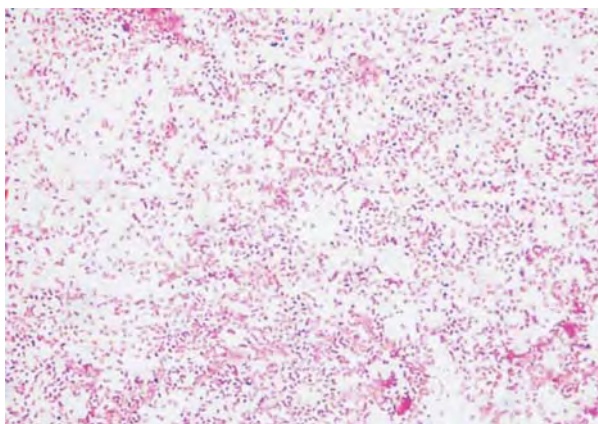


Рис. 19.29. *Haemophilus influenzae*. Фарбування за Грамом

Невеликі розміри, клітинний поліморфізм і недостатнє сприйняття фарб – все це ускладнює виявлення гемофільної палички у патологічному матеріалі, тому деякі автори пропонують поряд із забарвленням за Грамом проводити забарвлення метиленовим синім. У цьому випадку мікроорганізми мають синій колір на сіро-блакитному фоні.

Культуральні властивості. Для свого росту вимагають спеціальних факторів: Х (протогем або протопорфірин) та V (нікотинамідаденіндинуклеотид (NAD) або NAD-фосфат). Фактор Х міститься в еритроцитах у вигляді термостабільної групи тетрапіролів, які входять до складу гематину та геміну, і синтезується деякими мікроорганізмами (сарцини, стафілококи).

Обов'язковою умовою для росту є наявність у поживному середовищі свіжої крові (коня, барана), але самостійно *H. influenzae* не здатні лізувати еритроцити, тому для вивільнення необхідних факторів росту клітини крові руйнують при приготуванні поживного середовища ("шоколадний агар", середовище Левінталя).

Фактор V – термолабільний кофермент, який є складовою частиною вітамінів групи В. Обидва ці фактори присутні в крові, однак у нативній крові барана або людини знаходяться ферменти (НАД-ази), здатні руйнувати V фактор. Тому V-залежні гемофіли досить погано ростуть на кров'яному агарі. Утворює колонії S- і R-типу. Гладенькі колонії S-типу утворюють *H. influenzae* типу В, які мають капсулу.

Біохімічна активність. *H. influenzae* (типовий вид роду) – каталазопозитивні, оксидазоваріабельні, редукують нітрати, розщеплюють глюкозу, мають уреазу, деякі штами виділяють індол, не утворюють сірководень.

Антигенні властивості. Антигенна структура *H. influenzae* включає антигени двох типів – капсульні і соматичні. За капсульним антигеном їх поділяють на 6 серотипів (a, b, c, d, e, f), які визначають у серотипуванні в РА з політиповими та монотиповими сироватками. Більшість *H. influenzae*, представників нормальної мікрофлори верхніх відділів респіраторного тракту, є безкапсульними формами, які прийнято називати “нетипованими”.

Фактори вірулентності. Наявність капсули є основним фактором вірулентності. Більшість інвазивних інфекцій викликається штамами *H. influenzae* типу b (Hib). Капсула Hib складається із полірибозилрибітолфосфату (ПРФ), тобто містить у якості мономеру пентозу (рибозу) на відміну від інших типів, які містять гексозу. Це, ймовірно, і визначає вищий рівень їх вірулентності. Безкапсульні штами позначають як такі, що не типуються.

Резистентність. Бактерії малостійкі у навколишньому середовищі: швидко гинуть, знаходячись зовні організму людини. Гемофіли досить чутливі до нагрівання і звичайних дезінфікуючих засобів. Проте у *H. influenzae* виявлена здатність до продукції β-лактамаз, що обумовлює їх високу резистентність до деяких β-лактамних антибіотиків.

Епідеміологія. Гемофільні палички часто входять до складу нормальної мікрофлори слизових оболонок верхніх дихальних шляхів у здорових дорослих і дітей. Частота назофарингеального носійства у дорослих варіює в широких межах, досягаючи в деяких випадках 75 %. Нетиповані штами *H. influenzae* часто колонізують нижні дихальні шляхи у пацієнтів, які страждають на муковісцидоз. *H. influenzae* є патогеном виключно людини. Інфікування відбувається повітряно-крапельним шляхом або при контакті з контамінованим матеріалом. В організмі людини можна виділити 8 видів гемофілів, основними патогенами з яких вважаються *H. influenzae* і *H. ducreyi*. *Haemophilus influenzae* викликає респіраторні та менінгеальні інфекції, ендокардити, абсцеси, артрити, ураження шкіри, нігтів і очей. *Haemophilus influenzae* біовар *aegyptius* (паличка Коха – Вікса) зумовлює кон’юнктивіт і бразильську пурпурну лихоманку у дітей. Останнім часом серед патогенів захворювань органів дихання, таких як пневмонія, загострення хронічного бронхіту та хронічного обструктивного захворю-

вання легень, поряд з *Haemophilus influenzae* все частіше виявляється *Haemophilus parainfluenzae*.

Патогенез. Воротами інфекції є слизова оболонка носоглотки. Збудник може тривалий час персистувати в області воріт інфекції у вигляді латентної (бессимптомної) інфекції. У деяких випадках, в основному в осіб зі слабким імунітетом, латентна форма переходить у маніфестну. Інфекція поширюється по навколишніх тканинах, обумовлюючи розвиток синуситів, отитів, бронхітів, пневмоній, запалення підшкірної клітковини, або шляхом гематогенної дисемінації уражує суглоби та інші органи, перебігаючи за типом сепсису. Штами гемофільної палички, що не мають капсули, уражують тільки слизові оболонки. Системні захворювання викликають лише збудники, що мають капсулу, в 95 % – це гемофільні палички типу b. Більш виражена патогенність цих штамів пов’язана з тим, що капсула здатна пригнічувати фагоцитоз. Виявлено синергізм між гемофільною паличкою і деякими респіраторними вірусами. У тих, хто переніс захворювання, розвивається досить стійкий імунітет.

Клініка. Спочатку *H. influenzae* ідентифікували як збудника грипу, після встановлення вірусної природи грипу (1933 р.) виявилось, що мікроб є одним із збудників пневмонії, менінгіту, епіглотиту. Хворіють діти у віці до 3 років, а також дорослі зі слабким імунітетом. Викликає перикардит, целюліт, остеомієліт, септичний артрит, а також розвиток діабету першого типу. *H. influenzae* уражує тільки людей. Капсула є фактором патогенності і захищає мікроорганізм від дії імунної системи людини. Клінічна картина захворювання визначається локалізацією запального процесу. Симптоми менінгіту, викликаного гемофільними бактеріями, не відрізняються від симптомів при менінгококовій або пневмококовій інфекціях. Тому діагностика базується головним чином на виділенні й ідентифікації збудника. Гнійне ураження мозкових оболонок призводить до важких ускладнень – втрати зору, глухоти, гідроцефалії.

У дітей можливі фульмінантні (блискавичні) форми ларинготрахеїту і епіглотиту з набряком гортані, що вимагають термінової трахеотомії та інтубації.

За даними світової статистики, гемофільна інфекція займає одне з перших місць серед причин дитячої смертності. Летальність при гнійному менінгіті, сепсисі й епіглотиті за відсутності адекватного лікування складає 90 %.

Імунітет. Протягом перших 3–6 місяців життя діти захищені від інфекції материнськими IgG,

отриманими пасивно через плаценту. Без штучної імунізації дітей віком від 2 місяців до 3 років рівень антитіл у них мінімальний. Після збільшення рівня антитіл хвороба стає набагато менш поширеною. Штучна активна імунізація повинна початися з 2-місячного віку, коли пасивний імунітет слабшає і дитина стає вразливою. Антикапсульні антитіла стимулюють фагоцитоз, а також бактеріоліз. Таким чином, антитіла сироватки крові, лізоцим і фагоцити діють спільно під час бактеріємії. Протягом багатьох років вважалося, що бактерицидні антитіла проти капсули *H. influenzae* повністю відповідають за резистентність до інфекції. Однак недавні дослідження підкреслили протективну роль антитіл проти соматичних (клітинна стінка) антигенів. Крім того, опсонізуючі антитіла також відіграють важливу роль у захисті. Імунітет після перенесеної гемофільної інфекції мало вивчений. Проте відомо значення сироваткових протективних антитіл проти капсульного антигену *H. influenzae* типу b (анти-PRP антитіла). У дорослих, незважаючи на присутність антитіл, можуть розвиватися пневмонія і артрит, викликані *H. influenzae*.

Мікробіологічна діагностика. Матеріал для дослідження – мазок з носоглотки, кров, мокрота або ліквор. При отитах, синуситах досліджують гнійні виділення, а при септичних артритих – суглобову рідину. Мікроскопічне дослідження малоінформативне, проте застосовується при гнійному менингіті (вивчення мазків із цереброспінальної рідини, забарвлених за Грамом).

Для поліпшення виділення *H. influenzae* з клінічного матеріалу рекомендується використовувати шоколадний агар. Імовірність виділення *H. influenzae* з клінічного матеріалу нижніх дихальних шляхів підвищується при використанні поживних середовищ, що містять бацитрацин (можна застосовувати як готові комерційні середовища, так і виготовлені на основі шоколадного агару). Також можуть бути використані комерційні сапоніно-бацитрацинові диски або диски з бацитрацину (10 ОД). Висока концентрація цього антибіотика пригнічує ріст більшості інших мікробів, які є представниками мікрофлори дихальних шляхів (стафілококів, стрептококів та ін). Це дозволяє ізолювати гемофільну паличку із сильно контамінованого клінічного матеріалу. Оптимальними умовами інкубації *H. influenzae* є волога атмосфера з підвищеним вмістом CO₂ (5–10 %) і температура 35–37 °C. Подібні умови можуть бути створені у CO₂-термостаті або при інкубації чашок в ексікаторі із запаленою свічкою. Горіння свічки знижує концентрацію кис-

ню і підвищує рівень CO₂, який досягає 3 %. При тестуванні чутливості *H. influenzae* до макролідів методом дисків (дифузія в агарі), виявляється понад 50 % помилок в інтерпретації результатів, тому рекомендується використовувати Е-тести, як найвірогідніший і простий кількісний метод. У зв'язку з тим, що гемофільні палички відрізняються низькою життєздатністю у зовнішньому середовищі, рекомендується негайно (не пізніше 2 год.) доставляти матеріал у клінічну лабораторію. Для ідентифікації *H. influenzae* рекомендовані наступні тести:

- тест на наявність β-галактозидазної активності (у гемофільної палички відсутній цей фермент, і на підставі такого тесту вона може бути диференційована від інших видів гемофілів, які потребують X- і V-факторів);
- тест із сапонінами (оснований на здатності сапонінів лізувати еритроцити, що призводить до вивільнення X- і V-факторів. Зростання колоній навколо дисків із сапонінами і його відсутність поза зоною гемолізу служать диференціальною ознакою причетності досліджуваного мікроорганізму до роду *Haemophilus*);
- тест на здатність до сателітного росту (метод стимуляції росту іншими бактеріями).

М. Кіліан запропонував для біотипування *H. influenzae* використовувати ряд біохімічних тестів. На підставі тестів щодо продукції індолу, уреазної та орнітиндекарбоксилазної активності виділяють 8 біотипів *H. influenzae*. Біотипування має лише епідеміологічне значення.

Оскільки швидкість бактеріологічного методу ідентифікації невисока, ведуться розробки альтернативних методів для швидкої діагностики інфекцій, викликаних *H. influenzae*. Зараз запропоновані імунологічні методики виявлення капсульного антигену *H. influenzae* типу b у лікворі, крові, плевральній рідині та сечі: латекс-аглютинація, коаглютинація зі стафілококовим протеїном А, зустрічний імуноелектрофорез та імуноферментний аналіз. Також розробляються інші експрес-тести для виявлення *H. influenzae* типу b і нетипованих гемофільних паличок у клінічному матеріалі (за допомогою моноклональних антитіл, кон'югованих з імунопероксидазою, радіоактивно мічені ДНК-проби та ін.)

Лікування. Без етіотропної терапії деякі форми гемофільної інфекції (менингіт, епіглотит) майже завжди закінчуються смертю хворого. Необхідно якомога раніше почати етіотропну терапію. Найбільш

ефективним і малотоксичним є ампіцилін, однак в останні роки все частіше почали виділятися штамми гемофільної палички, резистентні до ампіциліну. У зв'язку з цим при лікуванні системних гемофільних захворювань рекомендується призначення більш токсичного левоміцетину. Після отримання антибіотикограми, якщо збудник виявиться чутливим до ампіциліну, переходять на цей антибіотик. Можна використовувати фторхінолони (ципрофлоксацин та ін), до яких гемофільна паличка зберігає свою чутливість. Для лікування легших форм гемофільної інфекції використовують еритроміцин, бісептол, дорослим – тетрациклін. Курс лікування повинен тривати 10–14 днів, а при лікуванні перикардитів та ендокардитів курс терапії повинен тривати 4–6 тижнів. Передчасна відміна антибіотиків, недостатні їх дози можуть призвести до рецидиву захворювання, зокрема гнійного менінгіту.

Профілактика. На відміну від дітей старшого віку і дорослих, діти віком до 5 років через недостатній розвиток імунної системи не можуть самостійно, без щеплення, формувати адекватний імунітет до гемофільної інфекції. Тому діти можуть захворювати на гемофільну інфекцію багаторазово. Створення кон'югованої вакцини для профілактики інфекції, викликованої *Haemophilus influenzae* типу b, дало можливість включити вакцинацію дітей 1-го року життя у календар щеплень багатьох країн світу. Масова вакцинація практично ліквідувала менінгіти, спричинені *Haemophilus influenzae* типу b, і знижила захворюваність на тяжку пневмонію на 20 %. В Україні обов'язкову вакцинацію запроваджено у 2006 році. Згідно з Національним календарем щеплень України, вводять три дози у 3, 4 та 5 місяців з ревакцинацією у віці 18 місяців. Усе частіше практикується введення вакцини для профілактики інфекції, зумовленої *H. influenzae*, як складової частини комбінованих вакцин, які також можуть включати вакцини проти дифтерії, правця, гепатиту В і кашлюку. В Україні для профілактики інфекцій, спричинених *Haemophilus influenzae* типу b, зареєстровано моно- та комбіновані вакцини. Сучасні кон'юговані вакцини проти інфекції, зумовленої *Haemophilus influenzae* типу b, є цілком безпечними. Ефективність цих вакцин доведена результатами проведених досліджень – після імунізації антитіла виявляються у 90–99 % дітей. Захистити дитину від контакту з гемофільною паличкою неможливо. Відтак потрібно її “підготувати” до цього контакту. Єдиним ефективним засобом запобігання у дитини розвитку Hib-інфекції є вакцинація.

19.4.11.2. *Haemophilus ducreyi*

Збудник м'якого шанкру був виділений російським лікарем О. В. Петерсеном (1887), а детально описаний італійським венерологом А. Дюкре (1890).

М'який шанкр – захворювання, що передається статевим шляхом і характеризується болючою виразкою в місці проникнення збудника (переважно на зовнішніх статевих органах) та регіональним гнійним лімфаденітом. Хворіють в основному молоді люди. Збудником є паличка м'якого шанкру *Haemophilus ducreyi*, грамнегативна бактерія.

Морфологія. Дрібна (1,2–1,5×0,5 мкм) паличкоподібна бактерія із закругленими кінцями. У мазках, узятих з тканин та рідких культур, часто утворюють характерні ланцюжки (стрептобацилярна форма). Нерухомі, утворюють капсулу.

Культуральні властивості. Хемоорганогетеротроф, факультативний анаероб. Не росте на простих поживних середовищах, для культивування застосовують середовища з кров'ю (кров'яний агар, шоколадний агар), необхідним фактором для росту на штучних поживних середовищах є гемін. На агаризованих поживних середовищах утворює дрібні, плоскі, напівпрозорі, сіро-жовті колонії (рис. 19.30). В аеробних умовах відзначено значний рівень поліморфізму, чиста культура може мати вигляд змішаної.

Епідеміологія. Зараження відбувається в основному статевим шляхом. Збудник виділяється з



Рис. 19.30. Ріст *H. ducreyi* на шоколадному агарі

поверхні м'якого шанкру. Захворювання розповсюджене в країнах, що розвиваються, з тропічним і субтропічним кліматом, особливо у перенаселених міських кварталах та портових містах. Захворювання стає актуальним для українців у зв'язку зі збільшенням міграційних процесів (туризм, відпочинок, робочі поїздки).

Патогенез вивчений недостатньо. Механізм утворення виразок незрозумілий, тому що *H. ducreyi* не виділяє токсинів і позаклітинних ензимів із цитотоксичною дією. Після перенесеного захворювання імунітет не формується. Можливе не тільки повторне зараження м'яким шанкром, але й аутоінокуляція – утворення нових виразок при потраплянні гною, що містить збудник, у мікротравми шкіри.

Клініка. Інкубаційний період 4–7 діб. Первинний елемент: папула з червоним вінчиком, згодом виникає пустула, ерозія, потім – виразка. Виразка викликає біль та болісну чутливість при пальпації. Паховий лімфаденіт (як правило, односторонній) розвивається у половини хворих, переважно через 1–2 тижні після появи виразки. Захворювання необхідно диференціювати із сифілісом, простим герпесом і венеричною лімфогранульомою.

Імунітет не формується.

Мікробіологічна діагностика. Діагноз встановлюється на підставі анамнезу, клінічної картини і лабораторного дослідження. Для виявлення збудника використовується мікроскопічне дослідження мазка з виразок, забарвленого за Романовським. Для діагнозу вирішальне значення має виявлення збудника у зіскрібках, які беруть гострою ложечкою або платиновою лопаткою з-під країв виразки. У гної *H. ducreyi* виявити важко. Мазки фіксують над полум'ям і фарбують за Романовським – Гімзою, Грамом або метиленовим синім. Для виключення одночасного зараження сифілісом хворим повторно роблять аналіз матеріалу із виразок на *T. pallidum* і протягом 6 міс. щомісячно проводять серологічні дослідження на сифіліс. Серологічні тести на сифіліс при м'якому шанкрі негативні.

Лікування. Після початку лікування (через 3–7 діб) відбувається епітелізація виразки. Захворювання добре піддається лікуванню. Лікують м'який шанкр зазвичай сульфаніламидами (сульфадиметоксин, сульфален тощо), які призначають внутрішньо. Виразки обробляють також сульфаніамідними препаратами (у порошках). Збудник чутливий до багатьох антибіотиків. Однак лікування ними може замаскувати співіснуючий сифіліс, тому при необхідності (стійкість до сульфаніамідів, важкий

перебіг, бубон) призначають такі антибіотики, які мало впливають на *T. pallidum* (стрептоміцин, канаміцин, гентаміцин). Прогноз сприятливий.

Профілактика. Специфічної профілактики не існує.

19.4.12. ПАСТЕРЕЛИ (РІД *PASTEURELLA*)

Пастерельоз (*Pasteurellosis*, геморагічна септицемія) – інфекційна хвороба багатьох видів сільськогосподарських та диких птахів, що характеризується явищами септицемії і запально-геморагічними процесами у внутрішніх органах, на серозних та слизових оболонках. Уперше збудника курячої холери у чистій культурі виділив Л. Пастер у 1880 році. У ці роки Пастер провів перші досліді з ослаблення культур бактерій і здійснив імунізацію птахів. Назву *Pasteurella* присвоєно на його честь у 1910 році, а викликані збудником захворювання – пастерельози. Рід *Pasteurella* включає групу бактерій, переважно патогенних для тварин, які можуть також виявлятися на слизових оболонках верхніх дихальних шляхів і травного тракту людини. Згідно з сучасною класифікацією, *Pasteurella* належать до родини Pasteurellaceae. Рід *Pasteurella* включає 4 види бактерій: *P. multocida*, *P. haemolytica*, *P. pneumotropica* і *P. ureae*.

Морфологічні властивості. Збудники пастерельозу – частіше *Pasteurella multocida*, рідше *P. haemolytica* та інші види пастерел. Бактерії нерухомі, спор не утворюють, свіжовиділені вірулентні штами мають капсулу. У мазках з крові і органів мають вигляд овоїдів, у культурах – коків (диплококів). Вони біполярно фарбуються аніліновими фарбами, грамнегативні, ростуть на звичайних живильних середовищах. Діляться пастерели порізному: прямим поділом на дві рівні половини зі швидким відокремленням дочірніх клітин одна від другої; поділом на дві половини з утворенням кока або бруньки на одному з кінців палички; шляхом розпадання на частинки; послідовним діленням палички на дочірні клітини з неповним відшнуровуванням, внаслідок чого утворюються ланцюжки мікробів; поділом коків на дві половини. Процес починається у центрі клітини, і площа поділу поширюється від центру до периферії. Також відомо, що є форми пастерел, які проходять крізь бактеріальні фільтри.

Культуральні та біохімічні властивості. Біохімічні властивості пастерел виражені дуже слабо.

Пастерели – факультативні анаероби, температура їх життєдіяльності 22–42 °С, оптимум температури 37–38 °С. Оптимальне значення рН середовища 7,2–7,4. Ростуть на звичайних поживних середовищах – МПА і МПБ, але краще при внесенні до них сироватки крові, на середовищах Хоттінгера або Мартена. При рості на рідких поживних середовищах у першу добу бульйон (МПБ) трохи рівномірно каламутніє. На дні пробірки утворюється слизовий осад, який піднімається при струшуванні у вигляді косички (муарові хвилі). Потім помутніння дещо посилюється, а через 4–8 днів росту – бульйон у пробірці світлішає, на дні більш виражений слизовий осад. Є М- і R-форми. М-форми ростуть інтенсивніше і дають більш виражений слизовий осад. R-форми утворюють більше зернистий осад. На щільних поживних середовищах S-форми утворюють дрібні, опуклі, прозорі, округлої форми колонії сірого кольору, М-форми – колонії за консистенцією більше слизові, з непрозорим центром, сірувато-білі, з рівними краями; R-форми – шорсткі непрозорі колонії, капсул не мають, авірулентні. Не розріджують желатину, тому що позбавлені протеолітичної активності.

Антигенні властивості. Антигенна структура і серологічні типи пастерел остаточно не вивчені, але встановлено, що вони мають капсульний, соматичний та інші антигени.

Фактори патогенності. Патогенні і вірулентні властивості пастерел варіюють і найсильніше виражені при виділенні їх від птахів. Епізоотичні штами високовірулентні для білих мишей і кроликів. Встановлено кореляцію між вірулентністю, капсуло- і токсиноутворенням. Найбільшу вірулентність мають свіжовиділені культури. Вона різко знижується у лабораторних умовах при зберіганні пастерел.

Резистентність. Максимальна виживаність у ґрунті і воді до 26 діб, у гної і калі 72 доби, в трупах – 120 діб. Під впливом t 70–90 °С пастерели гинуть протягом 5–10 хв., при t 1–5 °С – протягом кількох діб. Звичайні дезінфікуючі засоби згубно діють на пастерели. Із лабораторних тварин до них сприйнятливі білі миші та кролики.

Епідеміологія. Джерелом збудника інфекції є хворі тварини і тварини-бактеріоносії (свійські птахи, велика і дрібна рогата худоба, свині, кішки, собаки, щури, домові миші), у яких збудник знаходиться в слині, крові, сечі і фекаліях. Людина інфікується при контакті з хворими тваринами і при укусі. Можлива передача збудника через харчові продукти та воду, забруднені випорожненнями

тварин, а також трансмісивним шляхом при укусах гедзів (сліпнів). Найчастіше хворіють працівники птахівничих і тваринницьких ферм.

Клініка. Пастерельоз – інфекційна хвороба багатьох видів тварин і людини, яка проявляється запально-геморагічними процесами у внутрішніх органах, серозних, слизових оболонках і шкірі, а також септицемією. Захворювання зустрічається порівняно рідко. Кішки як носії пастерел можуть заразити людину при укусах і нанесенні подряпин. У місці проникнення збудника (ушкоджена ділянка шкіри) з'являються припухлість і болючість, утворюються бульбашки, можуть розвинути великі набряки (шкірна форма). Пастерели потрапляють у кров та лімфу, уражують капіляри і викликають запально-дегенеративні процеси у внутрішніх органах і опорно-руховому апараті. Захворювання зустрічається надзвичайно рідко, добре діагностується і досить успішно лікується.

Імунітет після перенесеного захворювання не формується.

Мікробіологічна діагностика. Діагноз встановлюють на підставі клінічної картини, епідеміологічного анамнезу (можливість контакту з тваринами) та результатів лабораторних досліджень. З метою виділення збудника проводять бактеріологічне дослідження крові, мокротиння, слизу з носа та зіва, матеріал з абсцесів.

Лікування. Хворого госпіталізують, призначають антибіотики тетрациклінового і пеніцилінового ряду, загальнозміцнювальні і симптоматичні засоби; при місцевих ураженнях показане оперативне втручання. Прогноз при своєчасному лікуванні сприятливий.

Профілактика зводиться до раннього виявлення та лікування хворих тварин, проведення ветеринарно-санітарного нагляду, дератизації, додержання заходів безпеки при догляді за хворими тваринами (робота у спецодязі, миття рук після контакту з тваринами тощо), припинення контакту дітей з хворими домашніми тваринами. Специфічної профілактики не існує.

19.4.13. КАЛІМАТОБАКТЕРІЇ (РІД CALYMMATOBACTERIUM)

Донованоз (пахова гранульома, венерична гранульома, тропічна виразкова гранульома, п'ята венерична хвороба, донованоз Брока) – хронічне, повільнопрогресуюче інфекційне захворювання, яке передається переважно статевим шляхом, характеризується розвитком великих гранулематозних

виразок шкіри, а також ураженням лімфатичних вузлів генітальної та періанальної ділянок. Збудник венеричної гранульоми (*Calymmatobacterium granulomatis*) – поліморфний грамнегативний мікроорганізм, овоїдної чи бобоподібної форми, розміром 0,5–1,5×1,0–2,0 мкм, який може мати форму кока або короткої палички. Паразитуює головним чином усередині макрофагів.

Клініка. Зараження у більшості випадків відбувається при статевих контактах, значно рідше – побутовим шляхом. Фактори, що сприяють поширенню інфекції, включають вологий клімат і високу температуру навколишнього середовища. Це захворювання – малоконтагіозне. Ризик (імовірність) зараження при статевих контактах із хворим може бути різним – від 1 до 50 %. Інкубаційний період складає від 8 діб до 12 тижнів (у середньому близько 30 діб). Спочатку з'являється вузлик червоного кольору, величиною з горошину. Потім він покривається виразками, утворюючи м'ясисту безболісну виразку червоного кольору з оксамитовою поверхнею. Краї виразки підняті, нерівні. Виразка поступово збільшується в розмірі. Як правило, уражуються статеві органи, шкіра навколо заднього проходу. Можливе ураження обличчя, шиї, порожнини рота та інших областей. Найчастіше ускладнення: звуження уретри, піхви, заднього проходу, слоновість статевих органів.

Діагностика донованозу. Діагностика основана на клінічній картині і мікроскопії матеріалу виразки. Діагноз встановлюється після виключення сифілісу і м'якого шанкру. Для виключення сифілісу використовують серологічні реакції на сифіліс та обстеження статевих партнерів хворого за останні 3–6 місяців. Для виключення м'якого шанкру застосовують мікроскопію матеріалу з виразки для виявлення збудника м'якого шанкру – *Haemophilus ducreyi*.

Лікування донованозу включає сульфаніламідні препарати або антибіотики. Курс лікування становить 3–4 тижні..

Профілактика. Неспецифічна, така ж, як при гонореї.

19.4.14. АЙКЕНЕЛИ (РІД EIKENELLA)

Eikenella corrodens є представником нормальної мікрофлори людини, здатним за певних умов викликати гнійно-запальні процеси різної локалізації. М. Ейкен у 1958 році вперше описав цей мікроорганізм як *Bacteroides corrodens*.

Таксономія. Рід *Eikenella*. Вид *Eikenella corrodens*. *Eikenella corrodens* входить до групи мікроорганізмів, об'єднаних одною назвою "НАСЕК". До цієї групи входять повільноростучі грамнегативні мікроорганізми, що входять до складу нормальної мікрофлори організму людини. Можуть викликати ендокардити у дітей при імунodefіцитних станах. Найменування "НАСЕК" утворене від перших літер роду мікроорганізмів, об'єднаних до цієї групи: *Haemophilus* (*Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus aphrophilus*, and *Haemophilus paraphrophilus*), *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*), *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella* (*Kingella kingae*).

Морфологія. *E. corrodens* є плеоморфною паличкою, іноді має вигляд кокобацил.

Культуральні та біохімічні властивості. За типом дихання айкенели – факультативні анаероби. При рості на щільному поживному середовищі утворюють колонії у вигляді лунок в агарі. Мікроб росте в аеробних і анаеробних умовах. Ріст покращується при наявності в атмосфері 3–5 % CO₂. Колонії *E. corrodens* мають малі розміри, сіруватого кольору, дають позеленіння агару внизу колоній та "запах відбілювача", що аналогічний гіпохлориту. Тільки половина колоній дають при рості характерні вдавлення в агарі. Культури *E. corrodens* – оксидазо-позитивні, каталазонегативні, уреазонегативні, не продукують індолу і відновлюють нітрати у нітрити.

Фактори патогенності. Мають слабку гемолітичну активність (α-гемоліз). Патологічні процеси, що викликаються *Eikenella corrodens*, перебігають за типом анаеробних інфекцій. Бактерії (*Eikenella corrodens*), як правило, знаходяться у зубному нальоті і можуть викликати інфекцію у різних частинах тіла. Це звичайно спостерігається у хворих на рак голови і шиї, на діабет, у наркоманів. Симптоми залежать від місця інфекції.

Епідеміологія. *Eikenella corrodens* – факультативний анаероб, що входить до складу нормальної мікрофлори порожнини рота і носоглотки. Часто цю бактерію виділяють із осередків змішаної інфекції. Сюди відносяться травми кистей рук, отримані при ударі кулаком в зуби, інфекції м'яких тканин у ін'єкційних наркоманів, інфекційний ендокардит, інфекції м'яких тканин голови і шиї, остеомієліт, пневмонія, хоріоамніоніт, гінекологічні інфекції, які ускладнюють внутрішньоматкову контрацепцію, менінгіт, абсцеси головного мозку, абсцеси органів черевної порожнини.

Мікробіологічна діагностика. Матеріал для дослідження – гній, кров, мазки з ранової по-

верхні. Основний метод діагностики – бактеріологічний.

Лікування. Інфекції, викликані *E. corrodens*, лікуються антибіотиками. Найефективніші антибіотики – пеніциліни, ампіциліни і цефалоспорины дру-

гого і третього покоління або тетрацикліни. *In vitro* *Eikenella corrodens* чутлива до фторхінолонів, але стійка до макролідів (еритроміцин), метронідазолу і кліндаміцину.

Специфічна профілактика не розроблена.

19.5.

ПАЛИЧКИ ГРАМНЕГАТИВНІ АЕРОБНІ

Мікроорганізми, описані у цьому розділі, являють собою гетерогенну за біологічними властивостями і роллю у патології людини групу бактерій, віднесених за сучасною систематикою до родів із нез'ясованим таксономічним положенням. Основні ознаки, що дозволяють їх об'єднувати: форма клітин, грамнегативне забарвлення, нездатність до спороутворення, вибагливість до умов культивування.

19.5.1. БОРДЕТЕЛИ

Рід *Bordetella* нараховує чотири самостійних види дрібних грамнегативних бактерій, здатних колонізувати й ушкоджувати епітелій респіраторного тракту людей, тварин і птахів. Адаптовані до паразитування в умовах рясно аерованої дихальної системи, вони є облигатними аеробами. *B. pertussis* – збудник коклюшу – гострого інфекційного захворювання людини, що характеризується повітряно-краплинним шляхом передачі, катаральним запаленням дихальних шляхів та нападами спазматичного кашлю. *B. parapertussis* уражує також тільки людей, викликає паракоклюш – подібне до коклюшу захворювання зі значно легшим або атиповим перебігом. *B. bronchiseptica* є збудником гострих респіраторних захворювань тварин (собаки, коти, свині, кролі), здатним дуже рідко викликати ураження дихальної системи у людей, зазвичай професійно пов'язаних роботою з хворими тваринами. У 1984 р. від птахів, хворих ринотрахеїтом, виділено новий вид – *B. avium*, здатність якого уражувати людей не доведена.

19.5.1.1. *Bordetella pertussis*

Збудник коклюшу вперше виділений у чистій культурі в 1906 р. французькими бактеріологами Ж. Борде і О. Жангу.

Морфологія. *B. pertussis* є грамнегативними дрібними короткими овоїдної форми паличками, що мають мікрокапсули, не здатні утворювати спори і рухатися (рис. 19.31).

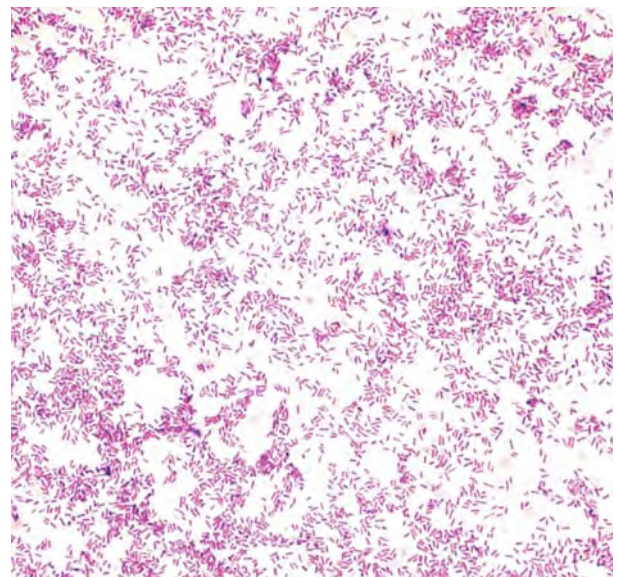


Рис. 19.31. *Bordetella pertussis*. Фарбування за Грамом

Культуральні властивості. Збудники коклюшу вимогливі до умов культивування і не ростуть на звичайних поживних середовищах (МПА, МПБ). Для їх розвитку в середовищі обов'язково повинні бути три амінокислоти: пролін, цистеїн, глютамінова кислота. Крім того, в процесі життєдіяльності бордетел у поживному середовищі накопичуються метаболіти (ненасичені жирні кислоти, сульфіді, перекисні сполуки), здатні пригнічувати ріст. Тому

поживні середовища для культивування бордетел містять речовини з високою адсорбційною здатністю (кров, активоване вугілля, альбумін). Спеціальними середовищами для культивування збудників коклюшу є середовище Борде – Жангу (картопляно-гліцериновий агар з додаванням 25 % крові), казеїново-вугільний агар, молочно-кров'яний агар.

Ріст *B. pertussis* уповільнений. Через 72 год. від початку культивування на поверхні середовища утворюються дрібні (близько 1 мм у діаметрі), блискучі, сіруваті, гладенькі, куполоподібні колонії, що нагадують краплинки ртуті або перлинки (рис. 19.32), з невеличкою зоною гемолізу навколо них. Подібні культуральні властивості притаманні свіжим ізолятам бактерій з організму хворого. При подальших пересівах на штучних поживних середовищах збудники коклюшу схильні до дисоціації в R-форму, у процесі якої бордетели втрачають здатність утворювати мікрокапсулу, не продукують факторів патогенності, змінюють антигенну структуру.



Рис. 19.32. Колонії *Bordetella pertussis* на казеїново-вугільному агарі

Антигенні властивості. У бордетел наявний спільний для всіх представників роду термостабільний соматичний О-антиген. Видову належність бордетел визначають, виявляючи в реакції аглютинації термолабільні капсульні К-антигени, які називають “факторами” і позначають арабськими цифрами. Відомо 14 варіантів поверхневих антигенів, серед яких фактор 7 є спільним для всіх видів

бордетел. У свіжовиділених *B. pertussis* в реакції з монорецепторними сироватками виявляються видоспецифічні для них фактори 1,2,3, різними комбінаціями яких маркуються окремі серовари збудника.

Резистентність. В оточуючому людину середовищі збудники коклюшу маловитривалі, при висушуванні харкотиння гинуть, чутливі до прямих сонячних променів і хімічних дезінфектантів. Температурний оптимум для *B. pertussis* становить 35–37 °С. При температурі 25–28 °С вони швидко дисоціюють в авірулентні безкапсульні R-форми. Нагрівання до 56 °С протягом 15 хв. призводить до загибелі бактерій.

Фактори патогенності. До факторів патогенності збудника коклюшу відносять поверхневі структури, що забезпечують адгезію бактеріальних клітин на війчастому епітелії респіраторного тракту: мікрворсинки (пілі), капсульні аглютиногени і філаменти гемаглютинації.

Відомо декілька речовин, пов'язаних зі структурними складовими *B. pertussis*, здатними порушувати функцію епітеліальних клітин дихальних шляхів. До них належить трахеальний цитотоксин, що являє собою дериват пептидоглікану клітинної стінки бактерій, потужно стимулює продукцію цитокінів епітеліоцитами, викликає їх загибель і десквамацію.

У складі цитоплазми збудників коклюшу міститься термолабільний токсин (дермoneкротоксин), який при внутрішньошкірному введенні лабораторним тваринам викликає місцевий некроз. Разом із трахеальним токсином він згубно впливає на епітеліоцити і зумовлює місцеву запальну реакцію.

Головним індуктором патогномонічних для коклюшу нападів спазматичного кашлю вважають термостабільний пертусис-токсин (коклюшний токсин), що вивільняється в процесі руйнування бактеріальних клітин. Подібно холерному токсину (холерогену), ця речовина має властивості ферменту, здатного викликати накопичення в епітеліоцитах циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) і спотворювати функції клітин. Пертусис-токсин істотно знижує поріг чутливості клітин до гістаміну і серотоніну, підвищує проникність судин, стимулює міграцію лімфоцитів і моноцитів, пригнічує фагоцитарну активність.

Епідеміологія. Коклюш є антропонозною інфекцією, джерелом збудника якої можуть бути тільки хворі люди, особливо у початковому катаральному періоді захворювання. Збудник виділяється

з організму хворого при кашлі, чханні, розмові, і основним шляхом передачі інфекції є повітряно-краплинний. Хворіють коклюшем переважно діти до 5 років. Після 15 років життя на коклюш із повним патогномонічним симптомокомплексом хворіють рідко. У дорослих коклюш може перебігати атипово з виключно катаральними проявами, що створює епідемічну небезпеку. Сприйнятливість неімунізованих дітей до збудника захворювання сягає 90 %.

Патогенез. Збудники коклюшу потрапляють у дихальні шляхи і адгезуються на війках епітелію трахеї і бронхів. Продукти життєдіяльності коклюшних бактерій викликають некроз окремих ділянок епітелію і порушують функцію клітин, які залишились живими, що проявляється кашлем. Пошкодження слизової не бувають глибокими, збудник не проникає всередину клітин і глибше розташовані шари, а також у кров. Тривалість інкубаційного періоду при коклюші коливається від 3 до 15 днів, а найчастіше становить 8 днів.

У перебігу захворювання розрізняють 3 періоди. Катаральний період проявляється несилим сухим кашлем, незначним підвищенням температури і триває близько 2 тижнів. Наступний період називають пароксизмальним, або конвульсивним. Він характеризується нападами нестримного спазматичного кашлю, які повторюються 20 і більше разів на добу, супроводжуються симптомами гіпоксії аж до судом у грудних немовлят. У важких випадках кашель ускладнюється утворенням гриж і випадінням прямої кишки. Тривалість періоду 4–6 тижнів. Завершальним є період розв'язання, який триває 2–4 тижні і характеризується поступовим зменшенням кількості нападів кашлю, їх тривалості й інтенсивності.

Максимальний рівень колонізації бордетелами епітелію дихальних шляхів і їх виділення назовні притаманний катаральному періоду. У пароксизмальному періоді концентрація збудників на слизовій респіраторного тракту падає, а найвищий рівень проявів захворювання пояснюється післядією коклюшних токсинів. Лікування антибіотиками у цьому періоді малоефективне.

Імунітет. Після перенесеного захворювання формується стійкий тривалий імунітет. Спостережені поодинокі випадки повторного захворювання перебігали у катаральній формі. Імунітет має видоспецифічний характер і не запобігає захворюванню на паракоклюш.

Лабораторна діагностика. Основним методом лабораторної діагностики коклюшу є бактері-

ологічний. Матеріал для дослідження одержують методом “кашльових пластинок”: відкрити чашку Петрі з поживним середовищем тримають перед ротом хворого під час нападу кашлю. Ідентифікацію виділених збудників проводять з урахуванням морфологічних, культуральних, біохімічних властивостей та результатів реакції аглютинації на склі з К-сироватками. Вірогідність виділення *B. pertussis* найвища при проведенні дослідження у катаральному періоді захворювання.

З метою прискореної діагностики застосовують пряму РІФ з використанням специфічної флуоресцентної сироватки і слизу із задньої стінки глотки хворого, взятого тампоном. Серологічні методи (РЗК, розгорнута реакція аглютинації з парними сироватками) мають значення для ретроспективного підтвердження клінічного діагнозу, оскільки антитіла у сироватці крові хворого в достатньому титрі з'являються лише на 3-му тижні захворювання.

Лікування. Профілактика. Застосування антибіотиків макролідного, аміноглікозидного і тетрациклінового рядів у катаральному періоді захворювання здатне зупинити подальший розвиток захворювання. У пароксизмальній стадії патологічного процесу антибіотики не прискорюють одужання, проте попереджають розвиток вторинних інфекцій.

Обов'язкове щеплення проти коклюшу роблять дітям першого року життя трикратним введенням адсорбованої коклюшно-дифтерійно-правцевої вакцини (АКДП), 1 мл якої містить 20 млрд інактивованих нагріванням коклюшних паличок. Корпускулярний коклюшний компонент цієї комбінованої вакцини досить реактогенний. Тому перспективна заміна АКДП ацелюлярною вакциною інфанрікс, яка також містить дифтерійний і правцевий анатоксини і три очищених коклюшних антигени: коклюшний ендотоксин, філаментний гемаглютинін та білок зовнішньої оболонки коклюшних бактерій – пертактин.

19.5.1.2. *Bordetella parapertussis* та інші бордетели

Збудники коклюшоподібного захворювання у людей (паракоклюш) *B. parapertussis* були виділені вперше у 1957 р. Г. Ельдерингом і П. Кендриком і незалежно від них – У. Бредфордом і Б. Славіним.

За морфологічними властивостями збудники паракоклюшу не відрізняються від *B. pertussis*.

Культивування *B. parapertussis* можливе на звичайному МПА. Колонії збудника утворюються швидше (24–48 год), досягають більшої величини (2–3 мм), а поживне середовище навколо колонії забарвлюється у буруватий колір.

Серед ферментативних ознак при міжвидовій диференціації враховують здатність гідролізувати сечовину, ферменту розщеплення якої не має збудник коклюшу, на відмінну від *B. parapertussis* (табл. 19.11).

Таблиця 19.11. Диференціальні ознаки бордетел

Ознаки	Вид мікроорганізмів		
	<i>B. pertussis</i>	<i>B. parapertussis</i>	<i>B. bronchiseptica</i>
Рухливість	–	–	+
Ріст на поживних середовищах			
Борде – Жангу	+	+	+
МПА	–	+	+
Час культивування (год.)	48–72	24–48	18–24
Ферментативна активність			
розщеплення сечовини	–	+	+
утилізація цитрату	–	–	+
відновлення нітратів до нітритів	–	–	+
Специфічний К-антиген	1,2,3	14	12

Видоспецифічний поверхневий К-антиген у *B. parapertussis* представлений фактором 14, що дозволяє розрізнити збудників коклюшу і паракоклюшу у реакції аглютинації на склі з монорецепторними специфічними сироватками. Паракоклюш зустрічається значно рідше, ніж коклюш, а перебігає захворювання значно легше і швидше.

B. bronchiseptica виділені Н. Феррі у 1911 р. з організму собак, на відміну від описаних вище бордетел, рухливі, ростуть на поживних середовищах протягом 18–24 год, здатні утилізувати цитрат. Специфічним для цього виду бордетел поверхневим К-антигеном є фактор 12. У людей, що тримають домашніх тварин, можливе безсимптомне носійство цих мікроорганізмів на слизовій дихального тракту. Вкрай рідко збудник викликає у людей прояви фарингіту або захворювання, яке за симптоматикою нагадує паракоклюш.

19.5.2. БРУЦЕЛИ

Назва даного роду мікроорганізмів походить від прізвища Д. Брюса, який займався пошуком збудників епідемічних спалахів лихоманкового захворю-

вання, поширеного серед військових англійського гарнізону на острові Мальта (мальтійська лихоманка). У 1887 р. Д. Брюс виділив чисту культуру кокоподібних бактерій із органів солдата, що загинув від цього захворювання, і назвав їх *Micrococcus melitensis*.

Пізніше подібні бактерії були виділені з органів різних видів тварин, проте знання про них залишались роздрібненими. Лише у 1918 р. американською дослідницею А. Івенс було доведено тождність мікроорганізмів, виділених у різний час із організмів людей і різних видів ссавців, і запропоновано об'єднати їх у групу *Brucella*.

За сучасною таксономією нараховують 6 самостійних біологічних видів бруцел, які мають відмінності у біологічних властивостях і вражують певні види тварин. Будь-який із них може викликати клінічно однотипне захворювання у людей, назване бруцельозом.

19.5.2.1. *Brucella melitensis*

Морфологія. Даний вид має типову для всіх бруцел морфологію (рис. 19.33) і представлений

грамнегативними дрібними (0,7×1,5 мкм) паличками з заокругленими кінцями овоїдної форми. У мазках розташовуються безладно, нерухомі, не утворюють спор. Ніжну капсулу утворюють тільки під впливом специфічних бруцельозних бактеріофагів або антитіл.

Культуральні властивості і біохімічна активність. *B. melitensis*, як і інші бруцели, для культивування потребують поживних середовищ, збагачених сироваткою (5 %), гліцерином (5 %), овечою кров'ю чи печінковим бульйоном. Аероби. Температурний оптимум 36–37 °С. Перші генерації після висіву досліджуваного матеріалу розвиваються дуже повільно.

Тільки на 2–3 тижні культивування у рідкому поживному середовищі спостерігаються рівно-

мірне помутніння з наступним утворенням осаду. На щільних поживних середовищах утворюють схожі на краплинки роси круглі, опуклі, прозорі з блакитно-сірим чи перламутровим відтінком колонії з гладенькою поверхнею (рис. 19.34). У повторних пересівах бруцели адаптуються до штучних поживних середовищ і прискорюють розмноження. Видимі неозброєним оком колонії спостерігають уже на 5-ту добу культивування.

Усі види бруцел характеризуються низькою ферментативною активністю. Для міжвидової диференціації бруцел має значення нездатність *B. melitensis* утворювати сірководень, здатність розщеплювати глюкозу і неспроможність утилізувати арабінозу, галактозу, рибозу та ксилозу (табл. 19.12).

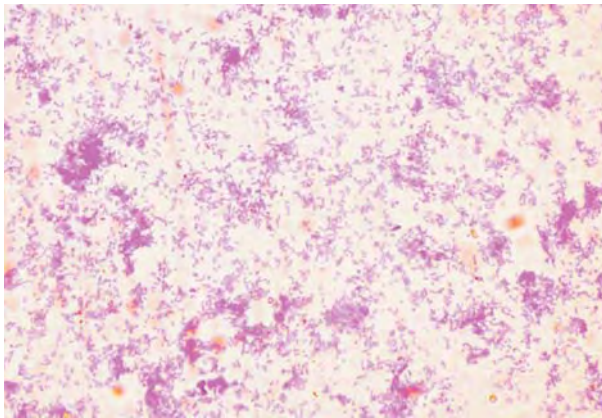


Рис. 19.33. *Brucella melitensis*. Фарбування за Грамом



Рис. 19.34. Колонії бруцел

Антигенна структура. У бруцел розрізняють спільний для всіх видів соматичний О-антиген і видоспецифічні А-, М- та R-антигени. Різні види бруцел містять комплекс А- та М-антигенів у різному кількісному співвідношенні. У *B. melitensis* переважає М-антиген, однак окремі біовари аглютинуються моноспецифічною А-сироваткою, що ускладнює видову ідентифікацію за антигенною структурою.

З урахуванням особливостей антигенної структури, типу дихання, чутливості до специфічних бактеріофагів та біохімічної активності розрізняють три біовари виду *B. melitensis*.

Фактори патогенності. Бруцели є високоінвазивними бактеріями, продукують гіалуронідазу, здатні проникати навіть через неушкоджені слизові оболонки. Виявляють властивості факультативних

внутрішньоклітинних паразитів, оскільки, потрапляючи у макрофаги, виділяють низькомолекулярні речовини, які пригнічують фагосомо-лізосомальне злиття. Продукують каталазу та оксидазу і блокують “окислювальний вибух” у фагоцитах. Екзотоксинів не утворюють. Патологічні зміни в ураженому організмі виникають під впливом ендотоксинів. *B. melitensis* вирізняється найвищою вірулентністю щодо людей порівняно з іншими видами цих збудників.

Стійкість у навколишньому середовищі. Всі види бруцел характеризуються високою резистентністю до впливів оточуючого середовища. У молочних продуктах зберігають життєздатність протягом усього періоду їх харчової придатності. У замороженому м'ясі виживають понад 5 місяців,

Таблиця 19.12. Видові диференціальні ознаки бруцел

Види бруцел	Потреба в CO ₂	Утворення H ₂ S	Ферментація						Аглютинація		
			глюкоза	арабіноза	галактоза	рибоза	ксилоза	орнітин	А-сироватка	М-сироватка	Анти-Р-сироватка
<i>B. melitensis</i>	–	–	+	–	–	–	–	–	+	+	–
<i>B. abortus</i>	+	+	+	+	+	+	–	–	+	+	–
<i>B. suis</i>	–	±	+	±	±	+	+	+	+	–	–
<i>B. neotome</i>	–	+	+	+	+	+	+	–	+	–	–
<i>B. ovis</i>	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+
<i>B. canis</i>	–	–	+	–	–	+	–	+	–	–	+

у шерсті тварин – до 4-х місяців, у воді – до 5-ти місяців.

Виявляють відносно високу чутливість до підвищення температури: при 60 °С бруцели гинуть через 30 хв., а при 70 °С – через 10 хв. Для знезараження молока достатньо пастеризації. Чутливі до дії антисептиків і дезінфектантів звичайних робочих концентрацій.

Епідеміологія. Бруцельоз – зооантропонозне інфекційне захворювання. Джерелом *B. melitensis* в епідемічних спалахах бруцельозу на острові Мальта в XIX сторіччі були домашні кози, а фактором передачі – козяче молоко. По сьогоднішня домашня дрібна рогата худоба залишається основним резервуаром цих збудників. Сприйнятливість до *B. melitensis* виявляють велика рогата худоба і кури.

Із організму хворих тварин збудники виділяють з молока, сечі, випорожнень. Вони містяться у м'ясі і внутрішніх органах забитої худоби. Найрясніше інфіковані збудниками і небезпечні витоки з пологових шляхів тварин при інфекційних абортах, що набувають масового характеру у вогнищах епізоотій. Зараження людей найчастіше відбувається аліментарним шляхом у процесі споживання термічно необроблених молочних продуктів, одержаних від інфікованих тварин, забрудненої тваринними виділеннями води. Випадки контактно-побутового зараження через слизові і пошкоджену шкіру носять професійний характер у працівників ветеринарії

і тваринництва. *B. melitensis* спричиняє 95–97 % усіх випадків бруцельозу у людей.

Патогенез. Після проникнення в організм людини збудники потрапляють у регіонарні до входних воріт лімфовузли (найчастіше заглоткові, підщелепні, мезентеріальні), де розмножуються і накопичуються. Незавершений характер фагоцитозу у бруцел перетворює макрофаги у внутрішній резервуар збудників, у якому вони недосяжні для хіміотерапевтичних засобів і специфічних антитіл.

Залежно від величини інфікуючої дози і вірулентності, бруцели через менший чи більший проміжок часу руйнують макрофаги і прориваються у кров, що веде до утворення вогнищ запалення у печінці, селезінці, кістковому мозку, ендокарді, синовіальних оболонках суглобів. При цьому збудник поступово вилучається з кровообігу. Через деякий час процес генералізації інфекції неодноразово повторюється, що супроводжується загостренням клінічних проявів.

Внаслідок сенсibilізації організму продуктами життєдіяльності бруцел з другого тижня у розвитку захворювання відіграють роль імунопатологічні процеси (алергічні ураження), що супроводжуються утворенням специфічних гранулом у сполучнотканинних прошарках внутрішніх органів, суглобних сумках. Бруцельозний ендотоксин здатний порушувати функцію клітин центральної і вегетативної нервових систем, периферичних нервів.

Тривалість інкубаційного періоду при бруцельозі коливається від 1 тижня до кількох місяців. Захворювання починається з поступового підйому температури тіла, яка за 7–10 днів сягає 40 °С, після чого літично падає. Через 4–14 днів, а іноді й більше, спостерігають повторення поступового росту температури тіла. Подібних лихоманкових нападів може бути більше 10. Завдяки хвилеподібному характеру температурної кривої бруцельозні захворювання раніше називали ундулюючою лихоманкою.

Інші клінічні прояви характеризуються поліморфністю і залежать від переважного ураження тих чи інших органів. Спостерігається тотальне збільшення лімфовузлів до розміру горошини, адинамія, збільшення печінки і селезінки, ознаки міокардиту. У 90 % випадків спостерігають ураження опорно-рухової системи (поліартрити, бурсити). Серед інших уражень частими є нефрити і невралгії різної локалізації, вогнищеві пневмонії, орхіти і епідидиміти, ірити та хоріоретиніти.

Захворювання схильне до хронічного перебігу, триває до 10 місяців, а іноді затягується на роки, завдяки внутрішньоклітинній персистенції збудників. Поряд з випадками маніфестуючого перебігу захворювання з класичною температурною кривою часті випадки атипових, легких і латентних форм бруцельозу.

Імунітет. Вважають, що імунітет при бруцельозі носить нестерильний характер і забезпечує резистентність до суперінфекції в процесі самого захворювання. Після одужання можливі нові захворювання.

Лабораторна діагностика. Для підтвердження клінічного діагнозу використовують бактеріологічний і серологічний методи, біологічну й алергічну проби, полімеразну ланцюгову реакцію. Враховуючи високу контагіозність збудників, у звичайних лабораторіях дозволено користуватись серологічним і алергічним методами. Бактеріологічну та біологічну діагностику здійснюють у лабораторіях особливо небезпечних інфекцій з дотриманням посиленних правил безпеки.

Матеріалом для бактеріологічного дослідження може бути кров, взята у лихоманковому періоді, пунктат кісткового мозку і лімфовузлів, сеча, молоко, навколоплідні води. Взятую із вени кров (20 мл) засівають у два флакони з рідким поживним середовищем. Один флакон інкубують у звичайних умовах, другий – в атмосфері з 10 % CO₂ для виділення тих видів бруцел, що не розвиваються у звичайних аеробних умовах. Враховуючи повільність

росту бруцел, посіви витримують у термостаті протягом місяця. Частота виділення гемокультури бруцел при зараженні *B. melitensis* сягає 70 % випадків. Ефективність бактеріологічної діагностики бруцельозу, викликаного іншими видами збудників, значно нижча. Результативнішим є метод виділення мієлокультури бруцел. Уринокультуру з осаду сечі вдається виділити лише у 5–15 % випадків.

Біопробу проводять шляхом внутрішньочеревного зараження морських свинок, білих мишей досліджуваною кров'ю. Осад сечі, навколоплідні води, молоко тварин вводять підшкірно. Через 2–30 днів після зараження тварин виводять з досліджу, сіють кров із серця і емульсію паренхіматозних органів для виділення чистої культури і подальшої ідентифікації збудника.

Основним методом серологічної діагностики бруцельозу є розгорнута реакція аглютинації (реакція Райта), для постановки якої використовують завис убитих нагріванням і фенолом бруцел, забарвлених у блакитний колір (бруцельозний діагностикум). Діагноз вважають підтвердженим при наявності аглютинації у розведенні досліджуваної сироватки 1 : 200 і більше. Спрощеним і прискореним варіантом реакції аглютинації з бруцельозним діагностикумом є реакція Хеддельсона, яку ставлять не у пробірках, а на площині знежирених скляних пластин. Серед інших серологічних реакцій для діагностики бруцельозу використовують РЗК і реакцію непрямой гемаглютинації з еритроцитарним бруцельозним полісахаридним діагностикумом.

Шкірну алергічну пробу Бюрне ставлять шляхом внутрішньошкірного введення 0,1 мл бруцеліну (протеїнового екстракту з культури бруцел). Алергічна проба є позитивною з 15–20 дня захворювання і зберігається такою протягом багатьох років після одужання і щеплення бруцельозною вакциною.

Лікування. Профілактика. При активному перебігові бруцельозу і наявності лихоманки виявляють ефективність антибіотики рифампіцини, аміноглікозида, тетрацикліни. Хронічні форми бруцельозу толерантні до антибіотикотерапії, що пояснюється внутрішньоклітинною персистенцією збудників. У таких випадках звертаються до вакцинотерапії убитою бруцельозною вакциною, яку вводять внутрішньовенно.

Специфічну профілактику бруцельозу за епідоказаннями у вогнищах епізоотії проводять живою вакциною з авірулентного штаму *B. abortus*, яка забезпечує формування перехресного імунітету до інших видів збудника.

19.5.2.2. *Brucella abortus*

Уперше виділені датським вченим Б. Бангом і Б. Стрибольтом у 1897 р. як збудники епізоотичного абортів у корів. Питома вага цього виду збудників в етіологічній структурі бруцельозу у людей становить 1–3 % випадків.

За морфологічними ознаками *B. abortus* не відрізняється від *B. melitensis*. Важливою диференціальною культуральною ознакою *B. abortus* є потреба для росту в атмосфері вуглекислого газу. Перші генерації культури цього виду ростуть тільки за наявності в атмосфері 5–10 % CO₂. Подальші субкультури адаптуються до аеробних умов і ростуть у звичайній атмосфері. Порівняно з *B. melitensis* відрізняються вищою ферментативною активністю: здатні в процесі культивування утворювати сірководень, окислювати арабінозу, галактозу і рибозу.

Серед поверхневих капсульних антигенів у *B. abortus* кількісно переважає А-антиген. За сукупністю ознак ферментативної активності, здатності рости на поживних середовищах з аніліновими барвниками (фуксин, тіонін) і аглютинуватися монорецепторними А-, М-сироватками розрізняють 9 біоварів *B. abortus*, окремі з яких (3, 6, 7, 9) за вірулентністю не поступаються *B. melitensis*.

За рештою біологічних характеристик *B. abortus* є типовим представником роду, основний резервуар якого у природі – велика рогата худоба. Враховуючи відносно низьку вірулентність, вважають можливою наявність невизначеної кількості людей, хворих латентними не діагностованими формами бруцельозу, викликаного цим видом мікроорганізмів.

19.5.2.3. *Brucella suis*, інші бруцели

У 1909 р. японський дослідник Гутіра, а в 1914 р. – американець Д. Траум відкрили збудника інфекційного абортів свиней *B. suis*. У подальшому рід бруцел поповнився ще трьома видами: *B. ovis* – виділений від баранів, хворих на епідидиміти (1953 р.), *B. neotomae* – від щурів (1957 р.) і *B. canis* – від собак (1966 р.). Усі перераховані види мають спільні наведені вище біологічні характеристики, гомологічний склад нуклеотидів у геномі і відрізняються переважно за біологічними видами ссавців, серед яких циркулюють у природі.

У *B. suis* розрізняють 4 біовари, основним носієм одного з яких є північні олені. На підставі цього запропоновано виділити його у самостійний вид *B. rangiferis*.

Серед диференціальних ознак варта уваги здатність аглютинуватися моноспецифічними сироватками. Три біовари *B. suis*, що циркулюють серед свиней, і *B. neotomae* аглютинуються виключно А-сироваткою. Колонії *B. ovis* і *B. canis* на штучних живильних середовищах мають R-форму. Мікроорганізми з цих колоній аглютинуються тільки анти-R-бруцельозною моноспецифічною сироваткою. Моноспецифічними А- і М-сироватками ці види бруцел не аглютинуються. У людей *B. suis* викликає близько 1 % випадків бруцельозу. Питома вага інших видів у захворюваності людей ще менша.

19.5.3. ФРАНЦІСЕЛИ

Бактерії роду *Francisella* вперше виділені Мак-Коем і Чепіном під час епізоотії септичного захворювання серед земляних білок у провінції Туляре в Каліфорнії у 1911 р. У 1914 р. Вері і Лемб у штаті Цинциннаті вперше виділили тотожних збудників з організму хворої людини. Пріоритет детального вивчення біологічних властивостей цього виду мікроорганізмів належить Е. Френсісу, на честь якого було названо рід. До складу роду включено 2 біологічних види. *F. novicida* – виділені з озерної води у США, патогенність яких для людей не встановлена. *F. tularensis* – збудники зооантропонозного природновогнищевих інфекційного захворювання, названого туляремією.

19.5.3.1. *Francisella tularensis*

Морфологія. Збудники туляремії являють собою дрібні (0,2×0,7 мкм) еліпсоподібні нерухливі грамнегативні палички, що мають капсули і не утворюють спор. В процесі культивування схильні до поліморфізму (рис. 19.35).

Культуральні властивості і біохімічна активність. *F. tularensis* відносять до факультативних аеробів, проте оптимальний ріст бактерій спостерігають тільки в аеробних умовах. Оптимальна температура росту 37–38 °С. На звичайних живильних середовищах не ростуть. Для культивування використовують згорнуте жовткове середовище Мак-Коя і Чепіна, глюкозо-цистинний кров'яний агар Френсіса і спеціальні синтетичні рідкі поживні середовища, що містять великий перелік амінокислот, вітамінів і мінеральних сполук.

На жовтковому середовищі через 48 годин після висіву утворюються дрібні ніжні прозорі колонії, що нагадують краплинки роси. На агарі Френсіса

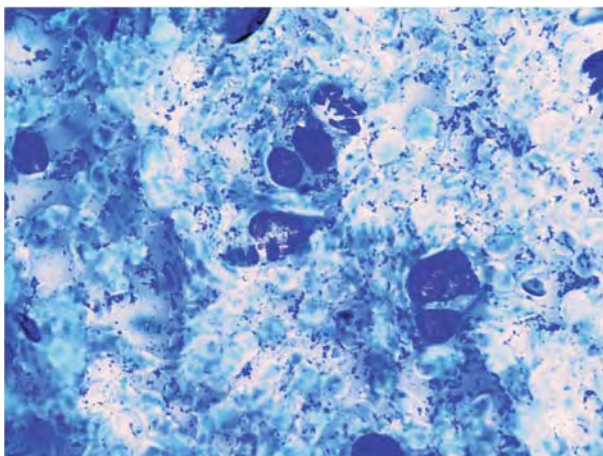


Рис. 19.35. *Francisella tularensis* у мазку-відбитку печінки інфікованої миші

на 2–3 добу культивування колонії францісел круглі, до 3 мм у діаметрі, опуклі з гладенькою поверхнею, непрозорі, оточені тонкою зеленуватою облямівкою. На рідких живильних середовищах утворюють поверхневу плівку.

Францісели добре культивуються у жовтковому мішку курячого ембріона, який гине на 3-й добі після зараження. В процесі культивування збудники туляремії виділяють сірководень, не утворюють індолу, виявляють цукролітичну активність на спеціальних поживних середовищах. На середовищах Гіса не ростуть. Здатні розкладати з утворенням кислоти глюкозу, мальтозу, левульозу, манозу і гліцерин.

Антигенна структура. Містять соматичний О-і поверхневий Vi-антигени. Соматичні антигени францісел споріднені з аналогічними бруцельозними антигенами, тому імунні протитуляреміїні сироватки здатні аглютинувати бруцел. У процесі штучного культивування *F. tularensis* схильна дисоціювати в R-форми із втратою капсули, Vi-антигену і типових антигенних властивостей.

Фактори патогенності. Екзотоксинів не утворюють. Механізм патогенного впливу францісел на організми теплокровних тварин і людей не розкритий. Однак збудники туляремії є високовірulentними, оскільки інфікуюча доза окремих штамів дорівнює одній мікробній клітині.

Францісели є факультативними внутрішньоклітинними паразитами, фагоцитоз при туляремії має незавершений характер завдяки наявності у збудників ферментативних систем, що пригнічують клітинні механізми фагоцитів.

Оболонковий антигенний комплекс збудників туляремії має властивості ендотоксину, чинить потужний алергенний вплив на макроорганізм.

Стійкість у навколишньому середовищі. Резистентність францісел до несприятливих фізичних та хімічних впливів невисока. Прогрівання завису бактерій до 56 °С веде до повної їх загибелі через 30 хв., температура у 60 °С згубно впливає через 5–10 хв. Під впливом прямих сонячних променів збудники туляремії гинуть через 30 хв. Етиловий спирт, лізол, хлорамін у робочих концентраціях згубно діють за 3 хв.

Однак францісели досить витривалі до висушування у патологічному матеріалі, довго виживають при низькій температурі у воді. У висушених шкурках тварин при кімнатній температурі зберігають життєздатність протягом 45 діб. У воді й фуражі при температурі 0–4 °С виживають до 6 місяців.

Епідеміологія. Туляремія – типове зооантропонозне природновогнищеве захворювання з множинним механізмом і факторами передачі. Основним резервуаром збудників у природних умовах є гризуни, серед яких періодично спалахують епізодії захворювання. Основним джерелом зараження людей є польові та хатні миші, водяні щурі, ондатри, зайці, білки. Циркуляцію збудників у природі підтримують хижі птахи, які живляться гризунами. На території природних вогнищ заражається свійська велика і дрібна рогата худоба, свині.

За ареалом поширення вид F. tularensis поділяють на підвиди чи географічні раси:

- голарктичний, поширений у країнах північної частини Європи, Азії, помірновірulentний для домашніх кролів і людей;
- середньоазіатський, розповсюджений у долинах річок Середньої Азії, помірновірulentний для домашніх кролів і людей;
- неарктичний (американський), поширений у південній частині Америки, високовірulentний для домашніх кролів і людей.

Зараження людей відбувається усіма можливими шляхами: прямим контактом із тушками загнаних гризунів, особливо при вичинці шкірок; непрямим контактом через предмети, забруднені гризунами; аліментарним шляхом при споживанні їжі і води, забруднених виділеннями хворих гризунів; повітряно-пиловим шляхом; трансмісивним шляхом через посередництво кровосисних комах. Членистоногі паразити, особливо кліщі, мають самостійне значення у підтриманні природної

вогнищевості туляремії, оскільки передають трансіваріально збудника потомству.

Перший епідемічний спалах туляремії на території колишнього СРСР зареєстрований у 1926 р. в узбережних населених пунктах Волги серед мисливців, що промислово полювали на водяних щурів (ондатр). В Україні епідемічні спалахи частіше носили сільськогосподарський характер. Так, у 1946 р. у Донецькій області зареєстровано 106 випадків туляремії, 60 з яких виникло у колгоспників, що займались обмолотом зернових культур. У скирдах розмножувались польові миші, виділеннями яких забруднювалась солома. Зараження захворюлих відбулось переважно повітряно-пиловим шляхом.

Останнім часом захворюваність на туляремію в Україні носить спорадичний характер. Однак результати епізоотологічного моніторингу свідчать про наявність значної кількості природних вогнищ збудника на території Криму, Волинської, Рівненської, Чернігівської, Сумської, Миколаївської, Херсонської та інших областей. На означених територіях зареєстрована циркуляція виключно голарктичної екогеографічної раси францісел.

Патогенез. Вхідними воротами збудника туляремії є шкіра, слизові оболонки дихальних шляхів, травної системи, очей. Поширення відбувається лімфогенним шляхом, збудники осідають у регіонарних до вхідних воріт лімфовузлах, розмножуються там, викликаючи місцеву запальну реакцію. У випадку недостатньої опірності організму францісели долають лімфатичний бар'єр, прориваються у кровоток і потрапляють у внутрішні органи (печінка, селезінка, легені), де утворюють вторинні запальні вогнища.

Інкубаційний період триває в середньому 3–8 днів. Захворювання проявляється гостро гарячкою (38–39 °С) і ознаками важкої інтоксикації.

Залежно від шляху зараження і локалізації вхідних воріт можуть розвинутиись бубонна, виразково-бубонна, абдомінальна, легенева клінічні форми хвороби. У важких випадках будь-яка з них може перетворитись у генералізовану септичну форму. При бубонній формі на 2–3 день захворювання регіонарні до вхідних воріт лімфовузли збільшуються до розмірів курячого яйця, стають болючими. Приблизно у половині випадків нагноєний лімфовузол відкривається норицею і спонтанно дрениується. У інших випадках спостерігають зворотний розвиток процесу, який завершується розсмоктуванням бубону. Виразково-бубонна форма характеризується формуванням у вхідних воротах виразки з



Рис. 19.36. Туляремійна виразка

твердими високими краями (рис. 19.36) і утворенням бубонів. При потраплянні збудників туляремії через кон'юнктиву розвивається очно-бубонна форма з перфорацією рогівки.

Легенева форма виникає внаслідок повітряно-пилового шляху зараження чи гематогенного заносу в процесі генералізації інфекції. Характеризується найважчим перебігом і найвищим відсотком летальності. Хворі цією формою туляремії небезпечні для навколишніх, оскільки стають джерелом повітряно-краплинного шляху розповсюдження збудників. Абдомінальна форма виявляється симптомами запалення мезентеріальних лімфовузлів і виразково-некротичних уражень шлунково-кишкового тракту. При цій формі захворювання досить частими є діагностичні помилки, оскільки наявна картина "гострого живота", або перебіг повторює клініку черевного тифу.

Загалом клінічні форми туляремії нагадують такі при чумі. Проте, на відміну від чуми, туляремія характеризується відносно доброякісним перебігом. Летальність при туляремії, викликаній голарктичною расою збудника, присутньою на території нашої країни, не перевищує 0,1 % випадків.

Імунітет. Після перенесеного захворювання залишається стійкий, у більшості випадків довічний імунітет. Довготривало зберігається алергізація організму до антигенів збудника, яка виявляється внутрішньошкірною пробою.

Лабораторна діагностика. Бактеріологічну діагностику туляремії проводять виключно в лабораторіях особливо небезпечних інфекцій. Матеріалом

для дослідження є кров, пунктат із бубону, вміст виразки, гній з кон'юнктиви, харкотиння. Виділити збудників шляхом прямого висіву досліджуваного матеріалу на штучні поживні середовища ніколи не вдається. Тому дослідження розпочинають з біологічної проби. Матеріал вводять підшкірно білим мишам, внутрішньочеревно морським свинкам. При позитивному результаті тварини гинуть на 3–6 добу після зараження. Труп розтинають, готують мазки-відбитки з внутрішніх органів для мікроскопічного дослідження і висіви на штучні поживні середовища. Виділені чисті культури ідентифікують за сукупністю морфологічних, культуральних, біохімічних ознак та в реакції аглютинації зі специфічною протитуляремійною сироваткою.

Із числа серологічних реакцій починаючи з 10-го дня хвороби ставлять розгорнуту реакцію аглютинації з туляремійним діагностиком (діагностичний титр 1 : 100), РПГА, РЗК. Раннім і високоспецифічним методом діагностики є шкірно-алергічна проба з тулярином, яка стає позитивною вже на 3–5 день від початку захворювання.

Лікування. Специфічна профілактика. У лікуванні туляремії високу ефективність виявляють антибіотики аміноглікозиди, тетрацикліни, амфеніколи.

Специфічну профілактику захворювання проводять за епідепоказаннями у природновогнищевих регіонах шляхом щеплення живою авірулентною туляремійною вакциною, розробленою Б. Ельбертом та Н. Гайським. Неспецифічна профілактика полягає у проведенні в епізоотичних вогнищах широкомасштабних дератизаційних заходів.

19.5.4. ЛЕГІОНЕЛИ

Уперше легіонели стали відомі у 1977 р. як збудники епідемічного спалаху специфічної пневмонії серед учасників конгресу ветеранської організації Американський Легіон, що відбувався в одному з готелів штату Філадельфія. Із 4400 учасників заходу 182 перенесли важке захворювання, а 29 захворілих померли. Оскільки захворювання одержало назву “хвороби легіонерів”, то збудника, виділеного Дж. Мак-Дейдом із легеневої тканини померлого, назвали *Legionella pneumophila*. Ретроспективний аналіз епідемічних спалахів схожих респіраторних інфекцій і результатів лабораторних досліджень під час них дозволив встановити, що ще в 40–60-х роках ХХ ст. у Сполучених Штатах і країнах Європи фахівці неодноразово стикались зі схожими мікроорганізмами, але не приділяли їм належної уваги.

У процесі подальших досліджень було ідентифіковано 9 самостійних видів роду *Legionella*, виділених на підставі особливостей структури геному і унікального хімічного складу у самостійну родину *Legionellaceae*. Класифікацію легіонел не завершено. Існують вагомі аргументи на користь виділення окремих видів легіонел у самостійні роди.

Роль усіх відомих видів легіонел у патології людини не може вважатись у повній мірі визначеною. Відомо, що ураження дихальної системи можуть викликати *L. miedadei*, *L. bozemani*, *L. dumofii*. Найбільш вивченими із числа патогенних для людини легіонел типовим представником роду в сучасних умовах є *L. pneumophila*.

19.5.4.1. *Legionella pneumophila*

Морфологія. Легіонели – дрібні тонкі (0,5×3 мкм) грамнегативні рухливі палички. Іноді утворюють ниткоподібні форми до 20 мкм довжиною (рис. 19.37). За розташуванням джгутиків бувають амфітрихами, лофотрихами чи перитрихами. Спор не утворюють, полісахаридної капсули не мають. У цитоплазмі містять ліпідні включення, які виявляють спеціальними методами забарвлення.

Культуральні властивості і ферментативна активність. Аероби. Прискорюють ріст при концентрації CO₂ в атмосфері 3–5 %. Оптимальна температура культивування 35–37 °С. Бактеріологічна діагностика легіонельозу ускладнена вимогливістю збудника до штучних поживних середовищ. Потребують для росту наявності у поживному середовищі цистеїну, крохмалю, іонів заліза. Культивуються на вугільно-дріжджовому агарі. У поживні середовища в якості селективного агента додають ванкоміцин, резистентність до якого є родовою ознакою легіонел.

Видимі колонії на щільних поживних середовищах утворюються на 3-й добі культивування. На 5–7 добу колонії досягають діаметру 3 мм; круглі, опуклі, сіруватого кольору з рівним краєм і гладенькою блискучою поверхнею (рис. 19.38). Агар навколо колонії забарвлюється у коричнюватий колір. В ультрафіолетових променях колонії флуоресціюють жовтим світінням.

Легіонели виявляють властивості факультативних внутрішньоклітинних паразитів і добре культивуються у жовтковому мішку курячих ембріонів, культурах клітин (фібробласти легенів людини), культурах найпростіших (амеби).

Серед біохімічних ознак диференціальне значення для *L. pneumophila* має здатність продукувати

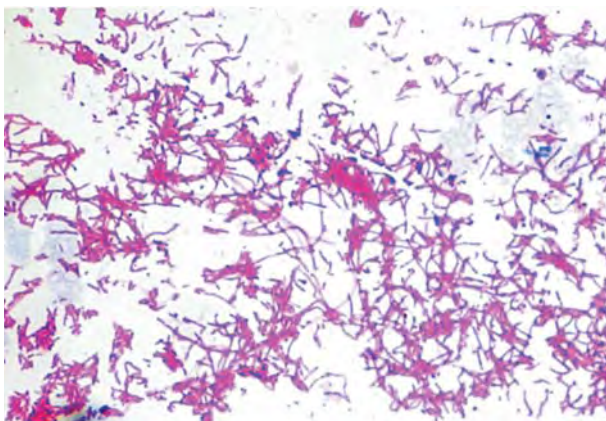


Рис. 19.37. *Legionella pneumophila*. Фарбування за Грамом



Рис. 19.38. Колонії легіонел на вугільно-дріжджовому агарі

оксидазу і каталазу, розріджувати желатин, відсутність уреазі і наявність амілази. Цукролітичної активності у відношенні інших вуглеводів не виявляють.

Антигенна структура легіонел мало вивчена. Розрізняють тип- і групоспецифічні антигени легіонел, за комплексом яких *L. pneumophila* поділяють на 12 серогруп. Найбільше етіологічне значення у патології людей мають легіонели I серогрупи.

Фактори патогенності. Вірулентність легіонел зумовлена здатністю виживати і розмножуватись усередині макрофагів. Під впливом продуктів життєдіяльності легіонел гальмується фагосомо-лізосомальне злиття, інактивуються перекисні сполуки, що утворюються при активації макрофагів.

Білково-ліпополісахаридний ендотоксин, який утворюється при дезінтеграції бактеріальних клітин, виявляє мембранотропну гемолітичну дію, має всі властивості ендотоксинів грамнегативних бактерій. У легіонел виявлено термолабільний білковий екзотоксин із цитотоксичною дією.

Стійкість у довкіллі. Легіонели живуть і розмножуються у відкритих водоймах, довго зберігають життєздатність у вологих ґрунтах. Здатні витримувати дію високих концентрацій хлору і у водогінній воді виживають до 12 місяців. Витримують нагрівання до 70 °С. Можуть колонізувати поверхні резервуарів, заповнених водою, утворюючи біоплівки, у складі яких резистентність легіонел до несприятливих впливів підвищується.

Епідеміологія. Природним середовищем існування легіонел є відкриті водойми, у мікробіоценозах яких вони знаходяться у симбіотичних стосунках із синьозеленими водоростями й іншими

мікроорганізмами. Доведена здатність легіонел паразитувати всередині амеб, що мешкають у воді і ґрунті.

Небезпека епідемічних спалахів легіонельозу пов'язана з можливістю колонізації збудниками побутових водяних систем. Високовірогідне виникнення подібних спалахів у великих багатоповерхових щільно заселених будівлях (готелі, лікарні) із централізованими водяними системами кондиціювання повітря рециркуляторного типу. Певну епідемічну небезпеку створює використання побутових зволожувачів повітря, душових установок, зрошувальних систем, медичної апаратури. Зараження відбувається повітряно-краплинним шляхом при аспірації рясно інфікованого легіонелами водяного аерозолі. Випадки повітряно-пилового зараження зазвичай виникають у людей, задіяних на земляних роботах.

Кількість випадків легіонельозу збільшується в літньо-осінній період. Випадків зараження здорових людей від хворих на легіонельоз не зареєстровано. В Україні описані спорадичні випадки захворювання.

Патогенез. Уражується паренхіма легень. Збудники потрапляють в альвеолярні макрофаги, провокують викид великої кількості цитокінів, потужну запальну реакцію. У міжальвеолярних просторах формуються численні мікроабсцеси, що веде до розвитку дихальної недостатності. Загальнотоксична дія бактеріальних ендотоксинів виявляється порушенням мікроциркуляції, формуванням зон мікроінфарктів у легенях та інших внутрішніх органах, порушенням серцево-судинної діяльності, розвитком ниркової недостатності. У найтяжчих

випадках розвивається інфекційно-токсичний шок з летальним кінцем. Описані наступні клінічні форми легіонельозу: хвороба легіонерів – важка пневмонія з переважним ураженням нижніх часток; гарячка Понтіак – гостре респіраторне захворювання без ознак пневмонії; гарячка Форте Брагг – лихоманкове захворювання зі шкірними висипами.

Найнебезпечнішою є хвороба легіонерів, летальність від якої сягає 15–38 % випадків. Існують, певне, субклінічні і безсимптомні форми легіонельозу, оскільки 20 % дорослого населення є серопозитивними в реакціях з легіонельозними діагностикумами.

Імунітет. Повторні захворювання на легіонельоз у людей не зареєстровані. Однак вважають, що після перенесеного захворювання формується лише штамоспецифічна несприйнятливості до легіонел.

Лабораторна діагностика. Бактеріологічна діагностика легіонельозу складна. Виділення чистих культур збудників можливе лише у спеціалізованих лабораторіях. Із харкотиння і крові легіонели не виділяються. Частіше збудників виділяють із легеневого біопсійного або трупного матеріалу. Висів на спеціальні поживні середовища необхідно робити не пізніше години після забору матеріалу. Для експрес-діагностики використовують люмінесцентну мікроскопію мазків із харкотиння, оброблених протилегіонельозними антитілами, міченими флуоресцеїном. Розчинні антигени легіонел з 2-го дня захворювання виявляють у сечі і крові хворих за допомогою ІФА.

Серологічну діагностику легіонельозу проводять з використанням РНГА, ІФА. Діагностично значимим титром антитіл вважається 1 : 128 і більше, показове наростання титру у 4 рази в парних сироватках.

Лікування. Профілактика. Основними засобами боротьби з легіонельозами є антибіотики макролідної, рифампіцинової груп, фторхінолонові хіміопрепарати.

Специфічна профілактика не розроблена. Протиепідемічні заходи мають неспецифічний характер і полягають у регулярній дезінфекції систем кондиціювання повітря та іншого побутового епідемічно небезпечного обладнання.

19.5.5. БАРТОНЕЛИ

Мікроорганізми цієї групи виділені у родину Bartonellaceae порядку Rickettsiales. До родини включено два роди – Bartonella і Grachamella.

У складі роду Grachamella патогенні для людини представники відсутні. Збудники окремих захворювань, викликаних бартонелами, стали відомі на початку XX століття. Однак кількість захворювань, спричинених мікроорганізмами із схожими біологічними властивостями, зростає, а систематика родини залишається незавершеною. Нараховують 12 видів бартонел.

На відміну від інших патогенних для людини представників порядку Rickettsiales, бартонели виявляють властивості не облигатних, а факультативних внутрішньоклітинних паразитів і культивуються на штучних поживних середовищах. Усі види роду Bartonella характеризуються тотожними морфологічними, культуральними та біохімічними ознаками.

19.5.5.1. Bartonella henselae

Морфологія, культуральні та біохімічні властивості. Дрібні (0,3×3 мкм), прямі чи зігнуті грамнегативні палички. У мазках часто розташовуються ланцюжками. Мають один або декілька джгутиків на одному з полюсів. Спор і капсул не утворюють. Виявляють поліморфізм і можуть утворювати еліпсоподібні і кокоподібні форми. За Романовським – Гімзою забарвлюються у червоно-фіолетовий колір.

Ростуть на рідких і напіврідких штучних поживних середовищах з кролячою сироваткою, глюкозо-кров'яному агарі з цистином, кров'яному агарі з мозковим екстрактом. Оптимальна температура росту 29–37 °С. На 5–8 день інкубації утворюють дрібні, врослі в агар прозорі, а потім ніби посипані борошном, колонії. На поверхні рідких поживних середовищ утворюють пластівчасту плівку. Аероби. Культивуються в курячому ембріоні і культурах клітин. Оксидазо-, каталазо- і уреазонегативні. Не ферментують цукрів. Антигенні властивості маловивчені. Окремо виділені штами антигенних відмінностей не виявляють.

Епідеміологія, патогенез, лабораторна діагностика. *B. henselae* – збудник фелінозу (хвороба від котячих подряпин, доброякісний лімфогранульоз, гранульома Молларе). Захворювання вперше описане А. Дебре і К. Фошей (1932 р.) і детально досліджене В. Молларе (1950 р.).

Джерелом і резервуаром збудника є коти, у яких *B. henselae* входить до складу нормальної мікрофлори порожнини рота. У циркуляції виду між котами беруть участь блохи. Крім того, збудники можуть паразитувати в організмі собак і гризунів.

Зараження людей відбувається через пошкоджену шкіру при прямому контакті з котами (подряпини, укуси, лизання). Частіше уражуються діти і імуноскомпрометовані особи.

На місці подряпини чи укусу, що загоюються, виникає первинний афект у вигляді щільної папули червоного кольору, яка може нагноїтися з наступним утворенням кірки і гіперпігментацією (рис. 19.39). По шляхах лімфотоку збудник потрапляє у регіонарні лімфатичні вузли, і через 2–3 тижні після виникнення первинного афекту викликає лімфаденіт. У лімфовузлах утворюються інфекційні гранульоми і мікроабсцеси. Захворювання, крім місцевих проявів, супроводжується ознаками загальної інтоксикації (загальне нездужання, гарячка, анорексія). Прогноз сприятливий. Маючи тропність до клітин судинного ендотелію, у хворих на СНІД збудник може викликати гіперпластичні процеси і утворення гемангіом, що нагадує саркому Капоші.



Рис. 19.39. Первинний бартонельоз.

Лабораторна діагностика клініко-епідеміологічного діагнозу використовується рідко. Можливе використання бактеріологічного і серологічного методів (РЗК, РНГА, ІФА), полімеразної ланцюгової реакції.

19.5.5.2. *Bartonella bacilliformis*

Збудник уперше виділений Бартоном 1909 р. Викликає хворобу Каріона – ендемічне захворювання, епідемічні спалахи якого спостерігаються у Південній Америці (Перу, Колумбія, Болівія).

Морфологічні, культуральні, біохімічні ознаки тотожні ознакам *B. henselae*. Джерелом інфекції є хвора людина чи бактеріоносій і, можливо, деякі гризуни. Переносник інфекції – ендемічні для Південної Америки москити *Phlebotomus verrucarum*. Відомі дві клінічні форми захворювання: гарячка Оройя і перуанська бородавка. Велика епідемія першої трапилась у 1870 р. у Перу, близько м. Оройя.

Після укусу москита збудники потрапляють в еритроцити й інтенсивно розмножуються в них, заносяться у кістковий мозок і пригнічують кровотворення, уражують клітини печінки, селезінки, ендотелій судин усіх внутрішніх органів. Інкубаційний період триває три тижні. Захворювання проявляється ознаками важкої гемолітичної анемії, ураженням гепатоліснальної системи, гарячкою. Летальність сягає 50 %.

Перуанська бородавка проявляється утворенням шкірних і підшкірних гемангіоматозних вузлів внаслідок проліферативних процесів у капілярах, гарячкою не супроводжується. У 1985 р. студент медичного факультету Д. Каріон у трагічному досліді самозараження довів, що обидві форми захворювання викликаються одним і тим же збудником і є різними проявами однієї інфекції. Іноді хвороба Каріона перебігає у змішаній формі.

19.5.5.3. *Bartonella quintana*

Епідемія захворювання, що викликається цим видом збудників, під назвою “молдавсько-валахської лихоманки” була описана під час російсько-турецької війни (1877–1878 рр.). Пізніше його назвали окопною (траншейною) і волинською гарячкою. Збудника виділили Тьопфер (1916 р.) і Еркрейт та Бекот (1919 р.).

Збудник *B. quintana* відрізняється від описаних вище бартонел відсутністю джгутиків. Джерело інфекції – хвора людина чи бактеріоносій. Поширюється трансмісивно вошами через розчухи на шкірі. Інкубаційний період – 10–14 днів. Починається гостро гарячкою до 40 °С, супроводжується міалгіями, артралгіями, ознаками загальної інтоксикації, розеолезними висипами на шкірі. Прогноз сприятливий.

Лабораторний діагноз ставлять на підставі виявлення бактеріальних антигенів у крові за допомогою ІФА, серологічними методами, з використанням полімеразної ланцюгової реакції.

До цієї групи бактерій відносяться аеробні, грам-негативні, оксидазопозитивні палички, які не ферментують вуглеводи, а лише окислюють їх. До них належать представники родів *Pseudomonas*, *Burkholderia*, *Kingella*, *Moraxella*, *Alcaligenes*, *Eikenella*, *Flavobacterium* та інші.

19.6.1. ПСЕВДОМОНАДИ (РІД *PSEUDOMONAS*)

Псевдомонади належать до родини *Pseudomonadaceae*, роду *Pseudomonas*. Деякі бактерії цього роду в останній час віднесені до нового роду – *Burkholderia*. Рід *Pseudomonas* включає вид *Pseudomonas aeruginosa* – синьогнійна паличка – збудник гнійно-запальних захворювань; до роду *Burkholderia* відносяться *Burkholderia mallei* – збудник сапу, *Burkholderia pseudomallei* – меліоїдозу та інші.

19.6.1.1. *Pseudomonas aeruginosa* (синьогнійна паличка)

У 1862 р. А. Люкке було вперше описано нагноєння рани з характерним синьо-зеленим забарвленням. У 1882 р. С. Жессар виділив чисту культуру синьогнійної палички.

Морфологічні і тинкторіальні властивості. Це грамнегативні прямі палички, розміром 0,5×1,5–3 мкм, розташовані поодинокі, іноді попарно та короткими ланцюжками (рис.19.40). Рухливі, мають один або два джгутики, розташовані на полюсах. На поверхні клітин знаходяться фімбрії, спор не утворюють. Капсули не мають, але за певних умов продукують полісахаридний слиз. Так звані мукоїдні штами, які частіше виділяються з мокроти від хворих на муковісцидоз, утворюють велику кількість слизу.

Культуральні властивості. Псевдомонади – облигатні аероби, добре ростуть на основних поживних середовищах при температурі 30–37 °С, але можуть рости при 42 °С. На рідких середовищах утворюють сірувато-сріблясту плівку. Колонії синьогнійної палички округлі, 3–5 мм, плоскі, м'якої або слизистої консистенції (S-форми). Культури

на твердих середовищах мають характерний “солодкуватий” запах карамелі, що пов'язано з продукцією триметиламіну. Характерною особливістю *P. aeruginosa* є здатність синтезувати водорозчинні пігменти, які забарвлюють поживне середовище та пов'язки хворих. Частіше це фенозиновий пігмент – піоціанін, який має синьо-зелений колір (рис. 19.41), але може бути і піовердин (зелений), піорубін (червоний), α -оксифеназин (жовтий) або піомеланін (чорний). На кров'яному МПА навколо колоній утворюються зони гемолізу.

Ферментативні властивості. Синьогнійна паличка не ферментує вуглеводи, але здатна їх окислювати. Для диференціації псевдомонад від інших грамнегативних паличок використовують OF-тест (тест окислення – ферментації глюкози). Для цього чисту культуру засівають у дві пробірки з рідким чи напіврідким диференціально-діагностичним середовищем Хью – Лейфсона. Бактерії інкубують в аеробних та анаеробних умовах. Псевдомонади тільки окислюють глюкозу, тому зміна кольору індикатора відбувається лише при культивуванні в аеробних умовах. Синьогнійна паличка відновлює нітрати в нітрити, розріджує желатин, продукує каталазу, оксидазопозитивна.

Більшість штамів *P. aeruginosa* продукують бактеріоцини – білки, які називають піоцинами. Вони мають бактерицидні властивості, а визначення піоцинів (піоцинотипуювання) здійснюють в епідеміологічних дослідженнях та при внутрішньовидовій ідентифікації.

Антигенні властивості. У клітинній стінці синьогнійної палички знаходиться ліпополісахаридний О-антиген, визначення якого здійснюють при серотипуванні штамів. У джгутиках знаходиться термолабільний Н-антиген (два типи), який має протективні властивості і тому використовується для створення вакцин. Антигени містяться також у фімбірках синьогнійної палички. Крім того, антигенні властивості мають екзотоксин А, протеаза, еластаза, позаклітинний слиз.

Фактори патогенності. До факторів патогенності синьогнійної палички належать фімбрії, які забезпечують адгезію бактерій на клітинах макроорганізму, позаклітинний капсулоподібний слиз (захист від фагоцитозу). *P. aeruginosa* проявляє

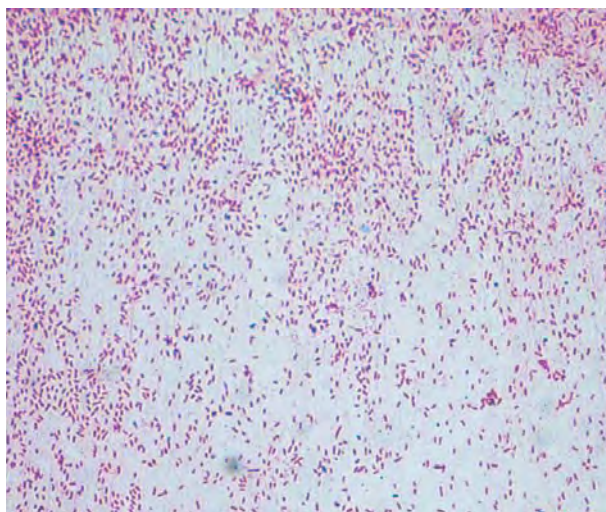


Рис. 19.40. *Pseudomonas aeruginosa* (чиста культура). Фарбування за Грамом

тропізм до слизових оболонок респіраторного тракту, сечового міхура, кон'юнктиви ока. До складу екстрацелюлярного слизу входить глікопротеїд, який також бере участь у процесі адгезії. Найбільшу кількість слизу продукують мукоїдні штами, що зумовлює хронічний перебіг інфекції, особливо при остеомієліті, хронічному отиті, муковісцидозі.

Властивості ендотоксинів має ліпополісахарид зовнішньої мембрани клітинної стінки *P. aeruginosa* (пірогенність, розвиток лейкопенії, олігурії).

Екзотоксин А *P. aeruginosa* (АДФ – рибозна трансфераза) за механізмом дії відноситься до цитотоксинів, які порушують у клітинах організму синтез білка та імунoglobulinів в результаті інгібіції фактора елонгації EF-2. На екзотоксин А, як на протективний антиген, утворюються антитоксини, що має важливе значення у захисті організму. Екзотоксин S виявляється у найбільш вірулентних штамів. Механізм його дії дотепер остаточно не з'ясований. Дія екзотоксинів А і S проявляється у загальнотоксичному ефекті, метаболічному ацидозі, набряках, некрозі, артеріальній гіпотензії з наступним колапсом, дихальній недостатності і т.д.

Ентеротоксин синьогнійної палички при кишковій формі інфекції викликає порушення водно-сольового обміну. Лейкоцидин проявляє дію на гранулоцити крові людини.

До ферментів патогенності *P. aeruginosa* належать гемолізени двох типів, а саме: термолабільна фосфоліпаза С (руйнує фосфоліпіди сурфактантів альвеолярної поверхні легенів), термостабільний



Рис. 19.41. Піст *Pseudomonas aeruginosa* на поживному середовищі (утворення піоціаніну)

гліколіпід, нейрамінідаза, протеази (руйнують сироваткові IgA), еластаза (розщеплює фібрин, гемоглобін, еластин).

Резистентність. Синьогнійна паличка протягом кількох тижнів зберігає життєздатність і навіть може розмножуватись у річковій, морській, водопровідній і дистильованій воді. Доведено, що псевдомонади можуть зберігати життєздатність у дезінфікуючих розчинах (наприклад, фурациліні), які використовують для промивання опікових ран, зберігання медичних інструментів, катетерів. Для них характерна множинна стійкість до антибіотиків, що зумовлено поганою проникністю клітинної стінки у зв'язку з дефектами поринів та здатністю синтезувати пеніциліназу. *P. aeruginosa* чутлива до висушування, дії високої температури (кип'ятіння), хлорвмісних дезінфікуючих препаратів.

Екологія псевдомонад. Природним місцем існування псевдомонад є ґрунт, прісні та солоні водоймища. Вони виділяються із кишечника у 5–10 % здорових людей і до 60–70 % пацієнтів стаціонарів. У клінічних відділеннях знаходяться на різних предметах та медичному обладнанні, рушниках, поверхні мила і навіть у дезінфікуючих розчинах, де зберігають різні інструменти.

Епідеміологія. Потраплення синьогнійної палички в організм людини може відбуватися з об'єктів навколишнього середовища, від хворих або носіїв. Захворювання може виникнути також в результаті аутоінфікування. Виникненню синьогнійної інфекції сприяє важка соматична патологія

(опікова хвороба, лейкоз, муковісцидоз, пухлини тощо), імунodefіцитні стани, імуносупресія при трансплантації органів. Синьогнійна паличка – поширений збудник внутрішньолікарняних (госпітальних) інфекцій, які можуть виникати після оперативних втручань, катетеризації, ендоскопічного обстеження, промивання ран і опікової поверхні контамінованими розчинами тощо. Механізми зараження можуть бути різні: контактний, повітряно-крапельний, фекально-оральний та інші.

Патогенез. *P. aeruginosa* потрапляє на слизові оболонки, рани, опікову поверхню і викликає локальні гнійно-запальні процеси. В результаті бактеріємії виникають вторинні гнійні осередки інфекції, сепсис, внутрішньосудинне згортання крові, респіраторний дистрес-синдром, шок. Синьогнійна паличка є збудником різних патологічних станів: діареї, ендокардиту, остеомієліту, пневмонії, менінгіту, тромбофлебиту, циститу та інших.

Імунітет. В організмі на синьогнійну паличку утворюються типоспецифічні антитоксичні та антибактеріальні антитіла. Їх роль у захисті від повторної інфекції досі мало досліджена.

Мікробіологічна діагностика. Основним методом мікробіологічної діагностики синьогнійної інфекції є бактеріологічний метод. Чисту культуру збудника виділяють із патологічного матеріалу (гній, сеча, кров, ліквор, мокрота). У зв'язку з тим, що синьогнійна паличка досить часто перебуває в асоціації з іншими мікроорганізмами, доцільно для виділення чистої культури використовувати селективні середовища з антисептиками – малахітовий МПА (з брильянтовим зеленим), або ЦПХ-агар (з ацетамідом або з N-цетипіридоній хлоридом). При ідентифікації чистої культури, крім морфологічних і тинкторіальних властивостей, враховують ріст на селективних середовищах, пігментоутворення, специфічний запах культури на твердому поживному середовищі, відновлення нітрату до газоподібного азоту, окислення глюкози в OF-тесті, розрідження 15 % желатину, здатність рости при 42 °С. Для внутрішньовидової ідентифікації здійснюють серотипування, піацинотипування, визначають чутливість до бактеріофагів.

При серологічній діагностиці визначають антитіла до екзотоксину А та ліпополісахариду синьогнійної палички в РЗК, РНГА. Використовують також опсонофагоцитарну реакцію.

Лікування. Для лікування синьогнійної інфекції використовують антибіотики різних груп: цефалоспорины (цефтазидим, цефалепарзон) та інші β-лактамі препарати (іміпенем, піперацилін, ти-

карцилін), аміноглікозиди (амікацин, тобраміцин та ін), а також ципрофлоксацин і азтреонам. Синьогнійна паличка резистентна до багатьох антибіотиків, тому важливо призначати їх за результатами визначення чутливості. Основні механізми резистентності до антибіотиків – інактивація препарату бактеріальними ферментами та блокада транспорту через клітинну стінку.

При важких формах синьогнійної інфекції для лікування використовують гіперімунну плазму крові добровольців, яких імунізували полівалентною корпускулярною синьогнійною вакциною. При лікуванні місцевих гнійно-запальних процесів використовують антисиньогнійний гетерологічний імунглобулін та бактеріофаги.

Профілактика. Основними заходами неспецифічної профілактики синьогнійної інфекції є стерилізація матеріалів, дезінфекція та антисептика, дотримання правил асептики, а також ефективний контроль за обсіменінням медичних приміщень, інструментів, апаратури.

Для специфічної профілактики використовують наступні препарати: полівалентну корпускулярну синьогнійну вакцину (із 7 штамів *P. aeruginosa*), хімічну вакцину (з ЛПС), анатоксини (із позаклітинних протеаз та екзотоксину А).

19.6.2. БУРКХОЛЬДЕРІЇ (РІД BURKHOLDERIA)

19.6.2.1. *Burkholderia mallei* – збудник сапу

Збудник сапу – *Burkholderia mallei* – відкрили у 1882 р. Ф. Леффлер і Х. Шюту. У людини вперше виявив М. П. Васильєв у 1883 р.

Морфологічні й тинкторіальні властивості. *Burkholderia mallei* являє собою пряму або злегка зігнуту паличку розміром 0,5×2–3 мкм, грамнегативна, фарбується нерівномірно, часто біполярно, нерухлива, спор і капсул не утворює, поліморфна (рис. 19.42).

Культуральні властивості. Збудник сапу аероб, росте на основних поживних середовищах, до яких додають 4–5 % гліцерину, оптимальна температура 37 °С, хоча може рости при 20–40 °С, рН 6,4–6,8. Колонії плоскі, напівпрозорі, слизової консистенції (рис. 19.43). На картопляних пластинках колонії зливаються і утворюють медоподібний наліт янтарно-коричневого кольору.

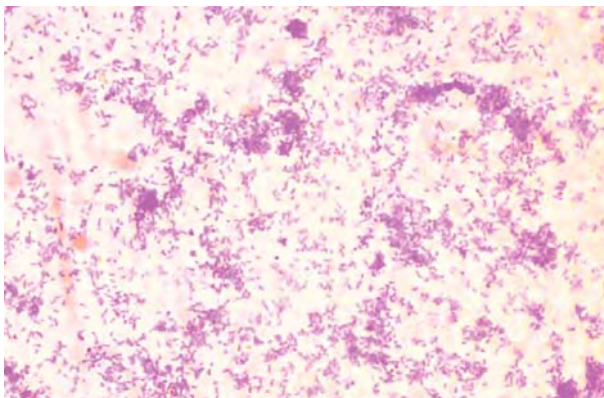


Рис. 19.42. *Burkholderia mallei*. Фарбування за Грамом

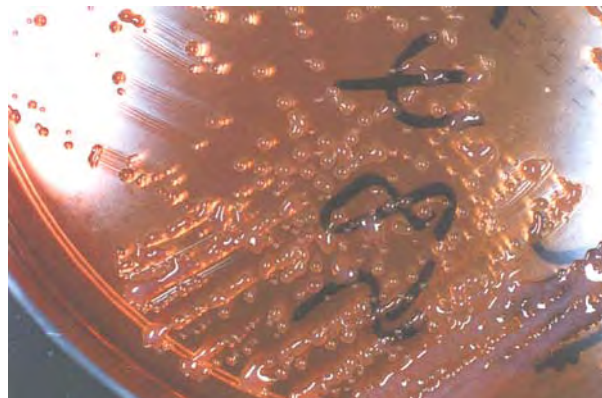


Рис. 19.43. Колонії *Burkholderia mallei* на кров'яному МПА

Ферментативні властивості. У збудника сапу мала ферментативна активність. Бактерії окислюють глюкозу, маніт до кислоти, не розріджують желатин, не утворюють індол, не відновлюють нітрати в нітрити, виділяють аміак і H_2S , каталазопозитивні.

Антигенні властивості. Різні штами збудника сапу неоднорідні за антигенною будовою, містять специфічні ліпополісахаридні і неспецифічні нуклеопротейні антигени, можуть мати антигени, споріднені із збудником меліюїдозу.

Фактори патогенності. Бактерії не продукують екзотоксин. Вони містять ендотоксин (малеїн), який проявляє загальнотоксичну дію, викликає лихоманку, впливає на клітини гладеньких м'язів різних органів.

Резистентність. Збудник сапу у навколишньому середовищі малостійкий, швидко гине при кип'ятінні, чутливий до дії дезінфектантів, у гнійних виділеннях може зберігатися 2–3 тижні.

Епідеміологія. Основним резервуаром збудника є хворі коні, мули, осли, верблюди, а також хижаків, які вживають їх м'ясо. Випадки зараження пов'язані з професійною діяльністю людини (конюхи, ветеринарні лікарі). Інфекція може передаватися і від людини до людини, описані внутрішньосімейні зараження. Механізми зараження – контактний, респіраторний, аліментарний, фекально-оральний. Нині хвороба реєструється в країнах Середземномор'я та Південно-Східної Азії.

Патогенез. Воротами інфекції є слизові оболонки ока, верхніх дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту, ушкоджені шкірні покриви (садна). Інкубаційний період – від кількох діб до

2–3 тижнів. На місці проникнення збудника виникає папула, яка перетворюється у виразку. Надалі з'являється запалення у регіонарних лімфатичних вузлах, пустульозні висипання на слизовій та шкірі, бактеріємія, септицемія з утворенням вторинних гнійних осередків у м'язах та внутрішніх органах. Сап характеризується вираженою алергією. Гостра форма інфекції продовжується 1-2 тижні і в 100 % випадків завершується летально, при хронічній формі летальність 50 % і вище.

Імунітет. Досліджений мало, у крові виявляються аглютиніни, преципітини, комплементзв'язуючі антитіла.

Мікробіологічна діагностика. Дослідження проводять в умовах для роботи із збудниками особливо небезпечних інфекцій. Бактеріоскопічний метод має орієнтовне значення. Основними методами діагностики є бактеріологічний (виділення та ідентифікація збудника) та серологічний (виявлення антитіл в реакціях аглютинації, РНГА, РЗК). Крім того, матеріал із виразок досліджують в реакції імунофлуоресценції, шкірно-алергічну пробу з малеїном (фільтрат бульйонної культури) ставлять з 10–15 доби хвороби. З метою діагностики можна використовувати чутливих лабораторних тварин (гвінейських свиней, сірих мишей або кішок).

Лікування. Хворих поміщують в ізольовані палати строгого режиму. Використовують аміноглікозиди, тетрацикліни та інші антибіотики у поєднанні з хірургічним лікуванням абсцесів. При хронічних формах проводять аутоімунотерапію.

Профілактика. Специфічна профілактика не розроблена. До заходів неспецифічної профілак-

тики належать дотримання правил індивідуального захисту при догляді за тваринами, лікуванні людей, роботі з інфекційним матеріалом, а також проведення ветеринарного нагляду за тваринами та продуктами харчування.

19.6.2.2. *Burkholderia pseudomallei* – збудник меліоїдозу

Збудник меліоїдозу – *Burkholderia pseudomallei* – відкрили в 1912 р. Уайтмор А. і Крімнасвами К.

Морфологічні та тинкторіальні властивості. *Burkholderia pseudomallei* – грамнегативна паличка з закругленими полюсами, часто фарбується біполярно, розміри 0,5×3–6 мкм, спор не утворює, може мати псевдокапсулу, рухлива (лофотрих).

Культуральні властивості. Збудник меліоїдозу – аероб та факультативний анаероб, росте на основних поживних середовищах при рН 6,8–7,2, оптимальна температура 37 °С (рис. 19.44). На МПА з 3–5 % гліцерину виростають блискучі, соковиті колонії, які надалі стають сухими, зморщеними і набувають жовтувато-коричневого забарвлення. На кров'яному МПА іноді навколо колоній утворюються зони гемолізу.

Ферментативні властивості. Окислює галактозу, лактозу, маніт та інші вуглеводи, відновлює нітрати в нітрити, не утворює індол та сірководень, продукує лецитиназу.

Антигенні властивості. Збудник меліоїдозу має О-, Н-, К- та М-антигени. Соматичний О-антиген споріднений з О-антигеном збудника сапу.



Мал. 19.44. Колонії *Burkholderia pseudomallei*

Фактори патогенності. До факторів патогенності відносяться термостабільний ендотоксин (ЛПС), летальний токсин (спричинює смерть у лабораторних тварин), дерматонекротичний токсин (зумовлює геморагічно-некротичні ураження в місці введення), протеази та гемолізін.

Резистентність. Збудник меліоїдозу, на відміну від збудника сапу, значно стійкіший у навколишньому середовищі. Зберігає життєздатність при висушуванні, в ґрунті і трупах тварин зберігається протягом 1 місяця. Швидко гине при кип'ятінні, протягом 10 хвилин гине від дії дезінфектантів.

Епідеміологія. Джерелом інфекції є пацюки, миші, коти, собаки, свині, вівці, кози, коні, корови. Збудник виділяють із води, ґрунту, з поверхні овочів та фруктів. В організм людини бактерії проникають через пошкоджені шкіру та слизові оболонки. Механізм зараження – контактний, респіраторний, фекально-оральний, аліментарний. Не виключається також трансмісивний механізм зараження. Хвороба реєструється у країнах південно-східної Азії, Північної та Південної Америки, Африки, в Австралії.

Патогенез. Інкубаційний період – від кількох діб до кількох тижнів. Із первинного осередка розмноження збудник потрапляє у кров, а далі викликає утворення абсцесів у різних органах і тканинах. Перебіг хвороби може бути гострий і хронічний. У більшості випадків меліоїдоз завершується летально.

Імунітет. У крові перехворілих виявляються антитіла до збудника. Під час хвороби спостерігається виражена інфекційна алергія.

Мікробіологічна діагностика. Основні методи діагностики меліоїдозу – бактеріологічний, серологічний та біологічний. Матеріалом для дослідження є кров, сеча, фекалії, гній, мокротиння. Для виділення чистої культури використовують гліцериновий МПБ та МПА. Збудник меліоїдозу стійкий до поліміксину в концентрації 400 мкг/мл. Антитіла у хворих визначають в РЗК, РНГА та реакції аглютинації. При зараженні мишей, гвінейських свиней або хом'ячків у тварин виникають абсцеси в лімфатичних вузлах і внутрішніх органах, із яких легко виділити культуру збудника.

Лікування. Для лікування використовують сульфаніламідні препарати та антибіотики (левоміцетин, канаміцин, рифампіцин, тетрацикліни) у поєднанні з хірургічними методами (розкриття і дренаж абсцесів).

Профілактика. Специфічна профілактика не розроблена. До заходів неспецифічної профілакти-

ки відноситься знищення гризунів, ізоляція хворих тварин тощо.

19.6.3. КІНГЕЛИ (РІД KINGELLA)

Таксономія. Рід *Kingella* складається із трьох видів – *K. kingae*, *K. denitrificans* та *K. indologenes*. Назва роду походить від прізвища американського бактеріолога Е. Кінг, яка вперше докладно описала ці бактерії. Кінгели є представниками нормальної мікрофлори носоглотки та ротової порожнини людини, але здатні викликати опортуністичні інфекції.

Морфологічні та тинкторіальні властивості. Це грамнегативні палички, довжиною до 1 мкм, джгутиків, спор та капсул не утворюють, розташовуються переважно попарно або короткими ланцюжками, можуть мати фімбрії (мал.19.45).

Культуральні властивості. За типом дихання кінгели – аероби або факультативні анаероби, оптимальна температура росту 33–37 °C. На кров'яному МПА утворюють R- та S-форми колоній із зонами гемолізу (рис. 19.46). Погано ростуть на основних поживних середовищах.

Ферментативні властивості. Кінгели окислюють глюкозу та деякі інші вуглеводи без газоутворення, повільно розщеплюють казеїн, утворюють індол. Оксидазопозитивні, не продукують каталазу.

Антигенні властивості. Кінгели мають у клітинній стінці O-антиген.

Фактори патогенності. Патогенність кінгел пов'язана з ендотоксином і здатністю до адгезії, яку забезпечують фімбрії.

Резистентність. Кінгели належать до малостійких мікроорганізмів в оточуючому середовищі, швидко гинуть під дією дезінфектантів та антибіотиків.

Патогенез. Кінгели викликають опортуністичні інфекції у людей з порушеннями імунної системи. Вони спричиняють остеомієліти, менінгіти, артрити, а також ендокардити (частіше у осіб зі штучними клапанами серця).

Імунітет. Мало досліджений.

Мікробіологічна діагностика. Застосовується бактеріологічний метод. Матеріалом для дослідження є кров, спинномозкова, синовіальна рідина, гній.

Лікування. Кінгели високочутливі до макролідів та β-лактамних антибіотиків (пеніцилін, ампіцилін та інші).

Профілактика. Специфічна профілактика не розроблена.

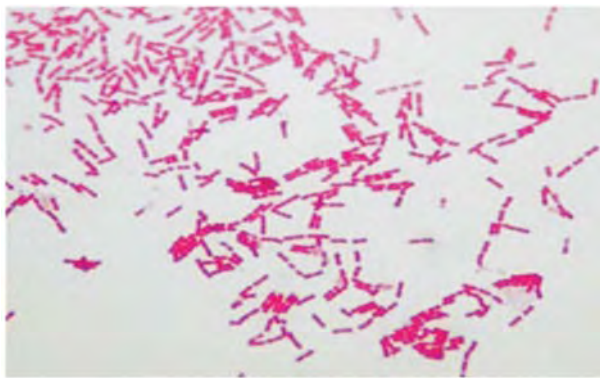


Рис. 19.45. *Kingella kingae*



Рис. 19.46. Колонії *Kingella kingae* на кров'яному МПА

19.6.4. МОРАКСЕЛИ (РІД MORAXELLA)

Таксономія. Рід *Moraxella* поділяється на два підроди. До підроду *Moraxella* відносяться 6 видів бактерій – *M. lacunata* (типовий вид), *M. atlante*, *M. bovis*, *M. nonliquifaciens*, *M. osloensis* та

M. fenylpyruvica. До підроду *Branhamella* відносяться 4 види бактерій – *B. catarrhalis*, *B. caviae*, *B. cuniculi*, *B. ovis*. Мораксели були вперше виділені у 1896 році офтальмологами В. Мораксом та К. Аксенфельдом. Бранхамели були названі на честь американського бактеріолога С. Е. Бранхама.

Морфологічні та тинкторіальні властивості.

Мораксели – це дрібні грамнегативні палички розміром $1,0 \times 2,0$ мкм, розташовуються попарно або короткими ланцюжками, мають капсулу, спори не утворюють, джгутиків не мають, можуть мати фімбрії (рис. 19.47). Бранхамели – це дрібні грамнегативні коки, розташовуються поодинокі або попарно (схожі на бактерії роду *Neisseria*).

Культуральні властивості. Мораксели належать до анаеробних бактерій. Для їх культивування у поживне середовище необхідно додавати амінокислоти, біотин, лактат. Оптимальна температура росту $33\text{--}37^\circ\text{C}$, а бранхамели можуть рости і при 22°C . Штами мораксел, які мають фімбрії, утворюють шерехаті колонії з нерівним краєм і, навпаки, штами без фімбрій утворюють гладенькі колонії з рівним краєм (рис. 19.48). Колонії бранхамел – складчасті з припіднятим центром.

Ферментативні властивості. Мораксели також належать до неферментуючих бактерій, які утилізують вуглеводи без кислотоутворення. Вони продукують каталазу та оксидазу, можуть відновлювати нітрати. *B. catarrhalis* продукує ДНК-азу, а також бутират естеразу, виявлення якої має діагностичне значення.

Антигенні властивості мораксел поки що мало досліджені.



Рис. 19.47. Мораксели у чистій культурі. Фарбування за Грамом

Фактори патогенності. Мораксели можуть утворювати фімбрії, містять ендотоксин, а бранхамели продукують ДНК-азу.

Резистентність. Мораксели нестійкі в оточуючому середовищі, високочутливі до дезінфектантів та антибіотиків, лише *B. catarrhalis* продукує β -лактамазу.

Епідеміологія. Мораксели знаходяться в нормі тільки на слизових оболонках верхніх дихальних шляхів людини і тварин. Вони викликають патологію переважно у людей із порушеннями імунної системи.

Патогенез. Мораксели спричиняють ендогенні опортуністичні інфекції з різними клінічними проявами та різною локалізацією, а саме: кон'юнктивіти, менінгіти, ендокардити, уретрити, отити, синусити, фарингіти, бронхіти, пневмонії.

Імунітет. Мало досліджений.

Мікробіологічна діагностика здійснюється бактеріологічним методом.

Лікування. Для лікування патології, викликаной моракселами, застосовують β -лактамні антибіотики. Слід враховувати, що бранхамели продукують β -лактамазу, тому проти них ефективні антибіотики інших груп.

Профілактика. Специфічна профілактика не розроблена.



Рис. 19.48. Колонії мораксел на кров'яному агарі

19.6.5. АЦІНЕТОБАКТЕР (РІД ACINETOBACTER)

Таксономія. До роду *Acinetobacter* відноситься вид *Acinetobacter calcoaceticus*, який має 2 біологічних варіанти: *anitratus* та *lwoffii*.

Морфологія і тинкторіальні властивості. Помірні грамнегативні палички розміром $1,0 \times 2,5$ мкм, іноді мають овоїдну форму. Розташовуються поодинокі або короткими ланцюжками. Можуть утворювати капсулу, мають фімбрії, спори не утворюють, джгутиків не мають (мал.19.49).

Культуральні властивості. Ацінетобактерії відносяться до облигатних аеробів, які добре ростуть на основних поживних середовищах при температурі $30-35^{\circ}\text{C}$. Колонії блискучі, дрібні, на кров'яному МПА навколо колоній можуть утворюватися зони гемолізу (мал.19.50).

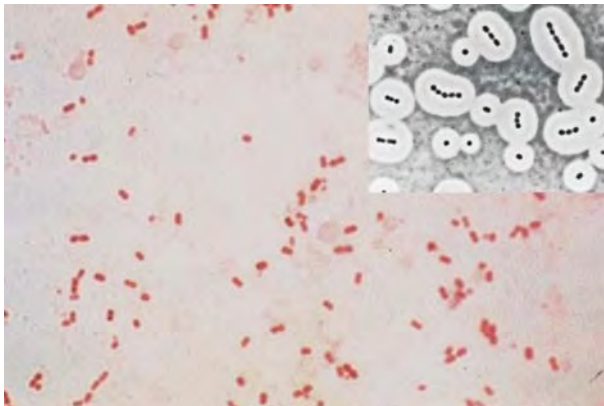


Рис. 19.49. Морфологія ацінетобактерій. У правому верхньому кутку – капсулоутворення (W. H. Taylor and E. Juni, "Pathways for Biosynthesis of a Bacterial Capsular Polysaccharide," *Journal of Bacteriology* (May 1961))

Ферментативні властивості. У ацінетобактерій ферментативні властивості слабо виражені, вони можуть ферментувати деякі вуглеводи до кислоти. Індол та сірководень не утворюють.

Фактори патогенності. До них відносяться капсула, фімбрії та ліпополісахариди клітинної стінки.

Епідеміологія. Ацінетобактерії широко розповсюджені у довкіллі (ґрунт, водоймища). Їх виявляють на шкірі та слизовій оболонці носоглотки здорових людей. Вони здатні викликати госпітальні інфекції, переважно у осіб з порушеннями імунної системи.

Мікробіологічна діагностика. Використовують бактеріологічний метод. Чисту культуру виділяють із гною, ранового вмісту, крові.

Лікування. Для лікування використовують лівоміцетин, поліміксин та інші антибіотики.

Профілактика. Специфічна профілактика не розроблена.

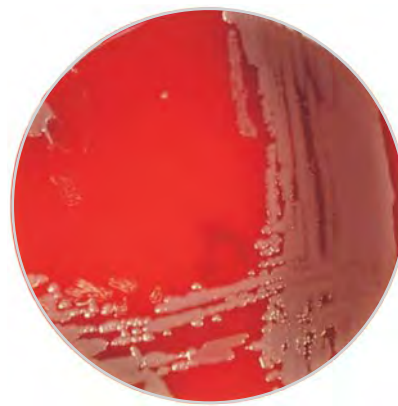


Рис. 19.50. Культура ацінетобактера на кров'яному агарі

19.7.

ПАЛИЧКИ ГРАМНЕГАТИВНІ АНАЕРОБНІ

Група анаеробних грамнегативних паличок – АГНП (*anaerobic gram-negative bacilli*, AGNB) об'єднує представників понад 20 родів мікроорганізмів, що об'єднані у родину *Bacteroidaceae*. Більшість з них – умовно-патогенні мікроорганізми, які є складовою частиною нормальної мікрофлори людини,

колонізуючи слизові оболонки ротової порожнини, мигдаликів, кишечника, піхви, уретри, кон'юнктиви. Наприклад, у товстому кишечнику концентрація бактероїдів досягає 10^{11} КУО/г, на поверхні зубів кількість анаеробів становить 10^9-10^{10} КУО/мл, у слині – 10^8-10^9 КУО/мл, на слизовій оболонці

носової порожнини – 10^2 – 10^5 КУО/мл. За певних умов вони здатні викликати гнійно-запальні ураження різних органів і тканин. Інфекція носить, як правило ендogenous характер, переважна більшість анаеробів зустрічається у запальних вогнищах в асоціаціях з аеробними бактеріями, що пов'язано з їх симбіозом: аероби поглинають кисень, створюючи умови для росту анаеробів. З окремих вогнищ може бути виділено до 12 видів бактерій.

Найбільше значення у патології людини мають роди *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, *Leptotrichia*, а також нещодавно відкритий рід *Bilophila*.

АГНП відносяться до облігатних анаеробів. Для багатьох видів навіть коротка експозиція у навколишньому середовищі призводить до загибелі. Проте окремі види бактеродів мають такі ферменти, як каталаза та супероксиддисмутаза (СОД), які

дозволяють деякий час перебувати у присутності атмосферного кисню, очікуючи сприятливих для розмноження умов. АГНП, що викликають захворювання у людей, як правило, відносно аеротолерантні.

Захворювання, викликані ними, відзначаються важкістю перебігу та високою летальністю при відсутності адекватної протимікробної хіміотерапії. Номенклатура та клінічне значення окремих родів АГНП подані в табл. 19.13.

Культивування. АГНП культивуються в анаеробних умовах (оптимальний газовий склад – 80 % азоту, 10 % водню та 10 % вуглекислоти) на складних поживних середовищах, що містять фактори росту (гемін, вітамін К). Для культивування використовують тверді поживні середовища (агар Шедлера, колумбійський агар, селективні середовища – ВВЕ (*Bacteroides Bile Esculin agar*) та інші, а

Таблиця 19.13. Сучасна таксономія АГНП, які мають найбільше клінічне значення.

№ п/п	Роди, види	Місце виявлення
1	Bacteroides: <i>B. fragilis</i> , <i>B. thetaiotaomicron</i> , <i>B. ovatus</i> , <i>B. distasonis</i> , <i>B. vulgatus</i> , <i>B. uniformis</i> , <i>B. caccae</i> , <i>B. eggerthii</i> , <i>B. stercoris</i> , <i>B. merdae</i> , <i>B. ureolyticus</i> , <i>B. forsythus</i> , <i>B. splanchnicus</i>	Частина мікрофлори кишечника, статевих шляхів, ротової порожнини; виявлені у клінічних зразках при бактеріємії, абсцесах, рановій інфекції, інфекціях органів малого таза, остеомієліті, хронічному середньому отиті
2	Prevotella: <i>P. melaninogenica</i> , <i>P. intermedia</i> , <i>P. denticola</i>	Частина мікрофлори кишечника, ротової порожнини, статевих шляхів; виявлені у клінічних зразках при бактеріємії, періодонтиті, рановій інфекції, інфекції органів малого таза, в абсцесах
3	Porphyromonas: <i>P. asaccharolytica</i> , <i>P. endodontalis</i> , <i>P. gingivalis</i>	Частина мікрофлори кишечника, ротової порожнини, піхви. Викликають змішані інфекції різної локалізації, одонтогенні інфекції
4	Fusobacterium: <i>F. mortiferum</i> , <i>F. necrophorum</i> , <i>F. varium</i> , <i>F. nucleatum</i>	У фекаліях, порожнині рота, у статевих шляхах, у клінічних зразках при бактеріємії, абсцесах різної локалізації, періодонтиті, ендокардиті, некробацильозі, рановій інфекції
5	Leptotrichia: <i>L. buccalis</i>	Частина мікрофлори порожнини рота; у клінічних зразках, в основному з крові при імунodefіцитах
6	Bilophila: <i>B. wadsworthia</i>	Частина мікрофлори кишечника, зустрічається в слині та генітальному тракті; виділені з червоподібного відростка при гангренозному та перфоративному апендициті, з крові при бактеріємії та біліарному сепсисі, з абсцесів м'яких тканин, печінки, черевної порожнини, головного мозку, молочної залози; виявлені у клінічних зразках при перикардиті, гострому холециститі, емпіємі плеври, гнійному гідраденіті, остеомієліті, діабетичній стопі

також напіврідкі середовища (тіогліколевий агар). Середовища повинні мати низький редокс-потенціал, тому містять відновлюючі речовини, наприклад, глюкозу, аскорбінову кислоту, натрію тіогліколят тощо.

Біохімічні властивості. Хемоорганотрофи. Метаболізують вуглеводи шляхом бродіння з утворенням ЛЖК (леткі жирні кислоти).

Фактори патогенності. До них відносять капсулу, пілі, нейрамінідазу, фібринолізин, гіалуронідазу, дезоксирибонуклеазу, гепариназу, антикомплементарні властивості, ліпополісахарид (ендотоксин) і ряд інших.

Епідеміологія. Анаеробна неклостридіальна інфекція переважно ендогенна. Припускається можливість внутрішньолікарняного поширення окремих штамів *B. fragilis* з високою аеротолерантністю. У цьому випадку має значення фекально-оральний механізм передачі.

Патогенез. При порушенні бар'єрів людського організму АГНП здатні покидати природні біотопи та проникати в тканини макроорганізму, викликаючи патологічний процес. Цьому сприяють травми слизових оболонок, де перебувають анаероби, зниження резистентності макроорганізму, імуні-депресивні стани, ішемія, травмування або некроз тканин, що призводить до зниження їх оксигенації та опірності інфекціям, супутня інфекція, викликана аеробними бактеріями, хронічні захворювання, імуносупресивна та хіміотерапія, оперативні втручання тощо. Анаероби потрапляють в місце ураження внаслідок транслокації гематогенним або лімфогенним шляхом. Також можливе одонтогенне походження інфекції при ураженні ділянки голови та шиї.

Клінічні прояви анаеробної інфекції не характеризуються видовою специфічністю. Клінічними ознаками неклостридіальної анаеробної інфекції є: гнилісний запах ексудату, набряк без підвищення температури та гіперемії, можливе газоутворення, утворення абсцесу, посилення інфекції на фоні лікування аміноглікозидами тощо. Також до ознак анаеробної інфекції можна віднести "стерильний гній" – в лабораторних умовах не вдається виділити аеробні бактерії при наявності клінічних ознак гнилісного ураження тканин.

Імунітет. Після перенесеної інфекції формування імунітету не спостерігається.

Мікробіологічна діагностика. Матеріалом для дослідження можуть бути кров, м'які тканини, вміст кісти, абсцесу, флегмони, випіт із черевної порожнини, сеча, що отримана шляхом пункції, ліквор.

Недоцільно досліджувати нестерильні тканини, де неклостридіальні анаероби є представниками нормофлори. "Золотим стандартом" діагностики є бактеріологічний метод, який передбачає виділення та ідентифікацію збудника зі встановленням його чутливості до протимікробних препаратів. Метод тривалий (до 7 днів), трудомісткий, потребує складного обладнання; результат дослідження у великій мірі залежить від своєчасності та правил забору матеріалу для дослідження. Для захисту облігатних анаеробів, що містяться у патологічному матеріалі, від згубної дії атмосферного кисню використовують спеціальні транспортні середовища (тіогліколевий напіврідкий агар).

Визначення чутливості до протимікробних препаратів проводять з використанням методу серійних розведень або дифузійно-градієнтним методом (E Test) (рис. 19.51), що дають можливість встановити МІК (мінімальну інгібуючу концентрацію) препаратів.

Для експрес-діагностики використовують метод газової хроматографії – виявлення в клінічному матеріалі летких жирних кислот, що є метаболітами анаеробних бактерій. За їх складом та пропорцією можна встановити вид збудника.

Розроблені праймери для ПЛР-діагностики інфекцій, спричинених представниками родів *Bacteroides* та *Prevotella*.

Лікування. Застосовують препарати групи нітроїмідазолів (метронідазол, орнідазол). Також використовують фторовані хінолони 4-го покоління (гатифлоксацин), цефалоспорины та пеніциліни, захищені інгібіторами β-лактамаз, кліндаміцин, хлорамфенікол, іміпенем, меропенем. Анаероби мають природну стійкість до аміноглікозидів. Обов'язковим є хірургічне лікування, що включає видалення некротизованих тканин та дренаж гнійного вогнища.

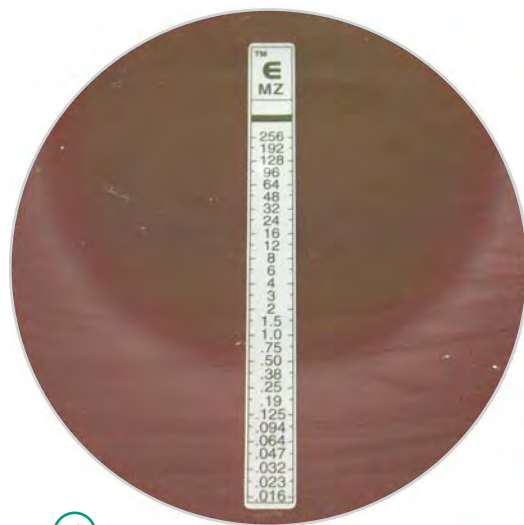
Профілактика. Специфічної профілактики немає.

19.7.1. РІД *BACTEROIDES*

Серед усіх АГНП найчастіше з клінічних зразків, включаючи кров, виділяють представників роду *Bacteroides*. Типовий представник роду *Bacteroides* – *B. fragilis* – був виділений Veillon та Zuber у 1898 році. Всього рід налічує 83 види (разом з підвидами). Найбільше значення у патології людини має група *B. fragilis*, що включає типовий вид *B. fragilis* та інших представники групи *B. fra-*



а



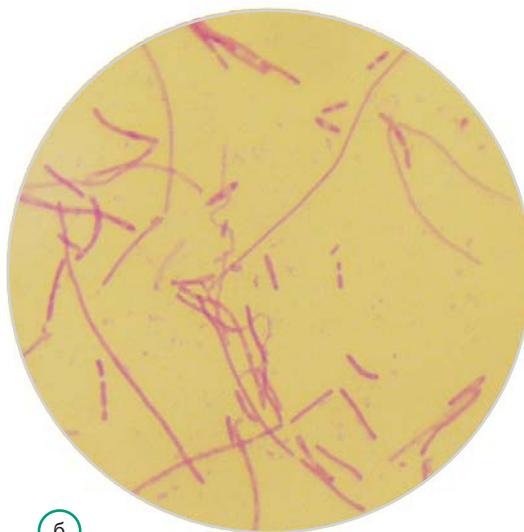
б

Рис. 19.51. Використання E Test для встановлення чутливості АГНП до протимікробних препаратів.

а – кліндаміцин (CM), МІК = 1,5 мкг/мл;
б – метронідазол (MZ), МІК = 0,5 мкг/мл.



а



б

Рис. 19.52. Штам *B. fragilis*, культивований на різних поживних середовищах

а – колумбійський агар з 5 % еритроцитів барана, геміном та вітаміном К; б – напіврідкий тіогліколевий агар з резазурином

gilis: *B. thetaiotaomicron*, *B. ovatus*, *B. distasonis*, *B. vulgatus*, *B. uniformis*, *B. cacciae*, *B. eggerthii*, *B. stercoris*, *B. merdae*, а також види *B. ureolyticus*, *B. forsythus*, *B. splanchnicus*.

Бактероїди – грамнегативні поліморфні палички, їх морфологія залежить від характеру середовища культивування (рис. 19.52). Переважно нерухомі. Часто утворюють вакуолі, що нагадують спори.

Облігатні анаероби. Потребують для росту таких факторів, як гемін та вітамін К. 20 % розчин жовчі стимулює ріст бактероїдів групи фрагіліс.

Хемоорганотрофи. Метаболізують вуглеводи (крім *B. ureolyticus*) з утворенням янтарної, молочної, оцтової, мурашиної та пропіонової кислот. Бутират не є основним продуктом метаболізму.

Продукція бактероїдами, як представниками нормальної мікрофлори, бутирату, ацетату та пропіонату забезпечує на 70 % енергетичні потреби ентероцитів; бактероїди відіграють ключову роль у печінково-кишковій циркуляції жовчних кислот.

До факторів патогенності відносяться капсула, пілі, ендотоксин, нейрамінідаза, фібринолізин, леткі жирні кислоти.

Нещодавно встановлено, що окремі штами *B. fragilis* здатні виробляти екзотоксин – фрагілізин (цинк-металопротеїн з молекулярною масою 20 kDa), що має тропність до епітеліальних клітин товстого кишечника, викликає діареї, переважно у дітей 1–5 років життя. Синтез фрагілізину кодується хромосомним геном *bft*, його дія проявляється виключно при інтестинальних ураженнях.

Антигенна структура бактероїдів неоднорідна. Встановлено, що у *B. fragilis* залежно від будови О-антигену нараховується близько 20 сероварів.

Бактероїди є природними комменсалами людського організму – вони колонізують слизові оболонки товстого кишечника, піхви, ротової порожнини. Слід зазначити, що в кишечнику типовий вид *B. fragilis* зустрічається з частотою близько 1 %, проте частота виділення його з клінічного матеріалу становить 80–90 % серед усіх бактероїдів. Цей вид є найчастішою причиною виникнення післяопераційних ускладнень (перитоніти, внутрішньо-абдомінальні абсцеси), часто в асоціації з *E. coli* (О. Г. Тишко).

Для діагностики використовують бактеріологічний метод. Ріст повільний, колонії утворюються через 48–72 години. У випадку виділення *B. fragilis* встановлюють токсигенні властивості з використанням ПЛР. Як експрес-метод використовують газову хроматографію.

Близько 50 % *B. fragilis* є носіями плазмід, які кодують резистентність до протимікробних препаратів. Серед усіх АГНП саме *B. fragilis* найбільше схильні до набуття резистентності, причому як штами, виділені з клінічного матеріалу, так і представники нормальної мікрофлори.

Резистентність до метронідазолу зумовлена генами *nim* (A, B, C, D, E), які кодують утворення

ферменту 5-нітроімідазолредуктази. Розташування генів можливе як в нуклеїді, так і в плазміді.

Для лікування застосовують метронідазол, кліндаміцин, іміпенем. Резистентність до дії аміноглікозидів та ванкоміцину часто використовують при ідентифікації.

19.7.2. ПІД PORPHYROMONAS

Включає види *P. acaccharolytica* (типовий вид), *P. gingivalis*, *P. endodontalis*. Грамнегативні нерухомі короткі палички розміром 1,0×0,5–0,8 мкм. Культивуються на середовищах, які містять гемін та вітамін К, ріст пригнічується солями жовчних кислот. На кров'яному агарі утворюють колонії з чорним пігментом, які флуоресціюють червоним світінням при опроміненні УФ-променями. Утворюють індол, сахаролітичної активності не виявляють. *P. gingivalis* руйнує фібриноген, утворює колагеназу, а також аглютинують еритроцити.

Представники роду *Porphyromonas* персистують на слизовій оболонці ротової порожнини. Здатні викликати гінгівіти, періодонтити, ураження м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки, аспіраційні пневмонії. Для мікробіологічної діагностики використовують бактеріологічний метод. З метою лікування застосовують метронідазол, кліндаміцин, хлорамфенікол, іміпенем.

19.7.3. ПІД PREVOTELLA

Включає види *P. melaninogenica*, *P. intermedia*, *P. denticola*, *P. bivia* та інші. Грамнегативні поліморфні палички. Нерухомі, не утворюють спор. Утворюють капсулу. Облігатні анаероби, на кров'яному агарі утворюють коричнево-чорні блискучі колонії (*P. melaninogenica*) (рис. 19.53) або сухі колонії (*P. intermedia*). Ріст превотел пригнічується наявністю у середовищі жовчних кислот. Проявляють сахаролітичні властивості.

Фактори патогенності – ендотоксин, фосфоліпаза А, протеаза. Колонізують ротову порожнину та верхні дихальні шляхи. Сприяють ураженням м'яких тканин голови та шиї, плевропневмонії, абсцесу легень, інфекції органів малого таза у жінок, остеомієліти, періодонтити.

Основним методом мікробіологічної діагностики є бактеріологічний метод. Для лікування застосовують препарати пеніцилінового ряду, захищені інгібіторами β-лактамаз, метронідазол, кліндаміцин, іміпенем.

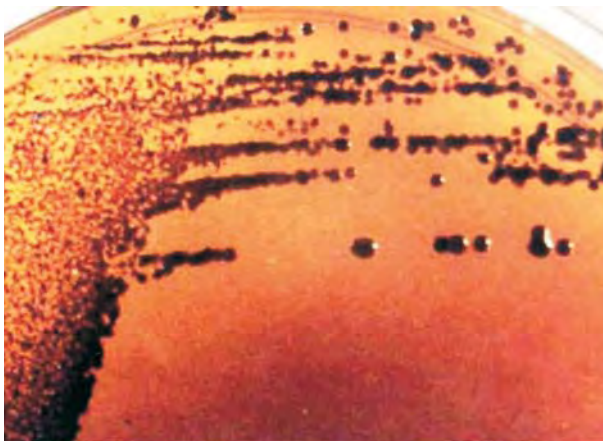


Рис. 19.53. Колонії *Prevotella melaninogenica* на кров'яному агарі.

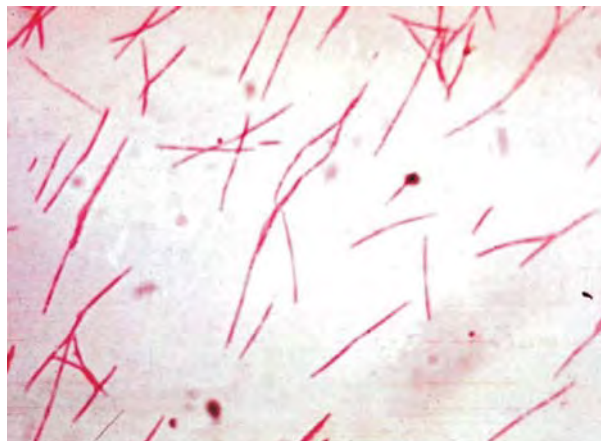


Рис. 19.54. Фузобактерії. Фарбування за Грамом

19.7.4. РІД LEPTOTRICHIA

Типовий вид – *Leptotrichia buccalis*. Грамнегативні бактерії довжиною 5–15 мкм, прямі або незначно зігнуті, один кінець більш заокруглений. Нерухомі. Не утворюють спор та капсул. Облігатні анаероби. Розщеплюють глюкозу з утворенням молочної кислоти. Є частиною нормальної мікрофлори ротової порожнини, присутні в зубних бляшках. Можуть брати участь у розвитку карієсу. Описані випадки сепсису, спричиненого лептотрихами у онкологічних хворих, хворих на ендокардит, при імунodefіцитах.

19.7.5. РІД FUSOBACTERIUM

Найбільше клінічне значення мають два види: *Fusobacterium nucleatum* та *Fusobacterium necrophorum*. Фузобактерії (рис. 19.54) – тонкі грамнегативні палички веретеноподібної форми з загостреними кінцями розміром 0,5–1×2–3 мкм. Розміщуються, як правило, поодинокі, можуть утворювати ниткоподібні форми. Спор та капсул не утворюють, джгутиків не мають. Облігатні анаероби. Ростуть на м'ясних та печінкових бульйонах, з додаванням асцитичної рідини або сироватки. На кров'яному агарі утворюють дрібні (1–2 мм) білі з жовтим центром опуклі колонії, оточені зоною α -гемолізу. Хемоорганотрофи, для них характерні цукролітичні властивості, протеолітична активність

виражена слабо. Утворюють велику кількість масляної кислоти.

Фактори патогенності фузобактерій – ендотоксин, лейкоцидин, фосфоліпаза А, масляна кислота (пригнічує фагоцитоз).

Антигенні властивості вивчені недостатньо.

Фузобактерії колонізують ясенну борозну ротової порожнини, кишечник, статеві шляхи. Здатні викликати некротичні ураження різних органів, трофічні виразки, у поєднанні зі спірохетами – ангіну Венсана.

Мікробіологічну діагностику здійснюють з використанням бактеріоскопічного та бактеріологічного методів.

Лікування. Використовують метронідазол, цефокситин, кліндаміцин, хлорамфенікол.

19.7.6. РІД BILOPHILA

Типовий вид *B. wadsworthia*. Грамнегативні палички. Облігатні анаероби. На поживних середовищах ростуть у вигляді дуже дрібних прозорих колоній. Каталазопозитивні, не утворюють індол. Виділяються при гангренозних апендицитах, абсцесах печінки, бактеріємії, емпіємі плеври, перикардитах, артритях, інфекціях м'яких тканин. Цей вид також у невеликій кількості присутній у кишковому вмісті. Основним методом мікробіологічної діагностики є бактеріологічний метод. Для лікування застосовують метронідазол, цефокситин, кліндаміцин, імipенем.

Серед бактерій цієї групи патогенними для людини є представники родини Bacillaceae роду *Bacillus*. Бацили широко представлені в оточуючому середовищі. Їх виділяють із ґрунту, водоймищ, із рослин. Це грампозитивні палички розміром 1–2×5–10 мкм, утворюють спори в аеробних умовах, добре ростуть на основних поживних середовищах. Патогенним для людини є збудник сибірки – *Bacillus anthracis*, умовно-патогенними є інші бацили – *B. cereus*, *B. subtilis*, *B. mesentericus*, *B. megaterium*, *B. thuringiensis*, *B. sphaericus*, *B. pumilus*, *B. licheniformis* та інші. Нині описано понад 40 видів бацил.

19.8.1. *BACILLUS ANTHRACIS* – ЗБУДНИК СИБІРКИ

Сибірка відома з часів Гіппократа і Гомера, Галена і Вергілія під назвою “священний вогонь” (*ignis sacer*) або “персидський вогонь” (*ignis persicus*). У Росії хвороба була названа сибіркою у зв’язку з великою епідемією на Уралі в 1786–1788 рр., описаною С. С. Андрієвським, який у 1788 році самозараженням довів однакову етіологію сибірки у тварин та людей. Збудник хвороби описали А. Поллендер. (1849), К. Давен (1850), Ф. Брауль (1854).

У 1876 р. Р. Кох виділив чисту культуру збудника. В 1881 р. Л. Пастер одержав вакцину проти сибірки. У Росії вакцина була створена Л. С. Ценковським у 1883 р.

Морфологічні і тинкторіальні властивості. *Bacillus anthracis* – крупні (1–1,5×3–10 мкм) грампозитивні палички з прямокутними (“обрубаними”) полюсами, розташовуються ланцюжками (рис. 19.55). Джгутиків не мають, в організмі і на середовищах з білковими компонентами утворюють капсулу. Поза організмом утворюють спори (рис. 19.56), які розташовані центрально у вегетативній формі і не перевищують її за шириною.

Культуральні властивості. Збудник сибірки – аероб, добре росте на основних поживних середовищах при температурі 35–37 °С. На МПА утворює шорсткі колонії (R-форма) з нерівними краями, що нагадують кучері або левову гриву (рис. 19.57). Бактерії із S-форм колоній слабовірулентні або невірулентні і не утворюють капсули в організмі. При рості в МПБ на дні пробірки утворюється осад, який нагадує жмутик вати, а середовище залишається прозорим. На МПА з пеніциліном (0,5 ОД/мл) вегетативні форми в ланцюжках утворюють сфероласти, що в мазках нагадує намисто із перлин (рис. 19.58).

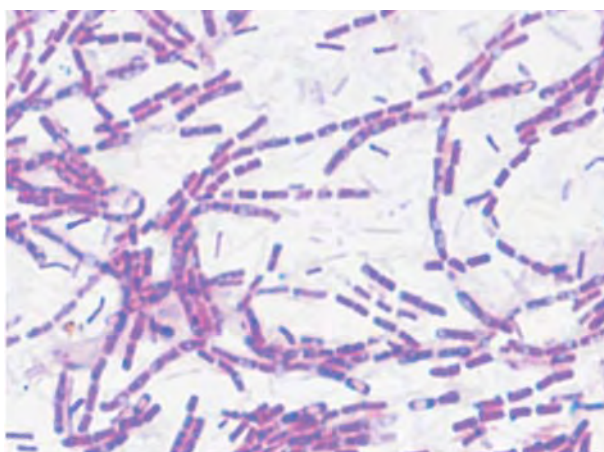


Рис. 19.55. Збудник сибірки *Bacillus anthracis* (вегетативні форми) Фарбування за Грамом

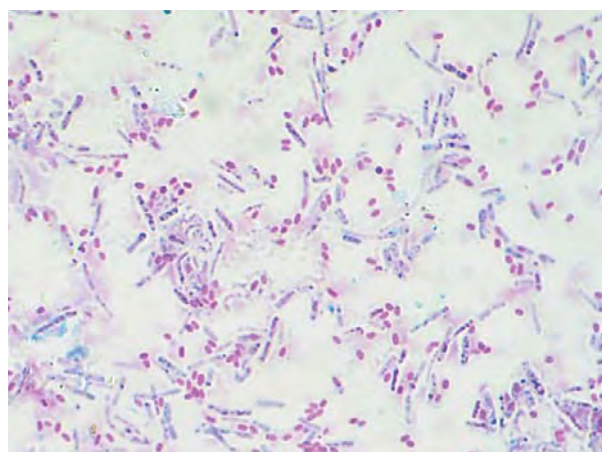


Рис. 19.56. Збудник сибірки *Bacillus anthracis* (спороутворення). Фарбування за Ожешко

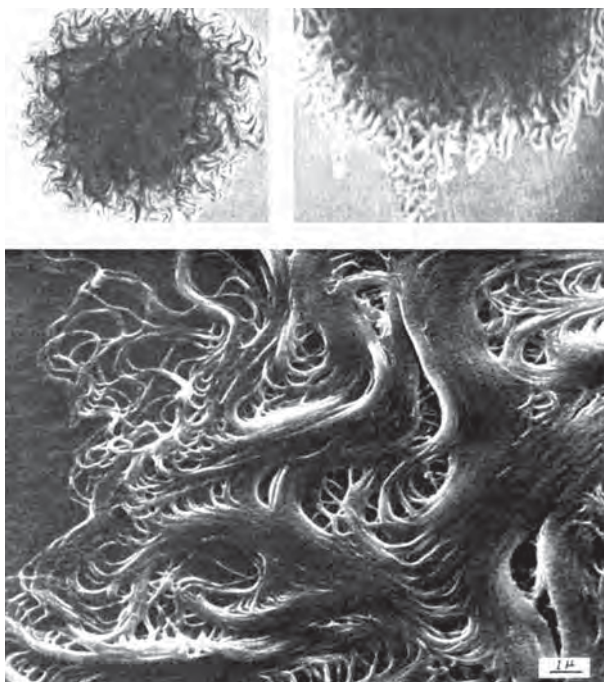


Рис. 19.57. Колонія *B. anthracis* та її край.

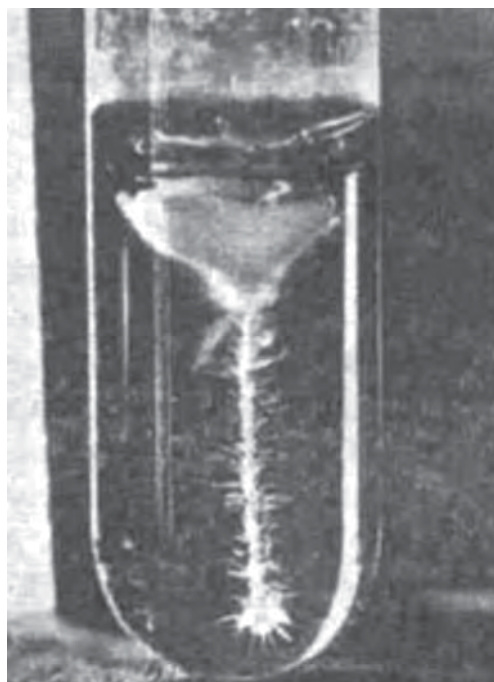


Рис. 19.59. Ріст *B. anthracis* у желатиновому стовпчику ("переввернута ялинка").

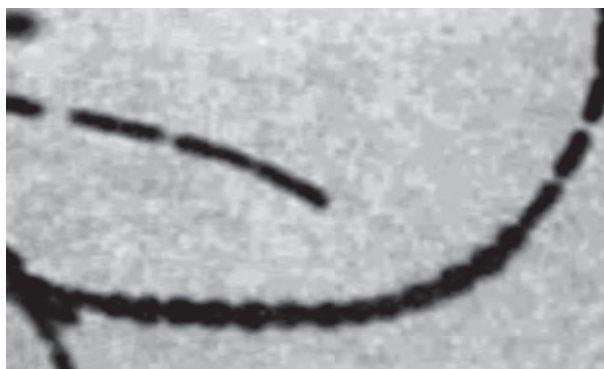


Рис. 19.58. Ріст *B. anthracis* на МПА з пеніциліном (утворення сферопластів, що нагадує намисто з перлин)

Ферментативні властивості. Бацили сибірки мають значну ферментативну активність. Ферментують до кислоти глюкозу, мальтозу, сахарозу та інші вуглеводи, гідролізують крохмаль. Продукують протеази, ліпази, каталазу, пероксидазу, желатиназу. При засіві уколom у стовпчик желатину ріст нагадує ялинку, переввернуту верхівкою донизу (мал. 19.59).

Повільно розріджують зсілу сироватку, утворюють аміак, сірководень, відновлюють нітрати в нітрити, повільно зброджують і пептонізують (розріджують) молоко, мають слабку гемолітичну, лецитиназну та фосфатазну активність.

Антигенні властивості. Збудник сибірки має родовий соматичний термостабільний полісахаридний антиген, який міститься у клітинній стінці. У капсулі міститься поліпептидний капсульний антиген. Антитіла до цих антигенів не мають протективної дії. Протективним антигеном є сибірковий екзотоксин, який складається із трьох термолабільних фракцій, представлених білками та ліпопротеїнами. Синтез капсульного антигену та екзотоксину визначається плазмідами, втрата яких спричинює авірулентність бактерій.

Фактори патогенності. Вірулентність бацил сибірки визначається капсулою (антифагоцитарна дія) та екзотоксином. Екзотоксин складається із наступних фракцій: протективного антигену (взаємодіє з мембранами клітин), комплексу, що спричинює набряк тканин, і летального компонента (проявляє цитотоксичну дію та викликає набряк легенів). Кожний із компонентів окремо не проявляє токсичного ефекту.

Резистентність. У лабораторних умовах в запаяних ампулах вегетативні форми зберігаються до 40 років, спори – до 65 років (термін спостереження). Довготривале зберігання збудника сибірки в оточуючому середовищі забезпечується його спорами. В ґрунті вони можуть зберігатися протягом кількох десятиріч. Спори витримують кип'ятіння протягом 15–20 хвилин, під дією дезінфектантів гинуть лише через 1,5–2 години.

Епідеміологія. Джерелом інфекції сибірки є хворі тварини. Серед свійських тварин чутливі вісці, кози, корови, буйволи, коні, олені, верблюди та свині. Із лабораторних тварин – білі миші, гвінейські свинки, кролики. Резервуаром збудника є ґрунт. Найбільш часто відбувається контактний механізм зараження при переробці тваринної сировини, рідше – аліментарний, аерогенний. У літню пору зараження можливе при укусі кровосисних комах.

Патогенез. Вхідними воротами для збудника є переважно шкіра, рідше – слизові оболонки дихального та шлунково-кишкового тракту. Інкубаційний період у середньому – кілька діб. В основі патогенезу сибірки лежить дія екзотоксину, який викликає коагуляцію білків, набряк тканин та розвиток токсикоінфекційного шоку. На місці потрапляння збудника у шкіру утворюється сибірковий карбункул (рис. 19.60), у центрі якого некроз шкіри – чорно-бура кірка (лат. *anthrax* – вугілля). Далі збудник потрапляє у регіонарні лімфатичні вузли, що може призвести до генералізації процесу. Шкірною формою сибірки хворіють переважно люди, що контактують із хворими тваринами або займаються переробкою тваринної сировини. Летальність при шкірній формі – до 5 %. При легеневої формі захворювання має перебіг за типом важкої бронхопневмонії. Кишкова форма сибірки супроводжується важким ураженням слизової оболонки кишок із крововиливами й осередками некрозу. При генералізації інфекції розвивається сибіркова септикопемія, яка у 100 % випадків завершується летально.

Імунітет. Після хвороби формується стійкий клітинно-гуморальний імунітет, повторні випадки хвороби реєструються дуже рідко.

Мікробіологічна діагностика. Матеріалом для дослідження є ексудат із карбункула, мокротиння, фекалії, сеча, кров. За епідемічними показаннями досліджують матеріал, взятий у тварин. Мікробіологічну діагностику здійснюють з дотриманням правил техніки безпеки як при особливо небез-



Рис. 19.60. Сибірковий карбункул.

печних дослідженнях. Для виявлення збудника у мазках використовують також реакцію імунофлуоресценції (РІФ).

При бактеріоскопічному дослідженні мазки забарвлюють за Грамом, Романовським – Гімзою. Виявлення грампозитивних капсульних бацил, розташованих ланцюжками, є підставою для постановки попереднього діагнозу сибірки.

При бактеріологічному методі діагностики досліджуваний матеріал засівають у пробірки з МПБ та в чашки Петрі з МПА. Виділену чисту культуру ідентифікують за морфологічними, тинкторіальними, культуральними, ферментативними властивостями. Для виявлення капсулоутворення застосовують кров'яний МПА. Додатково визначають розрідження желатину ("перевернута ялинка"), тест "перлинного намиста", лецитиназну, фосфатазну та гемолітичну активність, а також роблять фаготипування сибірковими бактеріофагами "ВА-9" та "Саратов". Диференціацію збудника сибірки та ґрунтових бацил здійснюють за ознаками, представленими у табл.19.14.

З метою діагностики патологічним матеріалом інфікують білих мишей (гинуть через 1–2 доби) та гвінейських свинок (гинуть через 2–4 доби). В органах тварин виявляють капсульні грампозитивні палички. Аналогічні бацили можна виявити у перитонеальному вмісті через кілька годин після внутрішньоочеревинного введення чистої культури білим мишам.

Таблиця 19.14. Диференціально-діагностичні ознаки збудника сибірки та ґрунтових бацил

Вид бактерій	Рухливість	Капсулоутворення	Характер росту				
			На бульйоні з кров'ю	У лакмусовій молочній сироватці	Патогенність для		
					мишей	гвінейських свинок	кролів
<i>B. anthracis</i>	Немає	+	Немає	Почервоніння	+	+	+
<i>B. antracoides</i>	Слабка	–	гемолізу	Посиніння	±	–	–
<i>B. subtilis</i>	Активна	–	Гемоліз	Те саме	±	±	–
<i>B. megaterium</i>	Помірна	–	Те саме	Немає гемолізу	–	–	–
<i>B. cereus</i>	Слабка	–	” ”	Те саме	–	–	–
var. <i>mycoides</i>			” ”				

Серологічна діагностика здійснюється у тих випадках, коли у матеріалі хворого не вдається виявити збудник. Для цього використовують реакцію непрямой гемаглютинації. Можливе виявлення сибіркових антигенів у РІФ, ІФА, РЗК, РНГА, РП у гелі та реакції термопреципітації за Асколі. Останню реакцію застосовують при виявленні сибіркового антигену у трупах тварин та виробах із шкіри і шерсті.

Лікування. Для лікування сибірки застосовують антибіотики (пеніцилін, тетрациклін) та сибірковий імуноглобулін.

Профілактика. Для специфічної профілактики сибірки використовується жива сибіркова вакцина СТІ, розроблена у 1942 р. М. М. Гінзбургом та співавторами. Вакцина складається із живих спор авірулентного штаму. В 1мл вакцини для підшкірного введення міститься 100 млн спор. Вакцину СТІ застосовують для щеплення як свійських тварин, так і людей, які належать до груп ризику.

Неспецифічна профілактика здійснюється так само, як і при інших зоонозних інфекціях. Ветеринарна служба забезпечує запобіжні заходи, такі як регулярне обстеження свійських тварин, санітарний контроль за випуском та реалізацією шкіряних та хутряних виробів, недопущенню в їжу м'яса хворих тварин. Труп тварин спалюють або закопують у спеціально відведеному місці (скотомогильнику) на глибину не менше 2 м і засипають хлорним вапном.

19.8.2. ІНШІ ВИДИ ГРАМПОЗИТИВНИХ АЕРОБНИХ СПОРОУТВОРЮЮЧИХ БАКТЕРІЙ

Крім збудника сибірки, існує понад 40 видів бацил: *B. cereus*, *B. subtilis*, *B. mesentericus*, *B. megaterium*, *B. licheniformis*, *B. sphaericus*, *B. pumilus*, *B. thuringiensis*, *B. brevis*, *B. mycoides* та інші. Більшість з них відносять до умовно-патогенних мікроорганізмів, здатних викликати у людини різноманітну патологію.

Морфологічні та тинкторіальні властивості. Це грампозитивні палички (рис. 19.61), розміром 1–2×5–10 мкм, переважно перитрихи (від 7 до 20 джгутиків), деякі види мають капсулу; всі утворюють спори, які розташовуються під час спороутворення у вегетативній клітині центрально або субтермінально (рис. 19.62), здатні до L-трансформації. У цитоплазмі мають включення – глікоген, волютин, ліпіди (полі-β-оксимаєляна кислота), а у *B. thuringiensis* – кристали ентомоцидних токсинів (рис. 19.63).

Види роду *Bacillus* розподілені на три морфологічні групи у відповідності з формою спори і потовщенням клітини (спорангія) при спороутворенні (згідно з найраціональнішою класифікацією, запропонованою R. Gordon – автором систематики роду в останніх виданнях визначника бактерій Bergey).

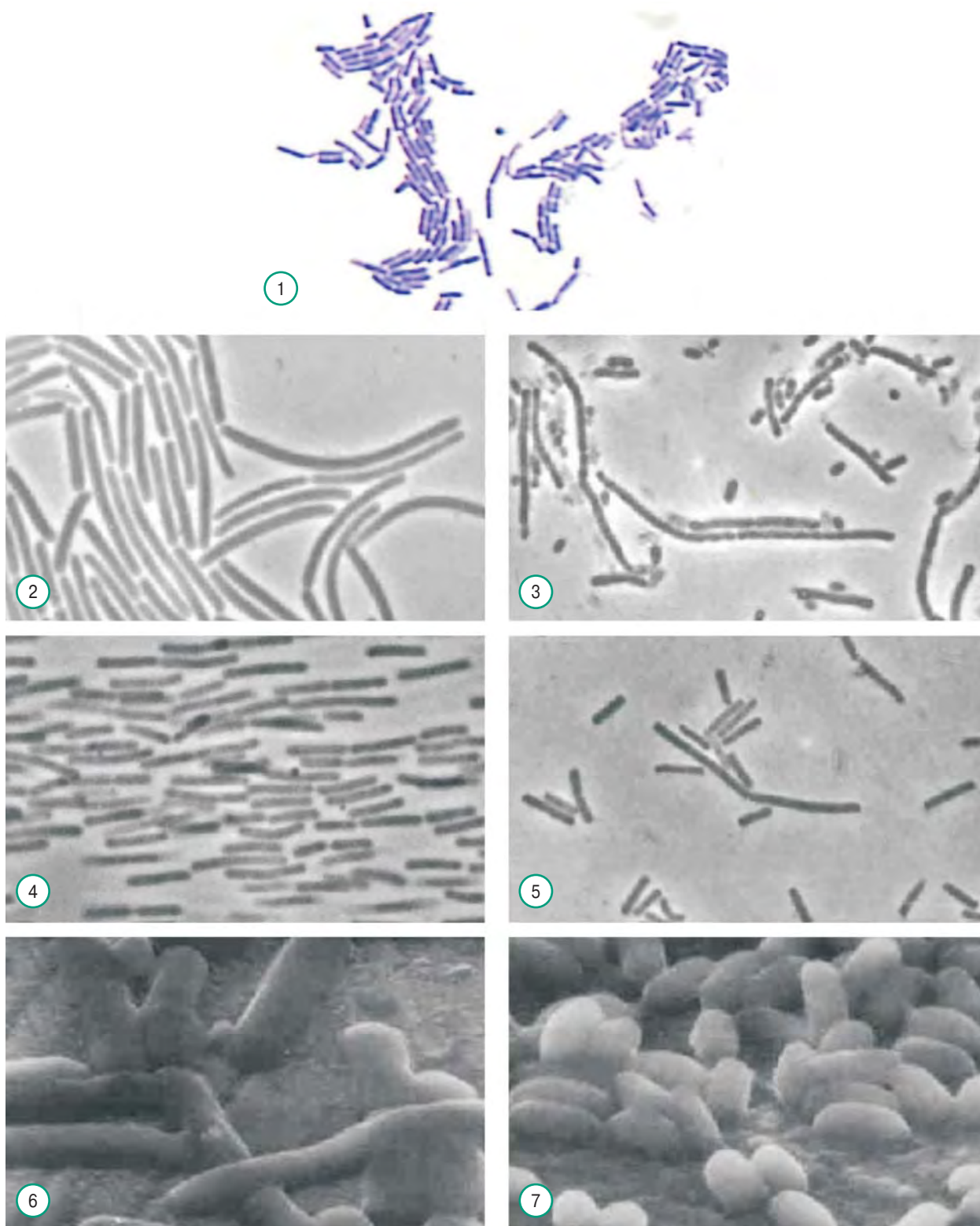


Рис. 19.61. Морфологія бацил.

1, 2 – *B. megaterium*; 3 – *B. subtilis*; 4 – *B. mesentericus*; 5–7 – *B. cereus* (6 – вегетативні форми, 7 – спори)



Рис. 19.62. Ланцюжок клітин *B. cereus* 24 під час спороутворення



Рис. 19.63. Вільні кристали *B. thuringiensis* та спора, оточена екзоспориумом (Стейниер Р., Эдельберг Э. Ингрэм Д., 1979)

До першої групи відносяться види, клітини яких не потовщуються при спороутворенні; спори еліпсоподібні або циліндричні, розташовані центрально або термінально. Представники цієї групи: *B. cereus*, *B. cereus* v. *thuringiensis*, *B. cereus* v. *anthracis*, *B. cereus* v. *mycoides*, *B. megaterium*, *B. subtilis*, *B. licheniformis*, *B. pumilus*, *B. firmus*, *B. coagulans*.

Друга група включає види, клітини яких потовщуються при спороутворенні; спори еліпсоподібні, розміщені центрально або термінально. Представники цієї групи: *B. polymyxa*, *B. macerans*, *B. circulans*, *B. stearothermophilus*, *B. alvei*, *B. laterosporus*, *B. brevis*, *B. larvae*, *B. popillae*, *B. lentimorbus*.

Третя група, до якої належить *B. sphaericus*, включає види, що характеризуються потовщенням клітин при спороутворенні; спори в основному сферичні, розміщені термінально або субтермінально. Оскільки деякі види роду *Bacillus* у природі зустрічаються вкрай рідко і фігурують тільки в описах авторів, що відкрили їх, слід вважати, що їх ідентифікація практичного значення не має. До них відносяться: *B. acidocaldarius*, *B. alcalophilus*, *B. aminovorans*, *B. aneurinolyticus*; *B. anthracoides*, *B. appiarius*, *B. badius*, *B. cirroflagelosus*, *B. cubensis*; *B. epiphytus*, *B. filicolonicus*, *B. freudenreichii*, *B. globisporus*, *B. laevolacticus*, *B. lentus*, *B. libunskii*, *B. macquariensis*, *B. macroides*, *B. maroccanus*,

B. medusa, *B. pacificus*, *B. pantothenicus*, *B. psychrophilus*, *B. psychrosaccharolyticus*, *B. pulvificans*, *B. racemilacticus*, *B. rarepertus*, *B. thiaminolyticus*, *B. virgula*, *Krusella cascaianensis*.

Види першої морфологічної групи поділяються на дві підгрупи – А і В.

Культуральні властивості. Бацили добре ростуть на основних поживних середовищах, утворюють S- та R-форми колоній, які відрізняють за своїми ознаками (рис. 19.64). Багато видів продукують пігменти різного кольору – жовтого, оранжевого, червоного, коричневого, чорного. За типом дихання – аероби та факультативні анаероби. Оптимальна температура росту 30–37°C, а для *B. stearothermophilus* – 42–43 °C.

Ферментативні властивості. Для бацил характерна висока ферментативна активність. Більшість видів відноситься до хемоорганогетеротрофів, але поодинокі представники здатні існувати в автотрофних умовах. В якості субстратів окислення використовують прості вуглеводи (моно- та дисахариди), деякі полісахариди (декстрин, крохмаль), органічні кислоти і спирти, а також високомолекулярні вуглеводи (пектин). Деякі види здатні окислювати субстрати (парафін, гексадекан). Описано кілька видів агаролітичних бацил, найчастіше зустрічаються *B. agar-exeders*. Більшість бацил продукують каталазу, деякі відновлюють нітрати у нітри, продукують індол, аміак, сірководень.

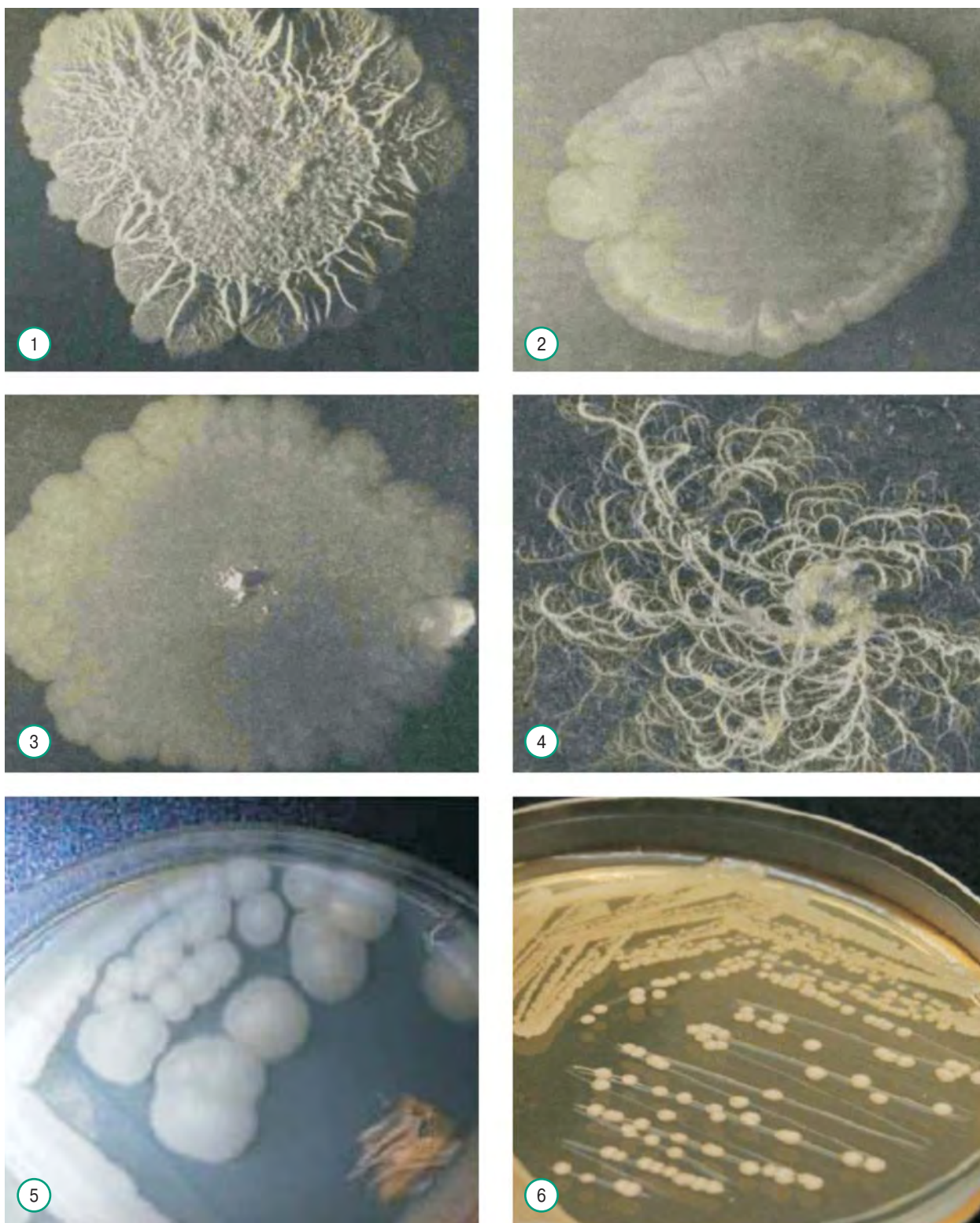


Рис. 19.64. Колонії бацил (Смірнов В. В., Резник С. Р., Василевська І. О., 1982).

1 – *B. subtilis*; 2 – *B. sphearicus*; 3 – *B. pumilus*; 4 – *B. cereus v. mycoides*; 5–6 – *B. megaterium*

Антигенні властивості. Найбільш вивчені антигенні властивості у *B. megaterium*, *B. subtilis* та *B. cereus*. Із мікробних клітин *B. megaterium* виділено капсульний глютаміловий поліпептид, а в клітинній стінці знаходяться полісахаридний і поліпептидний антигени. Типоспецифічні антигени *B. megaterium* знаходяться у клітинній стінці, у джгутиках містяться джгутикові антигени, за якими бацили також розрізняються. У клітинних стінках *B. cereus* містяться групоспецифічні мукополісахаридні гаптени. Таким чином, у клітинній стінці знаходяться як групоспецифічні, так і типоспецифічні антигени бацил.

В реакціях аглютинації, преципітації за Оухтерлоні та в реакції анафілаксії на гвінейських свинках встановлено, що *B. megaterium* H має схожі (перехреснореагуючі) антигени з клітинами деяких злоякісних пухлин: саркоми 37, раку Ерліха, лімфосаркоми ОН-2, раку шлунка людини та ін. (Затула Д. Г., 1976). Із ґрунту було виділено антагоніст *B. megaterium* H – *B. mesentericus* АБ-56. Продукти синтезу *B. mesentericus* АБ-56 викликали загибель клітин пухлин, завдяки чому була створена методика одержання протипухлинної аутовакцини (Затула Д. Г., Завальнюк А. К. та ін., 1976, 1982).

Фактори патогенності. Бацили мають різні фактори патогенності, вміст яких у різних видів індивідуальний. До них належать екзотоксини, ендотоксини, ферменти патогенності, а саме: гіалуронідаза, коагулаза, лецитиназа, фібринолізин, еластаза, декарбоксилаза, нуклеаза та інші. Деякі

види бацил здатні продукувати гемолізینی, а також мають фактори, які протидіють фагоцитозу (поліглютамінові кислоти).

Резистентність. Бацили, як спороутворюючі мікроорганізми, здатні тривалий час зберігатися у довкіллі. Спори стійкіші до різних антимікробних препаратів (дезінфектантів, антисептиків). При температурі 100 °С спори швидко гинуть.

Екологія. Бактерії роду *Bacillus* завдяки здатності утворювати спори і значним адаптивним можливостям широко розповсюджені у природі і відіграють велику роль в різних біологічних процесах. Вони знаходяться у ґрунті, водоймищах, у повітрі, на рослинах, в організмі комах, тварин та людини. Їх виділяють із гарячих джерел з температурою води 50–93 °С. Оптимальна температура росту таких бацил становить 45–65 °С. Серед бацил є види, які розвиваються в природних умовах при температурі 5 °С.

Епідеміологія. Раніше бацили (за виключенням *B. anthracis*) вважали безпечними сапрофітами, і лише в останні десятиріччя доведено, що вони здатні викликати у людини різноманітну патологію. Інфекції, що викликають бацили, можуть бути ендогенними і екзогенними, з різними механізмами зараження.

Патогенез. Спороутворюючі аеробні бактерії можуть бути причиною найрізноманітніших патологічних процесів, зареєстрованих у людини (табл. 19.15).

Значне місце у патології, яку спричиняють бацили, займають випадки бактеріємії та септи-

Таблиця 19.15. Патологічні процеси, що їх викликають бактерії роду *Bacillus*

№	Вид мікроорганізму	Захворювання
1.	<i>B. cereus</i>	Менінгоенцефаліти, харчові токсикоінфекції, остеомієліти, панофтальміти, ендокардити, пневмонії, запальні процеси, септицемії, бактеріємії.
2.	<i>B. subtilis</i>	Ендокардити, ендофтальміти, пневмонії, алергії, менінгіти, енцефаліти, харчові токсикоінфекції, токсикози, що ускладнюють деякі захворювання, інфікування ран, поствакцинальні менінгоенцефаліти, некротичний фасцит, бактеріємії, септицемії.
3.	<i>B. licheniformis</i>	Перитоніти, артрити, харчові токсикоінфекції, бактеріємії, септицемії.
4.	<i>B. pumilus</i>	Захворювання жовчних шляхів, запальні процеси, бактеріємії.
5.	<i>B. sphaericus</i>	Менінгіти, ендокардити, захворювання легень, бактеріємії.
6.	<i>B. laterosporus</i>	Ендофтальміти.
7.	<i>B. coagulans</i>	Септицемія.

копіємії. Проникнення у кров спороутворюючих аеробних бактерій – представників аутомікрофлори – найчастіше відбувається за умов різкого ослаблення природної резистентності макроорганізму. При цьому вказані мікроорганізми нерідко бувають причиною різних ускладнень, що виникають як наслідок важких хвороб (артриту, нефриту, лейкемії, опіків тощо) або в результаті медичних маніпуляцій, оперативних втручань, хіміотерапії тощо.

Бацили викликають менінгоенцефаліти, ендокардити, пневмонії, остеомієліти, перитоніти, ендодотальміти та іншу патологію. Встановлена роль *B. cereus* в етіології харчових токсикоінфекцій. Патогенність *B. cereus* пов'язана із здатністю синтезувати та виділяти два екзотоксини. Перший екзотоксин складається із трьох білкових компонентів і має летальну активність, підвищує проникність судин, викликає діарею. Другий токсин (цереолізін) також підвищує проникність судин та викликає цитотоксичний і летальний ефекти. Токсини накопичуються при розмноженні мікроорганізмів у молочних, м'ясних та рослинних продуктах. Під впливом протеолітичних та інших ферментів, які виділяє

B. cereus, у продуктах накопичуються різні отруйні речовини (птоаміни). Все це призводить до розвитку харчової токсикоінфекції. Аналогічну патологію може викликати *B. subtilis*. Діагностичною ознакою вважають виявлення у харчових продуктах більше 10^5 – 10^6 бактерій в 1 г (мл) фекалій, блювотиння, промивних вод.

Крім вказаної патології, спороутворюючі аеробні бактерії (*B. cereus*, *B. subtilis*, *B. mesentericus* та інші) здатні викликати госпітальні інфекції.

Мікробіологічна діагностика. Основний метод діагностики бактеріологічний. Для цього у хворих беруть наступний матеріал: кров, мокротиння, спинномозкову рідину, рановий ексудат, слиз, гній, фекалії, сечу, жовч, харчові продукти. Для ідентифікації чистих культур визначають наступні властивості: морфологію, рухливість, утворення аміаку, індолу, сірководню, гідроліз сечовини, редукцію нітратів, гідроліз казеїну та крохмалю, утворення лецитинази, гемолізинів, коагулази тощо.

Лікування. Використовують антибіотики з різними механізмами дії.

Профілактика. Специфічна профілактика не розроблена.

19.9.

ПАЛИЧКИ ГРАМПОЗИТИВНІ АНАЕРОБНІ СПОРОУТВОРЮЮЧІ

Палички грампозитивні анаеробні спороутворюючі відносяться до родини Bacillaceae роду Clostridium (від грец. *closter* – веретено). Веретеноподібної форми їм надають спори, діаметр яких перевищує поперечний розмір клітини. Облігатні анаероби. За екологічними властивостями клостридії поділяють на три групи: здатні викликати бродіння, здатні викликати процеси гниття та патогенні види. Патогенність окремих видів залежить від здатності продукувати екзотоксини та екзоферменти. До патогенних для людини представників відносять: збудників газової гангрені (*C. perfringens* та інші гістотоксичні клостридії), правцю (*C. tetani*), ботулізму (*C. botulinum*), здатних викликати деструктивні процеси в кишечнику (*C. perfringens*, *C. difficile*). Із відомих понад 150 видів клостридій у патології людини мають значення біля 20 видів. Природним середовищем для клостридій є ґрунт та кишечник людей і тварин.

19.9.1. КЛОСТРИДІЇ ГАЗОВОЇ ГАНГРЕНИ

Клостридії газової гангрені – група морфологічно близьких та схожих за біологічними властивостями мікроорганізмів, здатних викликати в асоціаціях між собою, а також із представниками аеробної та анаеробної умовно-патогенної мікрофлори газову гангрену – важку ранову інфекцію з переважним ураженням м'язів, розвитком набряків, газоутворенням та загальною інтоксикацією.

Газова гангрена була відома з давніх часів, але повну клінічну картину захворювання вперше описав М. І. Пирогов (1864 р.), пов'язавши її з військовим травматизмом. Основними збудниками газової гангрені є *C. perfringens*, *C. novyi* (*C. oedematus*), *C. septicum*, *C. histolyticum*, диференціальні ознаки яких наведені у табл. 19.16.

Таблиця 19.16. Диференціальні ознаки основних збудників газової гангрени

Вид бактерій	морфологія	Культуральні та біохімічні властивості					Токсини, ферменти і фактори патогенності
		Кітта – Тароцці	Вільсона – Блера	молоко	колонії	Біохімічні властивості	
<i>C. perfringens</i>	Коротка товста паличка з “обрубаними” кінцями, капсула, центральні спори, нерухома	Рівномірна каламуть енергійне газоутворення через 3–6 год	Почорніння і розриви стовпчика через 1–3 год.	Бурхлива ферментація та газоутворення через 3–6 год.	В агарі – дископодібні, на КА – сірі круглі, зона гемолізу	Розклад вуглеводів, крім маніту, до кислоти і газу	α-токсин-лецитиназа – летальна, некротична, гемолітична дія. Гіалуронидаза, колагеназа, ДНК-аза
<i>C. novyi</i>	Довга товста паличка з заокругленими кінцями, розміщена ланцюжками спори центральні, рухома, безкапсульна	Помірне газоутворення, незначна каламуть	Почорніння без розривів через 24 год.	Повільне і нехарактерне згортання	В агарі колонії зі щільним центром і волокнистими краями. На КА – сірі губкуваті колонії з відростками, зона гемолізу	Непостійні, розкладає глюкозу, мальтозу	α-токсин з летальною та некротичною дією β-токсин – лецитиназа, гемолітична дія. Тропоміозиназа. Гіалуронидаза.
<i>C. septicum</i>	Тонкі довгі палички, центральні спори, рухомі, безкапсульні	Рівномірна каламуть енергійне газоутворення. Через 6–12 год	Почорніння і розриви стовпчика через 6–8 год.	Повільне і нехарактерне згортання	В агарі – у формі ніжних пластівців. На КА – суцільний ніжний наліт	Розкладає глюкозу, лактозу	α-токсин-лецитиназа – летальна, некротична, гемолітична дія β-токсин – ДНК-аза. Гіалуронидаза.
<i>C. histolyticum</i>	Дрібні тонкі палички, спори субтермінальні – “тенісна ракетка”, рухомі, безкапсульні	Рівномірна каламуть без газоутворення, швидке розчинення кусочків печінки	Не змінюється	Швидка пептонізація без згустків	В агарі – волокнисті, неправильної форми. На КА – дрібні, прозорі “крапельки роси”	Вуглеводів не розкладає	Виражені протеолітичні властивості. Токсини з некротичною та летальною дією.

19.9.1.1. *Clostridium perfringens*

C. perfringens відкрита у 1893 р. А. Вейоном та Ж. Жубером. Домінуючим збудником газової гангрени є *C. perfringens*, що пов'язано з частотою присутності його в ґрунті та мікрофлорі людини і тварин, продукцією найсильнішого некротизуючого токсину, наявністю капсули, відносно аеротолерантністю. *C. perfringens* виділяється у 95 % випадків газової гангрени.

Морфологія – великі (4–8 мкм завдовжки) поліморфні граммпозитивні палички, нерухомі. При старінні культури втрачають здатність фарбуватися за Грамом (рис. 19.65). В організмі утворюють капсулу, яка при культивуванні в лабораторних умовах втрачається. Спори овальні, розташовані центрально або субтермінально, утворюються повільно.

Культуральні властивості. При культивуванні *C. perfringens* на щільних поживних середовищах (кров'яний агар) утворюються колонії S- та R-форм. S-колонії круглі, гладенькі з рівними краями, сіробілого кольору. R-колонії плоскі, сухі, з нерівним краєм. Колонії оточені зоною гемолізу. При контакті з повітрям колонії набувають зеленого кольору. На середовищі Кітта – Тароцці рівномірне помутніння та газоутворення через 2–3 години після посіву. На середовищі Вільсона – Блера вже через одну годину в глибині агару з'являються ділянки чорного кольору – результат відновлення заліза. На молоці через 6–8 годин утворюється губкоподібний згусток (феномен, відомий як "штормова реакція").

Біохімічні властивості. *C. perfringens* має виражені цукролітичні властивості. Розщепляє (крім маніту), з утворенням кислоти та газу: глюкозу, сахарозу, лактозу, мальтозу, галактозу, глікоген. Протеолітич-



Рис. 19.65. Препарат чистої культури *C. perfringens*. Фарбування за Грамом

на активність виражена слабо – розріджує желатин. У м'ясному середовищі утворює масляну та оцтову кислоту і велику кількість газів (H_2S , NH_3 , CO_2).

Антигенна будова. На підставі вивчення антигенних властивостей екзотоксинів визначено шість серологічних варіантів (А, В, С, D, Е, F). Серовар типу А включає багато підтипів, які можна ідентифікувати за допомогою реакції аглютинації. У патології людини провідну роль відіграють серовари А, С, D. Крім газової гангрени, серовари А і С здатні викликати харчові токсикоінфекції.

Фактори патогенності. *C. perfringens* продукує 12 ідентифікованих токсинів, ферментів, яким належить основна роль в патогенезі захворювання. Найбільша біологічна активність притаманна α -токсину, який, маючи лецитиназну активність, зумовлює гемолітичну, дерматонекротичну та летальну дію. Тета-токсин має гемолітичну та дерматонекротичну дію. Важливими факторами вірулентності є продукція ферментів – гіалуронідази, колагенази, ДНК-ази. Дія цих факторів зумовлює глибоке пошкодження клітинних мембран, що призводить до утворення набряку, порушення окисно-відновного потенціалу клітин, активізації ендогенних протеаз, і в кінцевому результаті – до загибелі клітини.

Серовари *C. perfringens* А і С продукують ентєротоксини, накопичення яких у харчових продуктах (молоко, сир, ковбаси тощо) призводить до розвитку харчових токсикоінфекцій.

C. perfringens тип А викликає токсикоінфекцію легкої та середньої важкості, для якої характерний короткий інкубаційний період та нетривалий перебіг. Основні симптоми (блювота і діарея) зникають на протязі 24 годин. Важче перебігає некротичний ентерит, викликаний *C. perfringens* типу С.

19.9.1.2. *Clostridium novyi* (oedematiens)

Описана у 1881 році Р. Кохом. Разом із *C. perfringens* є основним збудником газової гангрени. Виділяється у 8 % випадків захворювання. Це велика граммпозитивна паличка довжиною 5–10 мкм, рухома, перитрих, капсули не має. Дуже швидко, протягом однієї доби, утворює субтермінальні або центральні спори. На чашках із кров'яним агаром утворює сірі, шорсткі, з нерівним краєм колонії, оточені зоною гемолізу. Молоко згортає через кілька днів з утворенням дрібних пластівців. У товщі агару утворює колонії, що нагадують лінзи або снігові пластівці. Цукролітичні властивості нестабільні. Усі штами здатні розщепляти гліцерин з

утворенням кислоти і газу. Протеолітична активність – розрідження желатини.

Існує 4 серотипи збудника А, В, С, D.

Патогенні властивості пов'язані з продукцією 8 токсинів, серед них α -токсин з летальною, некротичною дією, β -токсин з летальною, некротичною та гемолітичною дією. Продукують гіалуронідазу.

19.9.1.3. *Clostridium septicum*

Описані у 1877 році Р. Кохом та Ж. Жубером. Тонкі, грампозитивні, поліморфні палички з заокругленими кінцями довжиною 2–10, мкм завтовшки 1 мкм, рухомі (перитрихи), капсули не утворюють, спори розташовані центрально або субтермінально.

На кров'яному агарі через 48 годин утворюють суцільний ніжний наліт, у вигляді густо переплечених ниток, оточених зоною гемолізу. Молоко згортають повільно. Розріджують желатину. Ферментують з утворенням кислоти та газу глюкозу, галактозу, мальтозу, лактозу, саліцин, не розкладають сахарози. Продукують 4 екзотоксини, з яких α -токсин має летальну, некротичну та гемолітичну активність. β -токсину властива активність ДНК-ази, γ -токсину – гіалуронідази.

19.9.1.4. *Clostridium histolyticum*

Уперше описані М. Вейнбергом та К. Сегеном у 1916 році. Палички довжиною 2–5 мкм, шириною 0,5 мкм, грампозитивні, перитрихи, безкапсульні. На кров'яному агарі утворюють прозорі, випуклі колонії з зоною гемолізу. На середовищі Кітта – Тароцці на 2 добу спостерігається розчинення шматочків м'яса та печінки, середовище стає прозорим. Сахаролітичні властивості відсутні. Виражена протеолітична активність. Продукують 5 екзотоксинів з летальною та некротичною дією. В асоціації з іншими анаеробами інколи викликають газову гангрену, яка перебігає з вираженими некротичними процесами м'язів.

19.9.1.5. *Clostridium sordellii*

C. sordellii – відкрита в 1922 р. А. Сорделлі. Грампозитивна паличка, довжиною 2–4 мкм, рухома. Факультативний анаероб. Росте на поживних середовищах для культивування анаеробів, утворюючи через 24–48 годин випуклі, сірого кольору колонії з нерівними краями. Ферментує більшість вуглеводів (крім лактози і сахарози), має виражену протеолітичну активність. Вірулентні штами продукують летальний некротизуючий токсин, що нагадує α -токсин *C. novyi*, та гемолізину, утворюють лецитиназу.

19.9.1.6. *Clostridium sporogenes*

Морфологія. *C. sporogenes* – грампозитивні палички з заокругленими кінцями, розмірами 3–6×0,5 мкм, рухомі. На кров'яному агарі утворюють колонії середніх розмірів із жовто-сірим центром, нерівними краями, оточені зоною β -гемолізу, розміщені поодинокі або короткими ланцюгами. Мають виражені протеолітичні властивості. Інертні по відношенню до вуглеводів. Токсинів не утворюють. У випадках змішаної анаеробної інфекції підсилюють вірулентність *C. perfringens* та *C. septicum*.

19.9.1.7. *Clostridium chauvoei*

Грампозитивні спороутворюючі рухомі палички. Продукують екзотоксини, які за біологічною активністю нагадують токсини *C. septicum*. Розщеплюють сахарозу (використовують для диференційної діагностики з *C. septicum*), молоко згортають на 3–6 добу, желатин не гідролізують. Екологічна ніша – ґрунт. Викликають захворювання великої рогатої худоби, овець та інших жуйних тварин, відоме як “чорна нога” (*blackleg*) із симптомами, подібними до газової гангрені. У людей спостерігали фульмінантні форми газової гангрені, викликані цим збудником. Для діагностики, крім традиційних методів, використовують ПЛР.

19.9.1.8. *Clostridium fallax*

Грампозитивні, рухомі спороутворюючі палички. Розщеплюють глюкозу, мальтозу, лактозу. Молоко згортають на сьому добу. Протеолітичні властивості виражені помірно. Продукують летальний екзотоксин. Викликають захворювання тварин. В асоціації з іншими клостридіями здатні викликати захворювання людей. Ідентифікація збудника проводиться з використанням ПЛР.

19.9.1.9. *Clostridium bifermentas*

Грампозитивні, рухомі палички. Утворюють центральні або субтермінальні спори, які не деформують клітину. На кров'яному агарі – α -гемоліз, на середовищі Кітта – Тароцці – осад без газоутворення, з характерним гнилісним запахом. Розщепляють вуглеводи, гідролізують желатину, згортають сироватку. Утворюють лецитиназу. Викликають захворювання тварин. В асоціаціях з іншими клостридіями можуть викликати захворювання у людей.

Епідеміологія клостридій

Із кишечника людей і тварин клостридії потрапляють у довкілля (ґрунт, воду), де утворюють спори, які зберігаються роками. Джерело інфекції – ґрунт. Шлях передачі – рановий.

Патогенез захворювання

Газова гангрена може розвинутиися при всіх видах травм. Забруднення ран ґрунтом, масивні пошкодження м'яких тканин та їх некроз, наявність у рані кишень та порожнин, локалізація рани (частіше ускладнюються гангrenoю ураження нижніх кінцівок) створюють сприятливі умови для розвитку збудників анаеробної інфекції. Вегетації клостридій у рані допомагає супутня аеробна та факультативно анаеробна мікрофлора, яка, редуруючи кисень, сприяє розвитку анаеробіозу. Розмноження клостридій супроводжується продукцією екзотоксинів і ферментів, які значно розширюють зону некрозу. Процес поширюється особливо інтенсивно у м'язах, які містять значну кількість глікогену. В зоні ураження накопичуються молочна кислота і гази – CO_2 та H_2 , які визначають характерні симптоми захворювання: набряк та крепітацію. Всмоктуючись у кров, бактеріальні токсини і продукти розпаду клітин викликають значну інтоксикацію, спостерігається порушення кровообігу, розвиваються дегенеративні зміни внутрішніх органів.

Імунітет

Перенесене захворювання не залишає антитоксичного імунітету, що зумовлено недостатньою дозою гангренотоксинів.

Мікробіологічна діагностика

Як матеріал для дослідження використовують некротизовану тканину, набрякову рідину, а також шматочки одягу, інші чужорідні предмети, виявлені в рані. При харчових отруєннях досліджують рвотні маси, залишки їжі, фекалії, кров. Дослідження проводять з використанням бактеріоскопічного, бактеріологічного та біологічного методів. В останні роки для ідентифікації збудників застосовують ПЛР.

Лікування

Використання антитоксичних протигангренотоксичних сироваток виявилось малоефективним і зараз не застосовується. Схема лікування передбачає хі-

рургічну обробку ран (видалення некротизованих тканин), застосування антибіотиків (пеніциліни, цефалоспорины), гіпербаричну оксигенацію.

19.9.2. CLOSTRIDIUM DIFFICILE – ЗБУДНИК ПСЕВДОМЕМБРАННОГО КОЛІТУ

C. difficile є збудником псевдомембранозного коліту – захворювання, яке розвивається внаслідок нераціонального використання антибіотиків або цитостатиків. Збудник відкритий у 1935 році Холлом та О'Тулом.

Морфологія. Це рухлива грампозитивна паличка, утворює спори. Росте на середовищах, які використовують для культивування анаеробів. Для пригнічення супутньої мікрофлори випорожнень використовують суміш цефокситину, циклосерину та амфотерицину В. Колонії характерної морфології – білі, щільні, з нерівними краями (нагадують плями) і мають специфічний запах крезолу ("кінський" запах).

Антигенна будова вивчена недостатньо.

Токсиноутворення. *C. difficile* продукує два екзотоксини (А і В), які мають неоднаковий спектр біологічної активності. Токсин А (ентеротоксин) стимулює гуанілатциклазу, має діареєгенну і летальну дію. Токсин В (цитотоксин) пошкоджує клітини слизової оболонки кишечника, пригнічує синтез білка і порушує функцію мембран із втратою іонів K^+ . Його дія значно перевищує дію токсину А.

Патогенез захворювання. *C. difficile* є складовою частиною мікрофлори кишечника у 3 % здорових дорослих і у 30–50 % дітей першого року життя. Носійство зростає у госпіталізованих хворих. Час від часу виникають внутрішньолікарняні спалахи захворювання (обмін мікрофлорою при щільних контактах). Ураження кишечника спостерігається найчастіше після лікування кліндамицином, амінопеніцилінами, цефалоспоринами. Під дією антибіотиків пригнічується нормальна мікрофлора, в першу чергу анаеробні неспороутворюючі бактерії (бактероїди, біфідобактерії), які є основою колонізаційної резистентності товстого кишечника. *Clostridium difficile* виживають завдяки утворенню спор. Відміна антибіотиків сприяє проростанню спор у вегетативні клітини, які продукують екзотоксини.

Для перебігу захворювання характерна гарячка, діарея з домішками крові, спастичні болі в животі. Вогнища запалення в товстому кишечнику містять фібрин, залишки некротизованої слизової оболонки та лейкоцитів (псевдомембрана).

Мікробіологічна діагностика. Матеріал для дослідження – випорожнення хворих. Використовують бактеріологічний метод з метою виділення збудника. Визначають наявність цитотоксинів у фільтратах випорожнень, вільних від збудника, на культурах клітин (наявність ЦПД), а також за допомогою ІФА. Важливе значення має ПЛР.

Лікування. Застосовують ванкоміцин, метронідазол, а також еубіотики, які сприяють відновленню нормального біоценозу кишечника.

19.9.3. CLOSTRIDIUM TETANI – ЗБУДНИК ПРАВЦЯ

Збудник відкритий у 1884 році А. Ніколайєром, у чистій культурі отриманий С. Кітазато. (1889 р.). *C. tetani* є збудником правцю – гострої ранової інфекції, зумовленої дією правцевого екзотоксину, яка проявляється ураженням рухових нейронів нервової системи з розвитком тонічних і тетанічних судом.

Морфологія. Збудник правцю – грампозитивні палички з заокругленими кінцями, довжиною 4–8 мкм, товщиною 0,3–0,8 мкм (рис. 19.66). Рухомі (перитрихи), капсули не утворюють. Строгі анаероби. Утворюють термінально розташовані спори, які надають мікробу вигляд барабаних паличок. Спори стійкі до дії фізичних та хімічних факторів. Витримують кип'ятіння протягом 1 години, в автоклаві при температурі 115 °С гинуть через 30 хвилин. У ґрунті зберігаються десятками років. Вегетативні клітини малостійкі до дії різних факторів, гинуть при 80 °С через 30 хвилин, а також під дією 3–5 % розчинів лізолу, фенолу, 20 % розчину хлорного вапна. При старінні культури втрачають здатність фарбуватися за Грамом.

Культикування. На твердих поживних середовищах збудник росте повільно, утворюючи плоскі, у вигляді тонкої плівки з нерівними краями колонії. У стовпчику агару на відстані 2 мм від поверхні утворює колонії у вигляді сочевиці або пушинок зі щільним коричневим центром.

Біохімічні властивості. Більшість штамів *C. tetani* не ферментують вуглеводів, не продукують ліпаз, уреаз, не відновлюють нітратів, розкладають желатину.

Антигенна структура. Збудник правцю має О-та Н-антигени. О-антиген спільний для всіх представників виду. За Н-антигеном розрізняють 10 серотипів. Серологічне типування не має практичного значення, оскільки всі серовари продукують ідентичні екзотоксини.

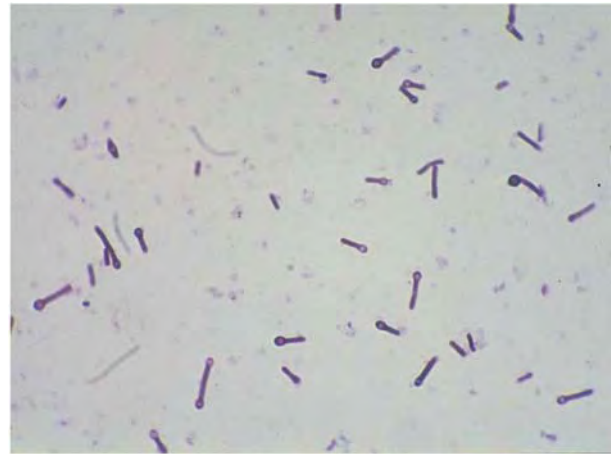


Рис. 19.66. Препарат чистої культури *C. tetani*. Фарбування за Грамом

Токсинутворення. Вегетативні форми збудника здатні продукувати екзотоксини – тетаноспазмін і тетаногемолізін. Токсини накопичуються всередині клітин і звільнюються при аутолізі та утворенні спор.

Основний токсин – тетаноспазмін, поліпептид масою 150 000 Д, має властивості нейротоксину, уражує вставні нейрони полісинаптичних рефлексоторних дуг. Токсин за ступенем активності поступається лише ботулінічному токсину. Тетаногемолізін спричиняє лізис еритроцитів.

Епідеміологія. Джерелом збудника є людина і тварини (коні, велика рогата худоба, вівці), у кишечнику яких *C. tetani* вегетує як сапрофіт. Виділяючись із фекаліями, збудник широко розповсюджується у довкіллі (особливо в ґрунті), утворюючи спори. Отже, основним фактором передачі є фекалії та ґрунт. За певних умов можливе проростання спор у ґрунті у вегетативну форму.

Захворюваність на правець значно зростає під час воєнних дій. У мирний час основну групу ризику складає населення, зайняте сільськогосподарськими роботами. Максимум захворювань спостерігається у весняно-літній період. Звертаючи увагу в першу чергу на небезпечність важких травм, треба пам'ятати, що навіть малі пошкодження можуть бути причиною правцю. Особливо небезпечні колоті рани, у глибині яких виникає анаеробіоз. Випадки захворювання реєструються серед новонароджених та породіль, якщо пологи проведені в антисанітарних умовах – “пуповинний правець”.

Патогенез. Вхідними воротами для збудника є рани. Спори, потрапивши в рану, проростають та, перетворюючись у вегетативні форми, починають продукувати екзотоксин. Збудник не має інвазивних властивостей, тобто залишається на місці первинного потрапляння, а захворювання протікає завжди як інтоксикація. Правцевий токсин в організмі поширюється трьома шляхами – із током крові, лімфи та нервовими стовбурами. Досягаючи спинного і довгастого мозку, токсин спричиняє параліч вставних нейронів полісинаптичних рефлекторних дуг, знімаючи їх гальмівний вплив на мотонейрони. Внаслідок цього біоструми з мотонейронів некоординовано поступають на периферію до скелетних м'язів, спричиняючи розвиток судом.

Клінічні прояви. Інкубаційний період в середньому 6–14 днів. Характерна закономірність – чим коротший інкубаційний період, тим важчий перебіг захворювання. Для людей характерна клінічна картина низхідного правцю.

Першими симптомами правцю є спазм жувальних м'язів (тризм), спазм мимічних м'язів – сардонічна посмішка (*risus sardonicus*) та затруднене ковтання (дисфагія). Пізніше приєднується спазм інших груп м'язів – потилиці, спини. Посилення їх напруження веде до розвитку опістотонусу (тіло вигнуте дугою). Майже одночасно напруження поширюється на м'язи живота, міжреберні, діафрагму та інші групи м'язів. На фоні підвищеного тону м'язів з'являються гіпертермія, тетанічні судоми. Перебіг хвороби визначається вираженістю судомного синдрому. Спостерігається порушення дихальної діяльності. Смерть настає від асфіксії та ураження життєво важливих центрів.

Імунітет. Після перенесеної хвороби імунітет не формується. Можлива пасивна передача протиправцевого імунітету від вакцинованої матері до дитини.

Мікробіологічна діагностика. Здійснюється зрідка з огляду на типову клінічну картину захворювання. При необхідності застосовують бактеріоскопічний та бактеріологічний методи. Посів матеріалу (вміст рани, змертвілі тканини, згустки крові) проводять на середовище Кітта – Тароцці або на кров'яний агар в анаеробних умовах. Чисті культури ідентифікують за біохімічними властивостями. Наявність токсину визначають у біопробах на мишах, попередньо обробивши матеріал протиправцевою сироваткою. Контрольним тваринам матеріал вводять без обробки сироваткою.

Перевірки на наявність збудника підлягає хірургічний матеріал (шовний та перев'язувальний).

Специфічна профілактика. Для планової імунізації проти правцю використовують правцевий анатоксин, який входить до складу різних вакцин – АКДП, АДП (адсорбований дифтерійно-правцевий анатоксин), а також у склад вакцин TABte.

За необхідності екстреної профілактики проводять активно-пасивну імунізацію, тобто введення анатоксину та протиправцевої сироватки або донорського протиправцевого імуноглобуліну.

Лікування. Використовують антитоксичну протиправцеву сироватку або донорський протиправцевий імуноглобулін. Призначають також антибіотики (пеніциліни, тетрациклін, цефалоспорины тощо), які пригнічують ріст як збудника, так і супутньої (кисеньредуючої) флори.

19.9.4. CLOSTRIDIUM BOTULINUM – ЗБУДНИК БОТУЛІЗМУ

Clostridium botulinum був виділений у 1896 році Ван-Ерменгемом.

Морфологія. *C. botulinum* – грампозитивні палички довжиною 4–8 мкм, шириною 0,6–0,8 мкм із заокругленими кінцями, перитрихи. Утворюють субтермінальні спори, що надають мікробу вигляд тенісної ракетки (рис. 19.67). Спори стійкі до дії фізичних та хімічних факторів. Інактивація спор досягається автоклавуванням при температурі 160–170 °C протягом 60–120 хвилин.

Культуральні властивості. Строгі анаероби. На глюкозо-кров'яному агарі утворюють колонії, оточені зоною гемолізу. На середовищі



Рис. 19.67. Препарат чистої культури *C. botulinum*. Фарбування за Грамом

Кітта – Тароцці викликають помутніння і газоутворення. У стовпчику агару – колонії у вигляді сочевиці або пушинок.

Біохімічні властивості. За біохімічними властивостями розрізняють чотири групи *C. botulinum*.

Бактерії I групи мають виражені протеолітичні властивості, гідролізують желатину та ескулін, ферментують глюкозу і мальтозу, проявляють ліпазну активність на яєчному агарі.

Бактерії II групи здатні розщеплювати цукри, але відсутня протеолітична активність.

Бактерії III групи проявляють ліпазну активність та гідролізують желатин.

Бактерії IV групи гідролізують желатин, але відсутня здатність розщеплювати цукри та ліпазна активність.

Антигенна структура. Залежно від структури екзотоксинів виділяють 8 сероварів збудника: A, B, C₁(α), C₂(ωβ), D, E, F, G. Захворювання у людей найчастіше викликають серовари A, B, E.

Токсинутворення. Ботулотоксин – поліпептидний ланцюг із молекулярною масою 150 кДа, має виражену нейротоксичну дію. Ботулотоксин – найсильніша отрута біологічного походження. Особливо небезпечний токсин A, смертельна доза якого для людини складає 10⁻⁸ г. Усі типи токсинів проявляють гемолітичну дію. Токсин інактивується при кип'ятінні протягом 20 хв.

Епідеміологія. Із кишечника різних видів тварин збудник потрапляє у ґрунт, де утворює спори. Основний шлях передачі – аліментарний. Спори, потрапивши у харчові продукти (найчастіше це м'ясні, рибні, овочеві консерви), проростають, утворюють екзотоксин, який накопичується у продуктах. Підвищена захворюваність реєструється у регіонах з теплим кліматом, де у ґрунті існують сприятливі умови для зберігання та проростання спор у вегетативні форми. Важливою проблемою є можливість використання токсину у вигляді аерозолів як зброї в руках біотерористів.

Патогенез. *Clostridium botulinum* викликають ботулізм – тяжку токсикоінфекцію, що виникає при вживанні в їжу продуктів, які містять екзотоксин *C. botulinum*. У патогенезі захворювання основна роль належить екзотоксину, оскільки в організмі збудник практично не розмножується. Активність токсину значно підвищується під дією трипсину і тканинних протеаз. Токсин сорбується клітинами слизової оболонки кишечника, потрапляє у кров і периферичні нервові закінчення.

Переважно уражуються рухові нейрони передніх рогів спинного мозку, пригнічується виділення ацетилхоліну в нервово-м'язових синапсах, що гальмує передачу імпульсів від мотонейронів до м'язів і, як наслідок, призводить до виникнення млявих паралічів.

Клініка. Інкубаційний період може коливатися в межах 12–90 годин, що залежить від кількості накопиченого в продуктах екзотоксину і стану макроорганізму. Першими ознаками захворювання є диплопія (подвоєння в очах), дисфагія (порушення ковтання) та дистонія (порушення мови). Поступово розвиваються паралічі м'язів шиї, кінцівок, серцевого м'яза, дихальних м'язів, що призводить до смерті хворого. Ботулізм немовлят існує як самостійна нозологічна форма (хворіють діти до 6 місяців). Принципова різниця від ботулізму дорослих полягає в утворенні токсину при вегетації спор, які потрапили в кишечник. Перебіг здебільшого сприятливий.

Імунітет. Чутливість людей до ботулінічного токсину висока. Перенесене захворювання не залишає стійкого імунітету.

Мікробіологічна діагностика. Матеріалом для дослідження є залишки харчових продуктів, промивні води шлунка, кров. Діагностичні дослідження при ботулізмі проводять у трьох напрямках: виділення ботулотоксину, встановлення його типу та виділення збудника. Виділення ботулотоксину здійснюють біопробою на мишах. Тваринам вводять внутрішньоочеревинно досліджуваний матеріал, а також суміш матеріалу з антитоксичними ботулінічними сироватками – полівалентною та проти окремих типів збудника. Живими залишаються тварини, яким була введена полівалентна сироватка та сироватка проти типу токсину, який спричинив захворювання. Токсин також можна виявити в РНГА. Виділення збудника проводять за загальною схемою. Для ідентифікації збудника використовують біопробу.

Лікування. Застосовують полівалентну антитоксичну сироватку. Після встановлення типу збудника вводять моновалентну сироватку проти даного типу.

Профілактика. Дотримання санітарно-гігієнічних вимог при виготовленні продуктів харчування (особливо консервованих в домашніх умовах). Одержано анатоксин, що використовується як компонент комплексних вакцин (секстаанатоксин).

Ця різномісна за таксономічним положенням, фізіологічними і патогенними властивостями група бактерій об'єднує кілька родів, що актуальні для медичної мікробіології: як представники нормальної мікрофлори (біфідобактерії, лактобацили, пропіоновікислі бактерії) або як збудники інфекцій (лістерії, коринібактерії, мікобактерії, актиноміцети, еубактерії та деякі інші). Властивості і роль бактерій-представників нормобіоценозу людини докладно розглядаються у розділі "Нормальна мікрофлора організму людини".

19.10.1. БІФІДОБАКТЕРІЇ

До роду *Bifidobacterium* (клас *Actinobacteria*) віднесено 32 види бактерій, що належать до нормальної мікрофлори тіла людини і тварин. Біфідобактерії – грампозитивні поліморфні клітини довжиною 1,5–8 мкм, шириною – 0,5–1 мкм (від кокових до паличкоподібних форм). Розміщені поодинокі, парами або V-подібно (рис. 19.68).

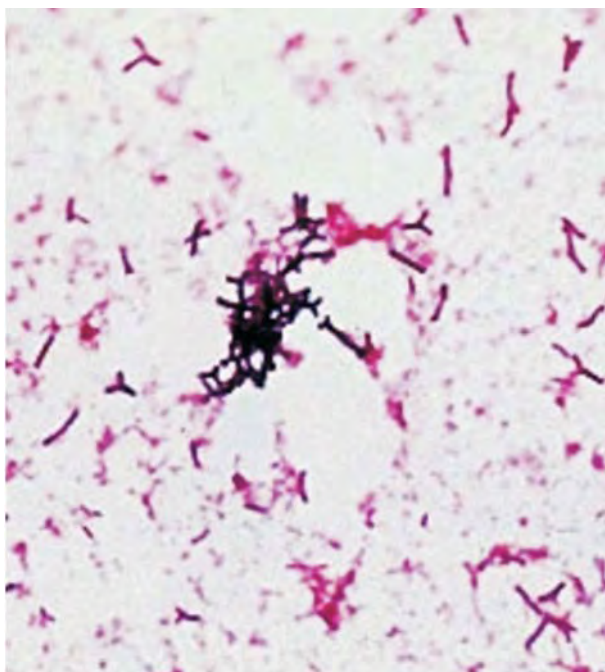


Рис. 19.68. Біфідобактерії. Фарбування за Грамом

Облігатні анаероби, проте окремі види належать до капнофільних і ростуть у присутності 10 % CO_2 . За аеротолерантністю окремі види значно відрізняються, більш резистентними до кисню є біфідобактерії тварин. До ростових факторів для біфідобактерій належать вітаміни – рибофлавін, пантотенат, фолієва кислота. Культивуються на спеціальних середовищах (середовище Блаурока, печінковий агар з лактозою). Оптимум росту – 38 °С. Розкладають вуглеводи з утворенням оцтової та молочної кислоти. Окремі види можна диференціювати на основі розкладу вуглеводів – арабінози, ксилози, маніту та ін. Біфідобактерії продукують вітаміни групи В, а також антибіотичні речовини. Основний вид, що виділяється від людини – *Bifidobacterium bifidum* – біохімічно найменш активний, розкладає тільки лактозу.

Біфідобактерії населяють кишковий канал людини і у товстій кишці становлять основну масу пристінкової та просвітної мікрофлори, виявляючись у кількостях до 10^{10} КУО/мл. Біфідобактерії заселяють кишковий канал немовлят відразу після народження, передаючись від матері. Біфідобактерії входять також до складу нормальної мікрофлори ротової порожнини, виявляються у вагінальному вмісті. Антагоністична дія біфідобактерій щодо патогенної та умовно-патогенної мікрофлори пояснюється виділенням антибіотичних речовин, а також конкуренцією за рецептори ентероцитів. Фактори патогенності не виявлені, патологічні процеси, спричинені біфідобактеріями, не описані.

Біфідобактерії чутливі до антибіотиків, особливо бета-лактамів та макролідів, проте резистентні до аміноглікозидів та метронідазолу. Внаслідок тривалої антибіотикотерапії, а також під впливом інших факторів, кількість біфідобактерій зменшується, що вказує на розвиток дисбактеріозу.

Виявлення кількості біфідобактерій є обов'язковим тестом при діагностиці дисбактеріозу.

Чисті культури біфідобактерій входять до складу препаратів-пробіотиків, які застосовуються для корекції дисбактеріозу. З лікувально-профілактичною метою застосовують молочнокислі продукти, при виготовленні яких використовуються аеротолерантні біфідобактерії.

19.10.2. ЛАКТОБАЦИЛИ

Рід *Lactobacillus* включає близько 60 видів облигатно анаеробних або мікроаерофільних молочнокислих бактерій, які широко розповсюджені у мікробних екосистемах людини. Типовий вид – *Lactobacillus delbrueckii*.

Морфологія. Паличкоподібні бактерії розміром 1,0–10 x 0,5–1,2 мкм, форма яких варіює від видовжених паличок до кокобацил, що утворюють короткі ланцюжки (особливо у пізній фазі логарифмічного росту). Більшість з них нерухомі; рухливі види перитрихи. Спор не утворюють (відповідно правильніше було б називати їх лактобактеріями); грампозитивні, у старих культурах та при підвищенні pH стають грамнегативними; при забарвленні за Грамом чи метиленою синькою у деяких штамів виявляють біполярні тільця, цитоплазматичну зернистість та окресленість (рис. 19.69).

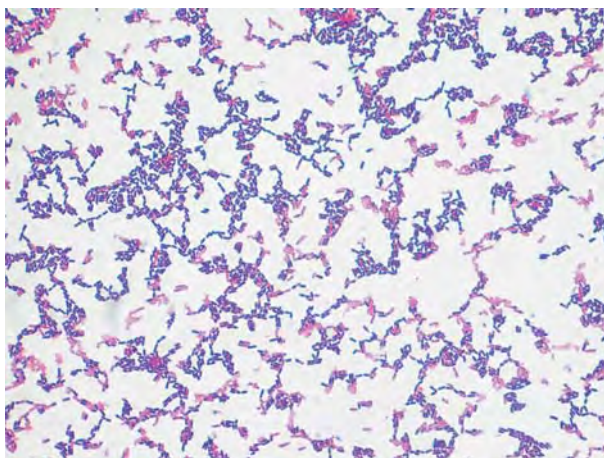


Рис. 19.69. Лактобацили. Фарбування за Грамом

Культуральні властивості. Факультативні анаероби (деякі мікроаерофіли): швидкий ріст спостерігають при 5–10 % вмісті CO₂. Хемоорганотрофи: метаболізм бродильний, можуть рости на повітрі, але деякі при виділенні виявляються строго анаеробами; в аеробних умовах краще ростуть при внесенні у середовище тіогліколату та цистеїну.

На кров'яному агарі формують як великі сіруваті S-колонії, так і дрібні колонії, оточені зоною α -гемолізу, що нагадують колонії стрептококів; також можуть нагадувати їх морфологічно (у мазках). Диференціальна діагностика лактобацил від стреп-

тококів досить складна; зазвичай мікроорганізми підозрілих колоній культивують на тіогліколовому середовищі, де перші зазвичай утворюють паличкоподібні форми, і проводять тест чутливості до ванкомицину.

Біохімічна активність. Розщеплюють цукри: при зброджуванні глюкози pH знижується на одну одиницю і більше; не менше половини кінцевих вуглецевих продуктів становить лактат (не зброджується). Нітратів практично не відновлюють (дуже рідко при pH > 6.0); желатин не розріджують; казеїн не розщеплюють; індол та H₂S не утворюють. Пігмент (від кремового до цегляно-червоного) продукують рідко; каталаза і цитохромоксидаза негативні. Для росту потрібні амінокислоти, вітаміни, пептиди, жирні кислоти, вуглеводи, похідні нуклеїнових кислот (індивідуально для кожного виду). Температурний оптимум 30–40 °C (ростуть при температурі 5–53 °C); оптимум pH 5,5–5,8. Їх виявляють у молочних, зернових і м'ясних продуктах, воді, стічних водах, пиві, вині, фруктах і соках, соліннях і маринадах. Вони паразитують у ротовій порожнині, кишковому тракті й піхві багатьох теплокровних і людини (лактобацили Дедерляйна), зазвичай не викликаючи розвитку патологічних процесів.

Класифікація. Усі лактобацили поділяють на строго гомоферментативні, строго гетероферментативні і факультативно- гетероферментативні.

1. Облігатні гомоферментативні лактобацили ферментують глюкозу, фруктозу, галактозу, мальтозу, сорбіт з утворенням переважно молочної кислоти (85 %).
2. Облігатні гетероферментативні лактобацили ферментують глюкозу, арабінозу, ксилозу, рамнозу з утворенням менших (50 %) кількостей молочної кислоти.
3. Факультативно гетероферментативні лактобацили посідають проміжне положення; ферментують пентози (арабінозу, ксилозу та ін.); гексози (глюкоза, фруктоза, мальтоза та ін.) зброджують з утворенням молочної кислоти; при дефіциті глюкози розщеплюють її до оцтової кислоти й спирту.
4. Лактобацили також можна класифікувати за деякими фенотиповими ознаками; наприклад, за здатністю утворювати газ при ферментації глюкози їх поділяють на газоутворюючі (14 видів) та газоутворюючі (11 видів). Видову належність визначають за біохімічними властивостями та здатністю рости при різних температурах. Бактерії

першої біологічної групи частіше утворюють плоскі та візерунчасті колонії на щільних середовищах (наприклад, молочно-печінковий агар з дріжджовим екстрактом); у мазках переважно виявляють палички та ниткоподібні форми. Бактерії другої біологічної групи утворюють м'які в'язкі білуваті колонії; у мазках домінують короткі палички.

Значення, поширеність. Лактобацили використовують у харчовій промисловості для отримання різних молочнокислих продуктів, хлібобулочних виробів, алкогольних напоїв; одночасно вони часто бувають причиною їх псування. В організмі людини лактобацили – члени мікробних співтовариств і виділяються з перших місяців життя; лактобацили безпосередньо беруть участь у підтримці гомеостазу слизових оболонок і перешкоджають колонізації порожнин умовно-патогенними мікроорганізмами. Також вони беруть участь у багатьох ферментативних процесах організму людини, продукують молочну кислоту, амінокислоти, вітаміни, H_2O_2 , лізоцим та інші антибіотичні субстанції.

У дітей лактобацилам належить важлива роль у підтриманні нормального травлення; у ШКТ зброджують лактозу до молочної кислоти, що обумовлює антисептичну дію і трансформує кальцій, який надходить з їжею у засвоюваний лактат кальцію. Також вони стимулюють всмоктування вітамінів та амінокислот; посилюють активність лізоциму й інших гідролаз (за рахунок створення кислого середовища).

В останні роки виник інтерес до здатності окремих кислоторезистентних лактобацил проліферувати у шлунку та конкурувати з *Helicobacter pylori*, спричиняючи елімінацію даних мікроорганізмів.

Видовий склад лактобацил у різних відділах ШКТ неоднаковий. У порожнині рота перебувають *Lactobacillus casei*, *L. acidophilus* (паличка Боаса – Опплера), *L. fermentum*, *L. salivarius*, *L. plantarum*, *L. brevis* і *L. buchneri*.

У шлунку і тонкій кишці їх немає або дуже мало (від 0 до 10^3 – 10^4 в 1 г фекалій).

У товстій кишці їх вміст в 1 грамі фекалій досягає 10^6 – 10^{10} і більше; основні види – *Lactobacillus acidophilus*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. fermentum*, *L. salivarius*, *L. brevis*. Зміни раціону викликають варіювання видового складу; рослинна дієта сприяє їх колонізації, переважання в раціоні м'яса пригнічує її.

У піхві лактобацили ідентифікують як піхвові палички, або лактобацили Дедерляйна; у 80 % здо-

рових жінок їх кількість досягає 10^5 – 10^7 /мл; зазвичай виділяють 5–6 видів – *Lactobacillus casei*, *L. acidophilus*, *L. fermentum*, *L. brevis*, *L. cellobiosus*.

Властивості лактобацил використовують для корекції дисбактеріозів ШКТ та піхви, застосовуючи лактобактерії, ацидофілін, наріне, пропіоново-ацидофільне молоко та ін.

Патогенність. Лактобацили практично не проявляють патогенних властивостей. Обговорюється роль *L. plantarum* у виникненні ендокардитів у імуноскомпрометованих осіб. Їх ріст інгібують пеніциліни, кліндаміцин і цефалотин, проте ці препарати не проявляють бактерицидного ефекту, і для ефективного лікування лактобацилярних ендокардитів рекомендоване поєднання пеніцилінів з аміноглікозидами.

19.10.3. ПРОПІОНОВОКИСЛІ БАКТЕРІЇ

Рід *Propionibacterium* налічує 11 видів. До пропіоновокислих бактерій належать грампозитивні анаеробні палички, що не утворюють спор. Клітини мають веретеноподібну форму з потовщенням на одному кінці та загостреним протилежним кінцем. Відзначається поліморфізм: кокоподібні та розгалужені форми, розміщуються парами, короткими ланцюжками, у вигляді “ієрогліфів” (рис. 19.70).

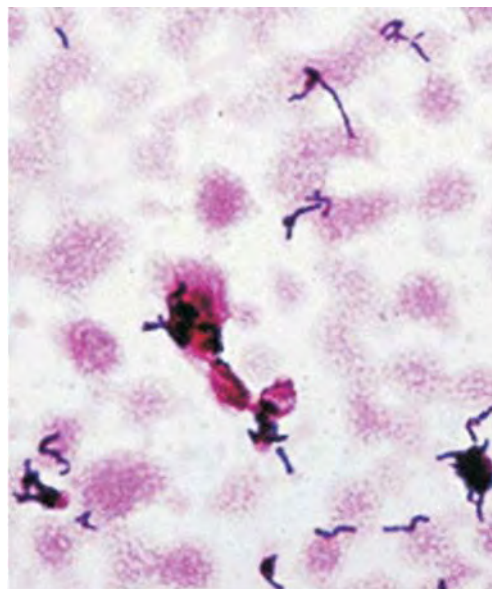


Рис. 19.70. *Propionibacterium acnes*. Фарбування за Грамом

Чутливість до кисню у різних видів неоднакова. Ростуть на середовищах із дріжджовим екстрактом та вуглеводами при посіві достатньої кількості матеріалу у високі стовпчики середовища. Характерна метаболічна особливість – продукція великої кількості пропіонової кислоти. Поширені у молочних продуктах, виявляються на шкірі та відкритих порожнинах людини. *Propionibacterium acnes* та *Propionibacterium granulosum* виявляють при деяких патологічних процесах, зокрема абсцесах щелепно-лицевої ділянки, середостіння, мозку. *P. acnes* населяє вивідні протоки залоз шкіри і вважається одним із основних мікроорганізмів, що спричиняють гнійничкові ураження шкіри обличчя у підлітковому віці (вугри).

19.10.4. ЛІСТЕРІЇ

Рід *Listeria* об'єднує 7 видів грампозитивних бактерій. Представники роду широко розповсюджені у довкіллі: у воді, ґрунті, стічних водах, на рослинах. Виділяються з фекальних мас тварин, особливо гризунів та сільськогосподарських тварин. Основне медичне значення має *Listeria monocytogenes* (типовий вид).

19.10.4.1. *Listeria monocytogenes*

У людини викликає лістеріоз – поліморфне інфекційне захворювання, що має перебіг у більшості випадків з ураженням нервової тканини або у вигляді ангінозно-септичної форми. Збудник виділили Мюррей, Уебб та Суон (1926) від хворих кроликів і морських свинок у розпліднику Кембріджського університету; у зв'язку із здатністю викликати в експерименті виражений моноцитоз збудник отримав видову назву “monocytogenes”. Назва роду – *Listeria* (спочатку *Listerella* на честь Д. Лістера) було запропоновано Пірі (1927), який вивчив збудників епізоотії гризунів у Південній Африці.

Морфологія і тинкторіальні властивості. Короткі палички: морфологію та розміри визначають умови культивування – у молодих культурах палички та кокобацили 1–2 x 0,5 мкм; у старих сягають у довжину 5 мкм чи набувають нитчастої форми (20–200 мкм) (рис. 19.71).

Рухливі, завдяки перитрихіальному розташуванню джгутиків здійснюють характерні перекидні рухи; у старих культурах втрачають джгутики і зберігають молекулярну рухливість. Грампозитивні,

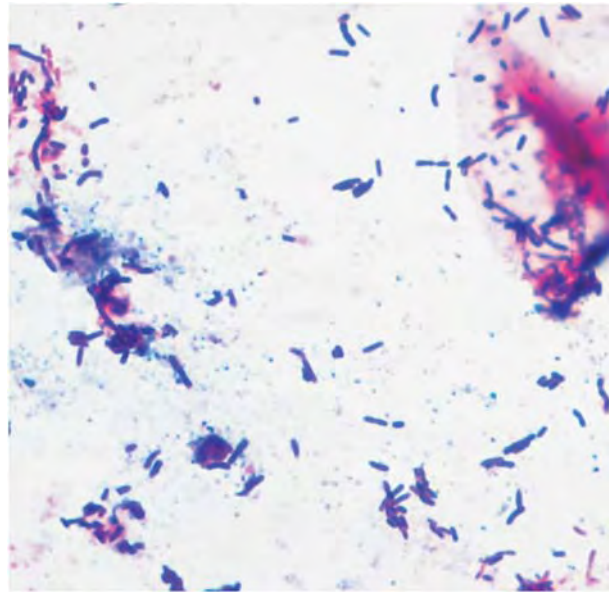


Рис. 19.71. *Listeria monocytogenes*.
Фарбування за Грамом

але через 2–5 діб починають втрачати стійкість до забарвлення. Спор і капсул не утворюють.

Культуральні властивості. Лістерії ростуть на середовищах з широким діапазоном рН; пограничні значення 5,6 (гинуть) і 9,0 (слабко розвиваються); оптимум рН – 7,2–7,4. Температурний оптимум 30–37 °С; здатні поволі розвиватися при температурі 4 °С; фізіологічний розвиток відбувається при 18–20 °С (оптимальна температура для утворення і накопичення H-Ag). Швидко гинуть під дією високих температур (протягом 3 хв. при 100 °С і 20 хв. при 70 °С), але добре зберігаються після заморожування при температурі –19 °С. Факультативні анаероби. Ростуть при температурі від 4 до 38 °С (особливо у присутності невеликих кількостей глюкози).

На твердих середовищах при суцільному посіві утворюють тонкий блакитнуватий наліт, який іноді важко виявляється; 24–28-годинні культури легко змиваються й утворюють гомогенну слизувату (тягнеться за шпателем) суспензію. Культури мають характерний запах домашнього сиру або молочної сироватки, зумовлений накопиченням продуктів вуглеводного обміну. Ізольовані 24–48-годинні колонії дрібні (1–2 мм), великих розмірів досягають на середовищах з глюкозою; утворюють S- і R-дисоціанти. S-колонії гладенькі, різко окреслені, випуклі (пізніше ущільнюються з центральним

піднесенням), прозорі, безбарвні або ніжно-блакитнуваті (у падаючому світлі сірувато-молочні). На кров'яному агарі (особливо з кров'ю барана) оточені зоною β -гемолізу (рис. 19.72); збільшення гемолітичної активності спостерігають при зменшенні вмісту O_2 . R-колонії шорсткі, з потовщеним зазубреним краєм і таким, що вивиснується грубо-зернистою масою, сягають 1,5–3 мм: S–R-перехід супроводиться зниженням гемолітичної активності і втратою вірулентності.

На рідких середовищах дають рівномірне помутніння з наступним випадінням осаду. Осад слизуватий, важко диспергований, іноді піднімається у вигляді коси. Деякі штами утворюють зернистий осад або блакитнувату плівку, яка поступово грубіє до ватоподібної та осідає пластівцями на дно.

На напіврідких середовищах дають ріст по укладу, рясніший біля поверхні (факультативний анаероб) з помутнінням, що відходить (особливо на глибині 3–5 мм). На м'ясопептонному желатині деякі 10-добові культури утворюють перпендикулярні вирости.

Біохімічна активність. У практичній роботі найчастіше враховують здатність *Listeria monocytogenes* розкласти моносахариди (глюкоза, левульоза, рамноза), дисахариди (мальтоза), полісахариди (декстрин), а також інертність до маніту і крохмалю.

Антигенна структура лістерій досить складна; у лістерій виділяють O- та H-Аг; за структурою 5 термолабільних джгутикових і 14 термостабільних вуглеводних соматичних Аг виділено 16 сероварів. Три серовари – 4b, 1/2b, 1/2a – викликають 90 % усіх випадків лістеріозу людини.

Стійкість у зовнішньому середовищі. Лістерії досить стійкі: при помірних і низьких температурах у ґрунті зберігаються (і навіть розмножуються) протягом місяців і років. На фуражі життєздатні до 3 років; тривало переживають і розмножуються у м'ясі й молоці при 4–6 °С. При кип'ятінні гинуть протягом 3–5 хв.; нестійкі до дії дезінфікуючих речовин.

Патогенез лістеріозу до кінця не вивчений; безумовну роль відіграють властивості збудника; деякі автори відокремлюють конкретні форми уражень – локальні ураження; залозисті лихоманки (лімфаденіт); гематогенні, лімфогенні та неврологічні розлади; генералізовані форми. У патогенезі велике значення мають здатність збудника до факультативного внутрішньоклітинного паразитизму та імунітет макроорганізму, оскільки захворювання розвивається тільки у 20 % інфікованих осіб (лістеріоз можна розглядати також як опортуністичну

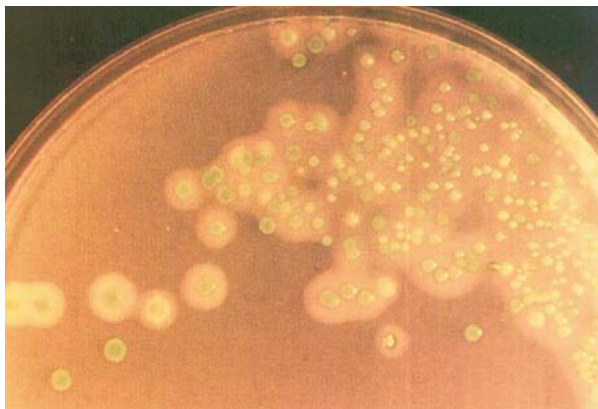


Рис. 19.72. Колонії *Listeria monocytogenes* на кров'яному агарі

інфекцію). Вхідні ворота – мигдалики, слизові оболонки очей, дихальних шляхів, порожнини рота і кишечника, а також мікротравми шкірних покривів. Збудник дисемінує по кровоносних і лімфатичних шляхах (у 25 % пацієнтів) і проникає в різні органи і тканини, зокрема мозкові оболонки та ЦНС. Патологічну дію лістерій опосередковує ендотоксин, а прояви інфекції зумовлені ураженням конкретних органів.

Фактори патогенності лістерій. Інтерналін – мембранний білок, який зумовлює легке проникнення бактерій у макрофаги та ендотеліоцити. Лістерії здатні мігрувати з фаголізосом та вегетувати у цитоплазмі клітин.

Лістеріолізін О – гемолізін, що обумовлює руйнування мембрани фаголізосом; його вважають основним чинником вірулентності.

Фосфоліпази, які опосередковують розчинення клітинної мембрани і проникнення в клітину (що захищає збудник від дії АТ); дочірні популяції зв'язують і полімеризують актин інфікованих клітин, що порушує рухливість макрофагів і призводить до їх акумуляції у кровотоку (моноцитоз). Здатність порушувати цілісність клітинної мембрани також зумовлює можливість проникнення лістерій у клітини епітелію.

Імунітет. Основну роль у знищенні та елімінації відіграють клітинні імунні реакції, оскільки внутрішньоклітинне паразитування збудника знижує роль гуморальної відповіді. Імунокомпетентні клітини розпізнають Аг збудника в асоціації з молекулами II класу МНС. Ефективність реакцій істотно залежить від активності Т4-клітин. Активовані Т4-лімфоцити

та природні кілери виділяють γ -інтерферон, що активує макрофаги. Останні знищують лістерій та секретують ІЛ-12, у свою чергу активують Т8-лімфоцити та природні кілери і їх проліферацію.

Захворювання викликає формування пулу клітин імунологічної пам'яті, який довго живе і перешкоджає повторному розвитку лістеріозу.

Патогенез. Захворюваність у людей має переважно професійний характер: основні шляхи зараження – контактний, через шкіру і слизові оболонки (догляд за тваринами, оброблення туш), аліментарний, аерогенний (при роботі з кормами), трансмісивний. У зв'язку з низькою патогенністю збудника захворюваність має спорадичний характер (більше виражене у зимово-весняний період). Захворювання реєструють у всіх вікових групах, частіше у новонароджених, осіб з імунodefіцитами та супутньою патологією, алкоголіків і при порушеннях харчування. Доведено можливість безсимптомного носійства збудника. У жінок лістерії виділені з піхви і шийки матки.

Особливу небезпеку становить носійство у вагітних, оскільки можливе зараження плода і новонародженого (у випадку аспірації інфікованих плодів вод).

Клінічні прояви. Інкубаційний період варіює від 2 до 4 тижнів; захворювання починається гостро з підвищенням температури тіла до 38–41 °С, ознобом, головним болем, нудотою, блюванням та ін. Часто спостерігають гриппоподібний комплекс, біль при ковтанні, лімфаденіти та кон'юнктивіти. Лихоманка ремітуюча або хвилеподібна, тримається 7–14 (3–22) доби, потім літично (рідше критично) падає. Відзначають ін'єкцію склер і гіперемію обличчя: починаючи з 1–5-го дня хвороби може з'явитися поліморфний висип, який зникає до часу закінчення гарячкового періоду. За типом перебігу виокремлюють гострі, підгострі, хронічні та абортівні форми інфекції. За характером проявів спостерігають такі клінічні форми: ангінозно-септичну (з мононуклеозом), окуло-гранулярну, септико-тифозну, лістеріоз ЦНС, лістеріоз вагітних, септико-гранулематозну (септичний гранулематоз, або сепсис новонароджених) та ін. (наприклад, лістеріоз уретри). Прогноз захворювання серйозний – до 30 % випадків лістеріозу дорослих (60 % у осіб з імунodefіцитами) закінчується фатально. Особливу небезпеку становить внутрішньоутробне зараження плода, що, як правило, призводить до викиднів або мертвонароджень. У плода або новонародженого відзначають численні абсцеси та гранульоми (лістеріоми), що нагадують такі при

міліарному туберкульозі. Особливо багато вогнищ розвивається у легенях, печінці та ЦНС. Менінгіти виникають протягом 3 тижнів після народження; миттєві форми лістеріозу новонароджених супроводжуються 54–90 % смертністю. У осіб з імунodefіцитом та алкоголіків зазвичай розвиваються менінгіти (55 % пацієнтів), септицемія (25 %) та ендокардит (7 %).

Лабораторна діагностика включає виділення та індикацію збудника. Матеріали для дослідження – кров, СМР, слиз із зіву, пунктати збільшених лімфатичних вузлів, у новонароджених додатково – меконій, пупкова кров; секційний матеріал – шматочки мозку, печінки, селезінки, лімфатичні вузли. Посіви рекомендується робити упродовж 7–10 доби хвороби; кров (10 мл) і СМР (2–5 мл) засівають на 100–150 мл глюкозного, глюкозо-печінкового або глюкозо-гліцеринового бульйону: інкубують при температурі 37 °С до 3 тижнів. При посіві на глюкозо-кров'яний агар відбирають типові колонії (прозорі та рогоподібні), що дають гемолиз. Також можна проводити посів на триптозний агар та роздівляти чашки під мікроскопом при косому освітленні – добові колонії лістерій мають синьо-зелене забарвлення.

Оптимальними середовищами для росту вважають глюкозо-гліцериново-сироватковий агар із вмістом 1 % глюкози, 2 % гліцерину та 3–5 % сироватки або глюкозо-печінково-м'ясний агар. Паралельно проводиться посів на поживний бульйон аналогічного складу. Найкращі результати дає використання печінки кролика.

Для попередження проростання контамінуючої мікрофлори у середовище вносять 0,05 % телуриту К або забруднений матеріал засівають у триптозно-фосфатний бульйон з нітрофуразоном (1 : 40 000) з наступним пересіванням на феніл-етаноловий агар з 7 % кінською сироваткою з нітрофуразоном (1 : 40 000).

Серологічні дослідження. Зазвичай ставлять РА з лістеріозним діагностиком (на зразок реакції Відаля). Реакція специфічна та позитивна з 2-го тижня з подальшим наростанням титру АТ: останні зберігаються не менше 1–2 років після одужання (реакція може бути використана для ретроспективного аналізу). Незважаючи на вищу чутливість, РЗК не має переваг. Інші методи неспецифічні, наприклад, реакція Пауля – Буннеля (аглотинація еритроцитів барана сироваткою хворого – тест на гетерофільні АТ).

Біологічна проба. Найкраще використовувати білих мишей, імуносупресованих кортизоном

(4–5 мг в/м за 4 год. до зараження): після загибелі тварини (зазвичай на 2–6 добу) проводять посів матеріалу з різних органів. Слід пам'ятати, що лістерії розмножуються у мертвих тканинах, і для уникнення помилок у діагностиці частину патологічного матеріалу слід помістити у стерильні пробірки та зберігати протягом 5–10 діб при температурі 4–6 °С, а потім піддати повторному дослідженню (холодовий спосіб Грея).

Лікування та профілактика. Проводять симптоматичне лікування у поєднанні з призначенням сульфаніламідів та антибіотиків, β-лактамів, макролідів або левоміцетину. Провідне значення у профілактиці лістеріозу мають адекватні ветеринарно-санітарні заходи; певний внесок роблять своєчасне проведення дератизації та негайне вилучення і знищення продуктів, зіпсованих гризунами (або підозрілих). Хворих осіб слід госпіталізувати, а за населенням неблагополучного пункту встановлюють спостереження.

19.10.5. КОРИНЕБАКТЕРІЇ

Коринебактерії – група неоднорідних за властивостями грампозитивних факультативно-анаеробних паличок, які входять до порядку Actinomycetales, складають родину Corynebacteriaceae, під *Corynebacterium*. Широко розповсюджені у природі, деякі види коринебактерій є складовими нормобіоценозів, особливо шкірних покривів, у людини і тварин. Мешкають на рослинах.

Рід *Corynebacterium* включає близько 60 видів, більшість непатогенні або умовно-патогенні для людини. Основним патогенним представником є *Corynebacterium diphtheriae* (типовий вид).

19.10.5.1. *Corynebacterium diphtheriae*

Дифтерія – гостре інфекційне захворювання переважно дитячого віку, яке проявляється глибокою інтоксикацією організму дифтерійним токсином і характерним фібринозним запаленням у місці локалізації збудника. Назва хвороби походить від грецького слова *diphtheria* – шкіра, плівка, оскільки в місці розмноження збудника утворюється щільна, сірувато-білого кольору плівка. Захворювання відоме дуже давно; ще сирійський лікар та історіограф Артей Каппадокійський (I ст. до н.е.) схарактеризував його як “злоякісні виразки на мигдалинах, що спричинюють задушення”; останнє було настільки характерне, що в Іспанії дифте-

рію називали “гаротільйо”, тобто маленька гарота (пристрій, який використовували для задушення злочинців). Класичні роботи Бретонно (1826) і Труссо (1846) визначили дифтерію як інфекційне захворювання і виділили її в окрему нозологічну форму. Збудник виділив Клебс (1883), чисту культуру отримав Леффлер (1884).

Морфологія і тинкторіальні властивості збудника. Тонкі, трохи зігнуті або прямі палички із закругленими кінцями (іноді кінці можуть бути загострені) розміром 1–12 x 0.3–0.8 мкм; часто потовщені на кінцях і нагадують булаву (від грец. *coryne* – булава). Спор і капсул не утворюють, на поверхні мають фімбрії, що полегшують адгезію до епітелію слизової оболонки. Для збудника характерний виражений поліморфізм; разом з типовими формами можна виявити карликові, кокоподібні, товсті з колбоподібним потовщенням на кінцях, гігантські, клиноподібні, сегментоподібні, ниткоподібні, такі, що гілкуються, та інші форми. На полюсах є метохроматичні волютинові зерна (тільца Бабеша – Ернста). У мазках *Corynebacterium diphtheriae* розташовуються характерним способом, що зумовлено їх особливим “клацаючим” поділом: спочатку утворюється поперечна перетинка з виростків цитоплазматичної мембрани і (частково) клітинної стінки; утворені клітини розходяться на всій протяжності перетинки, розрив мікрокапсули відбувається в останню чергу, тому клітини розходяться під кутом одна до одної, що зумовлює характерне розташування у вигляді пальців, клинопису, латинських букв V, Y, L (рис. 19.73).

Забарвлення нетипових форм бактерій може бути нерівномірним, бактерії нагадують ланцюжки або мають зеброподібний вигляд. Здатні утворювати L- та фільтрівні форми.

Культуральні та біохімічні властивості. Збудник дифтерії – аероб або факультативний анаероб, оптимальна температура росту 37 °С (крайні границі 15° і 40 °С), рН середовища 7,2–7,6; добре культивується на середовищах, що містять білок (зсіла сироватка крові, кров'яний агар, сироватковий агар), а також на цукровому бульйоні. На середовищі Ру (зсіла сироватка крові коня) і середовищі Леффлера (три частини бичачої сироватки й одна частина цукрового бульйону) коринебактерії дифтерії розвиваються протягом 16–18 годин, ріст їх нагадує шкіру, колонії між собою не зливаються.

За культуральними властивостями коринебактерії дифтерії поділяються на біовари *gravis*, *mitis*, *intermedius* та *belfanti*.

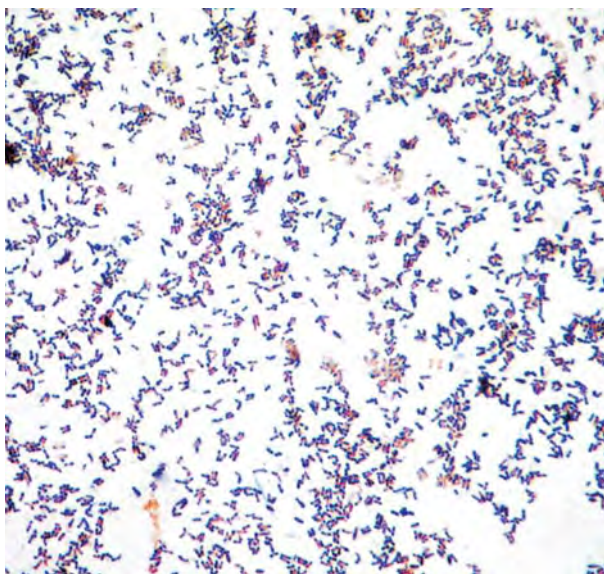


Рис. 19.73. *Corynebacterium diphtheriae*. Фарбування за Нейссером

Коринебактерії *gravis* на кров'яному середовищі Клауберга II, телуритовому агарі, що містить дефібриновану кров і телурит калію, утворюють крупні шорсткі (R-форми), розеткоподібні колонії (рис. 19.10.5.1.2) чорного або сірого кольору, схожі на квітку маргаритки. На рідких середовищах утворюють поверхневу плівку і зернистий осад. Коринебактерії *mitis* на телуровому агарі ростуть з утворенням темних гладеньких (S-форм) блискучих колоній (рис. 19.74). У бульйоні дають дифузне помутніння. На хінозольному середовищі Бучина через 24–48 годин колонії *C. diphtheriae* мають фіолетовий колір. На середовищі Тінсдаля – Садикової *C. diphtheriae* утворюють сірі або темно-коричневі колонії, з темно-коричневим ореолом навколо, що специфічний для збудника дифтерії. Збудники дифтерії мають високу ферментативну активність. Усі штами *C. diphtheriae* не звурджують молоко, не розкладають сечовину, не виділяють індолу, слабо утворюють сірководень, відновлюють нітрати у нітрити (за винятком біовару *belfanti*), а також телурит калію до металічного телуру, внаслідок чого колонії збудника дифтерії *gravis* стають сірими, ферментують декстрин, крохмаль і глікоген, не гемолізують еритроцити, а *mitis* – мають чорний колір, не ферментують декстрин і крохмаль, не постійно ферментують глікоген.

Усі біовари коринебактерій дифтерії ферментують глюкозу і мальтозу з утворенням кислоти (без газу), не розкладають сахарозу, лактозу і маніт. Важливою диференціально-діагностичною ознакою є здатність *C. diphtheriae* продукувати фермент цистиназу, що розщеплює цистин або цистеїн до сірководню, який, реагуючи з оцтовим свинцем, викликає почорніння стовпчика сироваткового агару в результаті утворення у ньому сірчастого свинцю (позитивна проба Пізу) або утворення коричневих ореолів на цистин-телурит-сироватковому середовищі Тінсдаля – Садикової.

C. diphtheriae утворює також каталазу, сукцинат-дегідрогеназу, позаклітинну ДНК-азу, нейрамінідазу, гіалуронідазу та інші ферменти.

Антигенна структура збудника достатньо неоднорідна; визначення антигенного складу зазвичай проводять постановкою РА. У *Corinebacterium diphtheria* виділяють О- та К-Аг; термостабільні О-Аг дають перехресні реакції з антисироватками до Аг мікобактерій і нокардій. За допомогою анти-К-сироватки дифтерійні бактерії поділяють на серологічні варіанти (близько 58); біовар *mitis* включає 40 сероварів, *gravis* – 14, *intermedius* – 4. Відповідно до антигенної структури збудників дифтерії запропоновано кілька варіантів класифікації.

Стійкість у зовнішньому середовищі. Великою мірою залежить від умов. При кімнатній температурі у вологій атмосфері збудники зберігаються досить довго; при 60 °С гинуть протягом 10 хв.; у висушених плівках витримують температуру 98 °С

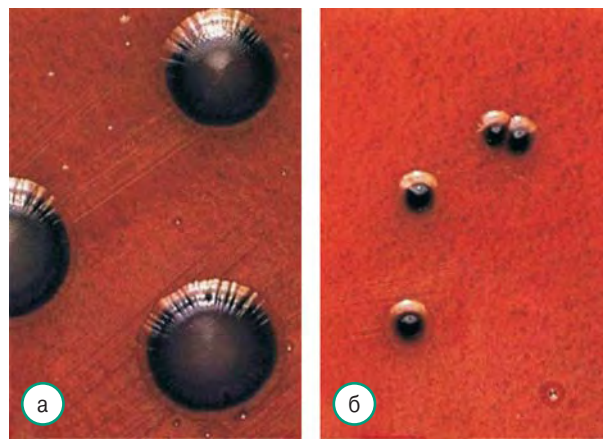


Рис. 19.74. Колонії коринебактерій дифтерії на телуритовому агарі:

a – біовар *gravis*; *б* – біовар *mitis*.

протягом 1 год., а при кімнатній температурі можуть зберігатися до 7 міс. На іграшках зберігаються до 2 тижнів. У трупах зберігають морфологію не більше ніж 15 діб, у пилу – до 5 тижнів, воді та молоці до 6–20 діб, на розсіяному світлі залишаються життєздатними до 8 год.

Дезінфектанти й антисептики швидко інактивують ці бактерії: 3 % розчин лізолу викликає загибель протягом 10 хв., етанол – за 1 хв., 1 % розчин H_2O_2 – за 2–3 хв., 2–3 % розчин хлораміну та 5 % розчин фенолу – протягом 5 хв.

Фактори патогенності. Основними факторами патогенності збудників дифтерії є поверхневі структури ліпідного й білкового походження, до яких належать корд-фактор, К-антигени, міколові кислоти, які входять до складу мікрокапсули, ферменти і токсини. Поверхневі структури сприяють адгезії мікробів у місці вхідних воріт інфекції, перешкоджають фагоцитозу бактерій, токсично впливають на клітини макроорганізму, руйнують мітохондрії.

C. diphtheriae утворюють ферменти агресії та інвазії: нейрамінідазу та N-ацетилнейрамінатліазу, гіалуронідазу, а також гемолізін і дермонекротоксин. Нейрамінідаза та N-ацетилнейрамінатліаза діють на естафетній основі, забезпечуючи бактерії енергетичною сировиною. Нейрамінідаза відщеплює N-ацетилнейрамінову кислоту від глікопротеїнів слизу і поверхні клітин, а ліаза розщеплює її на піруват і N-ацетилманозамін. Піруват слугує готовим джерелом енергії, стимулюючи ріст *C. diphtheriae*. Одним із наслідків дії гіалуронідази є підвищення проникності кровоносних судин і вихід плазми за їх межі, що спричинює набряк оточуючих тканин. Некротоксин викликає некроз клітин у місці локалізації збудника. Фібриноген плазми, який вийшов за межі судин, контактуючи з тромбокіназою некротизованих клітин макроорганізму, перетворюється на фібрин, що і є суттю дифтеритичного запалення. Знаходячись усередині дифтеритичної плівки, *C. diphtheriae* добре захищені від дії ефекторів імунної системи макроорганізму та антибіотиків.

Токсиноутворення. *C. diphtheriae* продукує могутній екзотоксин гістотоксин (його вперше отримали Ру та Йерсен у 1888 р., що стало вирішальним моментом для з'ясування етіологічної ролі мікроорганізму); нетоксигенні штами не викликають захворювання. Токсин проявляє всі властивості екзотоксину – термолабільний, високотоксичний, імуногенний білок, що нейтралізується антитоксичною сироваткою, отриманою Берінгом у 1890 році.

Нативний токсин – поліпептид, що складається з фрагментів А (проявляє ферментативну активність) і В (проявляє рецепторозв'язувальні властивості). Клітини всіх чутливих організмів здатні рецептувати В-фрагмент і поглинати молекулу за допомогою ендоцитозу, подібно до багатьох гормонів або вірусів. У кислому середовищі ендосом (фаголізосом) дисульфідні зв'язки, що об'єднують обидва фрагменти токсину, руйнуються, фрагмент В взаємодіє з мембраною ендосоми, полегшуючи проникнення фрагмента А в цитоплазму.

Токсин інгібує білковий синтез на рибосомах еукаріотичних клітин, у тому числі і в міокарді, призводячи до структурних і функціональних порушень, здатних викликати важкий міокардит у хворого.

Результат дії токсину на нервову тканину – демієлінізація нервових волокон, що часто призводить до паралічів і парезів.

Здатність до токсиноутворення проявляють лише лізогенні штами *Corinebacterium diphtheriae*, інфіковані бактеріофагом (β -фаг), який несе ген *tox*, що кодує структуру токсину. Утворення останнього найбільш виражене під час вступу бактеріальної популяції у стадію відмирання; перехід помірного фага в літичну форму мало впливає на синтез токсину.

Токсин нетривкий у навколишньому середовищі; руйнується під дією світла, O_2 та при нагріванні до 60°. Активність токсину виражають в одиницях Dlm; 1 ОД Dlm дифтерійного токсину дорівнює найменшій його концентрації, яка вбиває морську свинку масою 250 г на 4–5 добу.

Дифтерійний гістотоксин чинить свій специфічний блокуючий вплив на синтез білка в органах, найбільш інтенсивно постачених кров'ю: серцево-судинна система, міокард, периферійна нервова система і ЦНС, нирки, надниркові залози.

Патогенез та клінічні прояви. Вхідні ворота – слизові оболонки носоглотки, іноді очей, статевих органів (у жінок), пошкоджені шкірні покриви та рани. Збудник локалізується в місці потрапляння та ініціює розвиток місцевого фібринозного запалення, характер якого зумовлює будову слизових оболонок (наприклад, в одношаровому циліндричному епітелії дихальних шляхів формується крупозне запалення, на багатошаровому пласкому епітелії утворюється щільна сірувато-біла фібриозна плівка, щільно спаяна з прилеглими тканинами). Подібний тип уражень відомий як дифтеритичне запалення.

Процес супроводжує регіонарні лімфаденіти. Розростання плівок, перехід процесу на повітряно-носні шляхи можуть викликати асфіксію. Системні прояви зумовлені дією токсину, який уражує нервову систему (переважно периферичні симпатичні вузли), серце і судини, надниркові залози і нирки. Особливо характерні ураження міокарда та провідної системи серця з можливим розвитком параліча серцевого м'яза або його дифузного склерозу. В адреналовій системі виявляють крововиливи аж до некрозу, у нирках – явище нефрозу. Інкубаційний період – 2–12 діб. У клінічній картині дифтерії виокремлюють такі, що змінюють один одного, періоди маніфестних проявів фібринозного процесу та ранніх токсичних ускладнень (перші 5–10 діб), період пізніх токсичних ускладнень (не обов'язковий, з 10–12 діб до 6 тижнів), період реконвалесценції (2–3 міс. після зникнення проявів). Сукупність клінічних проявів обумовлюють такі синдроми.

Синдром інтоксикації включає нетривалу субфебрильну або фібрильну лихоманку, астеновегетативні прояви (слабкість, головні болі, втрату апетиту, блювання, артеріальну гіпертензію). Вираженість синдрому визначають клінічна форма й локалізація осередку ураження (від одиничних симптомів до виражених гемодинамічних і тромбогеморагічних розладів при токсичних формах).

Синдром місцевого фібринозного запалення визначає тип епітелію, що уражується в місці вхідних воріт: на багат шаровому плоскому розвивається дифтеритичне запалення, на одношаровому циліндровому – крупозне.

У ротоглотці виявляють фібринозне запалення з утворенням плівок (при знятті яких оголюється ерозована кровоточива поверхня); з наростанням тяжкості захворювання поширеність плівок та вираженість набряку збільшуються. Провідний синдром – загальнотоксичний. У гортані виявляють (при ларингоскопії) фібринозні плівки на слизовій оболонці й голосових зв'язках (крупозне запалення), що відділяються при кашлі. Характерні грубий, гавкаючий кашель і дисфонія. Набряк тканин і спазм мускулатури зумовлюють звуження дихальних шляхів та розвиток синдрому крупу (обструкції дихальних шляхів). Можливе залучення трахеї і бронхів.

При дифтерії статевих органів і шкіри – серозно-сукровате відокремлюване, незначне утворення плівок, при токсичних формах – набряки підшкірної клітковини.

Епідеміологія. Єдиним джерелом зараження є людина: хворий, реконвалесцент або здоровий бактеріоносіє. Зараження відбувається повітряно-краплинним, повітряно-пиловим шляхом, а також через різні предмети, що використовуються хворими або здоровими бактеріоносіями: посуд, книги, білизна, іграшки тощо. У разі інфікування харчових продуктів (молоко, креми і т. ін.) можливе зараження аліментарним шляхом. Найбільш інтенсивно збудник виділяється при гострій формі захворювання. Проте найбільше епідеміологічне значення мають особи зі стертими, нетиповими формами захворювання, оскільки вони часто не госпіталізуються і їх виявляють далеко не відразу. Хворий на дифтерію заразливий протягом усього періоду хвороби і частини періоду одужання. Середній термін бактеріоносійства у видужуючих варіює від 2 до 7 тижнів, але може тривати до 3 міс.

Особливу роль в епідеміології дифтерії відіграють здорові бактеріоносії. В умовах спорадичної захворюваності саме вони є основними поширювачами дифтерії, сприяючи також збереженню збудника у природі. Середня тривалість носійства токсигенних штамів (близько 2 міс.) дещо менша, ніж нетоксигенних (від 2 до 3 міс).

Імунітет. Постінфекційний імунітет міцний, стійкий, фактично довічний, повторні випадки захворювання спостерігаються рідко – у 5–7 % тих, що перехворіли. Імунітет має головним чином анитоксичний характер, менше значення мають антимікробні антитіла. Сам токсин має виражену алергенну властивість. Для визначення рівня протидифтерійного імунітету (кількісний вміст антитоксину) краще користуватися РНГА з еритроцитарним діагностиком, сенситбілізованим дифтерійним анатоксином.

Лабораторна діагностика переслідує цілі раннього виявлення захворювання і визначення носіїв: включає виділення та ідентифікацію збудника. Матеріалом для дослідження є дифтеритичні плівки, слиз з носоглотки або відокремлюване підозрілих уражень шкірних покривів; взяття проводять двома стерильними тампонами: один на посів, іншим роблять мазки та забарвлюють їх за Грамом і Нейссером. Узятий матеріал слід доставляти в лабораторію не пізніше ніж через 3 год.

Бактеріоскопічне дослідження. Забарвлення за Нейссером виявляє характерні зерна Бабеша – Ернста і дозволяє віддиференціювати *Corynebacterium diphtheriae* і *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* (*C. hofmannii*), проте до результатів слід ставитися

з певною обережністю, оскільки в мазках можуть бути й інші зернисті бактерії (наприклад, стрептобацили). У поточних дослідженнях зазвичай обмежуються бактеріоскопією мазків і виявленням мікроорганізмів, аналогічних за морфологією і тинкторіальними властивостями *C. diphtheriae*, чого цілком достатньо для підтвердження клінічного діагнозу.

Бактеріологічна діагностика. У сумнівних випадках, а також при незвичайній локалізації уражень вдаються до виділення чистої культури (це слід робити тільки в лабораторіях Комітету Держсанепіднагляду, куди для ідентифікації направляють матеріал із клінічних лабораторій). Бактерії виділяють посівом на елективні телуритові середовища (наприклад, Клауберга II або Маклеода); ВООЗ (1993) рекомендує також проводити посів на кров'яний агар. Для виділення чистої культури частину підозрілої колонії засівають на скошений агар або середовище Ру, іншу частину – на тверде поживне середовище для визначення токсигенності і (не обпалюючи петлі) проводять постановку проби Пізу (при позитивному результаті спостерігають утворення коричневої хмарки навколо лінії уколу). Чисту культуру ідентифікують на середовищах Гіса, користуючись коротким рядом (глюкоза, мальтоза, сахароза, сечовина), що дозволяє віддиференціювати *C. diphtheriae* від непатогенних коринібактерій або використовують довгий ряд (який додатково включає крохмаль і глікоген) для ідентифікації біоварів. Визначення токсигенності *in vivo* проводять підшкірним або внутрішньошкірним зараженням культурою (у кількості 0,5–1,0 мл) морських свинок масою 250 г. Запропоновані різні методи оцінки токсигенності *Corynebacterium diphtheriae in vitro* на щільних середовищах (Кінг, Пірсоні, Фробішер та ін.).

Найбільшого поширення набув тест Ілека та Оухтерлоні (1948). Його переваги – простота, доступність, точність і можливість швидкого отримання результатів (через 24 год.); основу складає здатність токсину й анитоксину дифундувати в агар та утворювати преципітат (вуса або стріли) по ходу дифузії.

Як контроль рекомендовано використовувати штами NCTC10648 (токсигенний) NGTC3984 (слаботоксигенний) та NCTC10356 (нетоксигенний); їх зберігають на напіврідкому сироватковому агарі при 4–10 °C без пересівання протягом 3 міс; перед використанням засівають на середовище Леффлера або 10 % сироватковий МПА.

У 1994 р. для виявлення гена *tox* (точніше, його фрагмента А) запропонована полімеразна ланцю-

гова реакція; в її основу покладено ампліфікацію ділянки завдовжки 248 пар нуклеотидів. На практиці застосовують праймери для фрагмента А, які запускають ампліфікацію фрагментів гена, що знаходяться в культурі (як чистій, так і мішаній) після її кип'ятіння протягом 15 хв.

Профілактика. Основу заходів, спрямованих на попередження захворюваності, складає планова або постекспозиційна вакцинація дифтерійним анатоксином (Рамон, 1923). Препарат є токсином, що позбавлений отруйних властивостей обробкою 0,4 % розчином формаліну і витримкою в термостаті при температурі 37–40 °C до 30 діб, але зберіг імуногенність. Очищений і коцентований препарат входить до складу комбінованих вакцин АКДС (адсорбована кашлюково-дифтерійно-стовбнячна вакцина), АДС (адсорбований дифтерійно-стовбнячний анатоксин), АДС-М. Наявність і вміст АТ до дифтерійного токсину можна визначити в РНГА, ІФА та іншими методами.

Лікування. Оскільки патогенез уражень зумовлений дією токсину, то основу специфічної терапії складає протидифтерійна кінська сироватка (антитоксин), що вводиться внутрім'язово або внутрішньо у дозах, що відповідають тяжкості захворювання (від 20 000 до 100 000 ОД); при введенні слід пам'ятати про можливості розвитку анафілактичних реакцій. Паралельно призначають антимікробні препарати: β-лактами, тетрацикліни або хінолони; за необхідності проводять дезінтоксикаційну інфузійну терапію та призначають кардіотропні препарати. При загрозі розвитку асфіксії проводять відновлення прохідності повітряних шляхів (інтубація, трахеотомія, трахеостомія). Виписку хворих проводять тільки після двократного негативного результату бактеріологічного обстеження.

19.10.5.2. Коринеформні бактерії

За морфологічними і культуральними властивостями на збудник дифтерії схожа велика група мікроорганізмів, що належать до роду *Corynebacterium* та позначаються як коринеформні бактерії, або дифтероїди. Вони представлені грампозитивними, зазвичай нерухомими паличками. До цього часу багато з них вивчені погано. Вони широко розповсюджені у довкіллі – повітрі, ґрунті, пилу, воді, а також у деяких харчових продуктах (наприклад, молоці). Нерідко їх виділяють від клінічно здорових осіб, а також при різних захворюваннях (часто їх

роль залишається нез'ясованою). Від людини їх найчастіше виділяють із слизової оболонки носоглотки (де вони домінують разом зі стафілококами), з епітелію піхви (особливо у дітей), а також із різних ран. Більшість видів представлена організмами-коменсалами.

19.10.5.2.1. Паличка Хофманна

Серед дифтероїдів найбільш відома *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* (*C. hofmannii*); її відкрили Леффлер (1887) і Хофманн-Велленхоф (1888) у носоглотці здорових людей та хворих на дифтерію.

Морфологія і тинкторіальні властивості.

Паличка Хофманна, як правило, пряма, коротша і товща за дифтерійну, завдовжки 1,5–2,0 мкм; поліморфізм не характерний, зрідка у старих культурах можна виявити інволюційні форми. Молоді клітини практично не містять зерен: останні (дрібні, одиничні) більш характерні для бактерій зі старих культур. У мазках розташовуються у вигляді палисаду. Паличка кислотонетривка; грам-позитивна.

Культуральні властивості. Факультативний анаероб; температурний оптимум 37 °С; при 21 °С і 40 °С не росте. На простих середовищах дає більш рясний (порівняно із збудником дифтерії) ріст; утворює пігмент сірого або кремового кольору. На відміну від *Corynebacterium diphtheriae*, добре розвивається на 2 % МПА з додаванням 0,29 % олеїнату натрію (агар Енжерінга); на середовищах із телуритом утворює сірувато-білі S-колонії, колір яких може варіювати аж до чорного, що обумовлено різною здатністю штамів відновлювати телур. Токсин не утворює, непатогенна для людини і тварин (але може викликати ураження при попаданні у кровотік); імунізація антигенами *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* не викликає розвитку перехресних захисних реакцій проти *Corynebacterium diphtheriae*.

19.10.5.2.2. *Corynebacterium xerosis*

Цей збудник тривало розглядали як збудника ксерозу, однієї з хронічних форм кон'юнктивіту; пізніше мікроорганізм було виявлено при інших захворюваннях і на нормальній здоровій кон'юнктиві. У даний час її вважають сапрофітом. Морфологічно схожа на *Corynebacterium diphtheriae*, але дещо коротша, слабopolіморфна; при забарвленні спостерігають поперечну покресленість; метакроматичні зерна нечисленні і виявляються не завжди чітко. Факультативний анаероб; токсин не утворює; непатогенна для лабораторних тварин.

19.10.5.2.3. *Corynebacterium ulcerans*

До цього часу повний обсяг інформації про роль у патології людини відсутній: від часу відкриття (1926) виявлено, що мікроорганізм викликає дифтерієподібні ураження, фарингіти, шкірні ураження; досить часто його виявляють у хворих на дифтерію та здорових осіб. Є відомості про контамінацію молочних продуктів і тари для їх перевезення та про випадки зараження при вживанні сирого молока. Морфологічні, культуральні і багато біохімічних властивостей схожі з біоваром *gravis Corynebacterium diphtheriae*, паличка відрізняється за складом та антигенними властивостями. Фаг з виробничого штаму PW-B здатний індукувати у деяких штамів *C. ulcerans* токсигенність. Усі штами продукують токсин, аналогічний за властивостями та антигенною структурою до токсину *Corynebacterium pseudotuberculosis* (*Corynebacterium bovis*), що викликає казеозні і гнійні лімфаденіти у овець та виразкові процеси у різних домашніх тварин. Патогенні для лабораторних тварин; викликають ураження, схожі з такими при експериментальній дифтерії. Дифтерійний анатоксин не забезпечує 100 % протективного ефекту у тварин, заражених *C. ulcerans*, а також не захищає тварин від розвитку місцевих реакцій при внутрішньошкірному зараженні.

19.10.5.2.4. *Corynebacterium jeikeium*

Раніше мала назву “коринебактерія JK”. Відкрита у 1976 р. як мікроорганізм, що іноді входить до складу нормальної мікрофлори шкірних покривів людини.

Частіше виділяють у чоловіків, що, мабуть, обумовлено наявністю великих кількостей вільних жирних кислот, необхідних для його росту. У людини викликає шкірні ураження, пневмонії, ендокардити, перитоніти та інфікує рани: більшість випадків зараження має виражений госпітальний характер, особливо в осіб із порушеннями імунітету та у тих, хто одержує антибіотики широкого спектра дії. Практично кожен випадок супроводжується бактеріємією, що становить особливу небезпеку для пацієнтів з патологією кровотворення та судинними шунтами.

19.10.5.2.5. *Corynebacterium cystitidis*

Раніше мали назву “коринебактерії групи D2”. Розкладає сечовину, викликає підвищення рН сечі та утворення каменів у сечовивідних шляхах. Досить часто обумовлює цистити, пієлонефрити і

бактеріюрію у пацієнтів старшого віку, що мають в анамнезі урологічну патологію, урологічні операції або приймають антимікробні препарати широкого спектра дії. Також відзначені випадки госпітальних бактеріємій і пневмоній, викликаних даним мікроорганізмом. Найчастіше колонізує шкіру та слизові оболонки, особливо в ділянці промежини; частіше інфікування *C. cistitidis* виявляють у жінок.

19.10.5.2.6. *Corynebacterium minutissimum*

Збудник еритразми – інфекційного ураження шкірних покривів у вигляді червонувато-коричневого висипу, що локалізується переважно у пахвовій і піхвовій ділянках. Захворювання діагностують за коралово-червоним свіченням ділянок, що опромінюються лампою Вуда, а також за наявністю плеоморфних грампозитивних паличок у мазках із вогнищ. Мікроорганізм також здатний викликати абсцеси легень, ендокардити та фатальні септикопемії.

19.10.5.2.7. *Arcanobacterium* (раніше *Corynebacterium*) *haemolyticum*

Збудник хронічних шкірних уражень, целюлітів, септицемії, абсцесів головного мозку та остеомієлітів; виділений під час Другої світової війни серед американських військ у південній частині тихоокеанського театру воєнних дій. Резервуар – хвора людина; основний шлях передачі – повітряно-крапельний. На даний час мікроорганізм виділяють в осіб, що хворіють на хронічний тонзиліт; у частини пацієнтів спостерігають білуваті бляшки на мигдаликах, у більшості – двостороннє збільшення шийних та підщелепних лімфатичних вузлів. На агарі з кров'ю барана утворює дрібні (0,1–0,5 мм) колонії, оточені зоною β-гемолізу (з'являються через 24–48 год.); дещо більші колонії та зони гемолізу дає на агарі з кров'ю кролика чи людини. У мазках із колоній виявляють палички, морфологія та тинкторіальні властивості яких нагадують *Corynebacterium diphtheriae*.

19.10.6. МІКОБАКТЕРІЇ (MYCOBACTERIUM)

Рід *Mycobacterium* (родина *Mycobacteriaceae*, порядок *Actinomycetales*) містить понад 100 видів, що широко розповсюджені у природі. Більшість з них є сапрофітами та умовно-патогенними мікроорганізмами. У людини мікобактерії викликають наступні захворювання: а) туберкульоз, збудниками якого є

M. tuberculosis, *M. bovis*, *M. africanum*, а також, як доведено недавно, *M. microti*; б) проказу – збудник *M. leprae*; в) мікобактеріози – хвороби, що викликаються іншими мікобактеріями (стара назва “атипові мікобактерії”).

19.10.6.1. *Mycobacterium tuberculosis*

Основний збудник туберкульозу людини – *M. tuberculosis* (МБТ) викликає приблизно 92 % випадків захворювання. Відкритий Р. Кохом у 1882 р.

Морфологія. МБТ (мікобактерія туберкульозу) – тонкі, прямі або злегка зігнуті палички завдовжки 1–4 мкм і завширшки 0,3–0,5 мкм, нерухомі, грампозитивні, не утворюють спор і капсул. Поліморфні, в одній і тій же культурі можуть бути бактерії різних розмірів і форм (кулясті, видовжені, іноді розгалужені). Виявлені також фільтрівні та L-форми.

Характерна особливість мікобактерій – великий вміст високомолекулярних ліпідів (10–40 %) та міколової кислоти, від яких залежить стійкість до кислот, спиртів та лугів, погане сприйняття анілінових барвників. Тому для забарвлення користуються методом Ціля – Нільсена (мікобактерії забарвлюються у червоний колір) (рис. 19.75).

Збудники туберкульозу – аероби. Ростуть на елективних складних середовищах, що містять яєчний жовток, гліцерин, вітаміни. Частіше застосовують жовтково-гліцеринове середовище Левенштейна – Йєнсена. Розмножуються повільно. Період генерації складає 12–18 годин. Тому

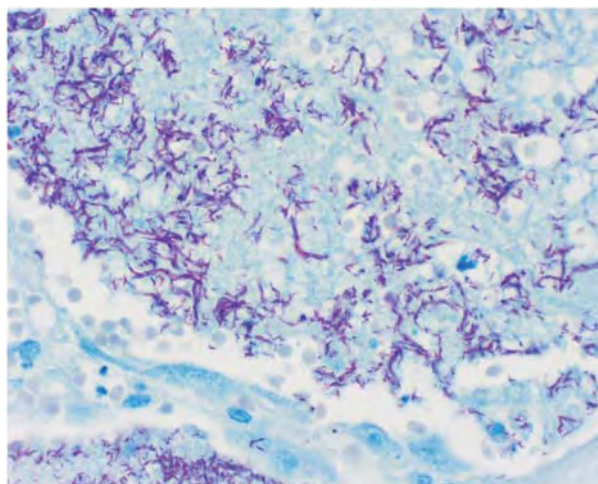


Рис. 19.75. *Mycobacterium tuberculosis* у мокротинні (забарвлення за Цілем – Нільсеном)

перші ознаки росту можна побачити через 8–10 днів після посіву, а сформовані колонії – через 3–8 тижнів. На щільних живильних середовищах утворюють R-форми колоній (зморщені, сухі, жовтуватого кольору, нагадують цвітну капусту) (рис. 19.76). На поверхні рідких живильних середовищ утворюється щільна плівка, яка поступово потовщується, стає ламкою, зморщеною. Середовище залишається прозорим. Збудник синтезує у великій кількості нікотинову кислоту, що використовують для диференціації з іншими мікобактеріями (ніациновий тест).



Рис. 19.76. Колонії *Mycobacterium tuberculosis* на середовищі Левенштейна – Йенсена

Хімічна структура мікобактерій. Антигени. Більшість характеристичних ознак збудника туберкульозу пов'язані з будовою клітинної стінки, що містить багато ліпідів та восків, з яких найважливішими є гліколіпіди (напр. ліпоарабінозоголактан), міколова кислота, віск Д та ін. Ці структурні компоненти відповідають за високу резистентність до фізичних та хімічних факторів, у неактивованих макрофагах порушують злиття фагосом з лізосомами, блокують дію комплементу, підвищують імуногенність антигенів.

Із восків на особливу увагу заслуговує корд-фактор (трегалоза 6,6 диміколан). Він є гаптенем і зумовлює вірулентність мікобактерій. Корд-фактор руйнує мітохондрії, погіршує функцію дихання та фосфорилування в клітинах організму, пригнічує міграцію лейкоцитів. Штами, що містять корд-фактор, дають характерний ріст у вигляді кіс та джгутиків, які видно при мікроскопічному дослідженні.

Туберкулопротеїни мають імуногенні властивості (найважливішим є білок з молекулярною масою 65 кДа), а також виражені алергенні властивості – викликають розвиток реакції гіперчутливості сповільненого типу (туберкулін – білок з молекулярною масою 10 кДа).

Збудники туберкульозу містять токсичні продукти, що вивільняються при розпаді клітин. Велике значення у патогенезі захворювання мають високомолекулярні жирні кислоти, які сприяють розвитку сирнистого некрозу, розпадові клітинних елементів, блокують ферменти (ліпази, протеази). З вірулентних мікобактерій виділено фосфатини. Із них найбільш активною є фтіонова кислота. Токсини складаються з альбумінів і нуклеопротеїдів. Вірулентні мікобактерії, на відміну від невірулентних, містять велику кількість полісахаридних компонентів.

Епідеміологія. Для туберкульозу характерне епідемічне поширення по всьому світі. Росту захворювання сприяє не тільки погіршення соціально-економічних умов життя населення, але й значне поширення штамів збудника, резистентних до протитуберкульозних препаратів.

В останні десятиліття у розвинутих країнах щорічно реєструється 5–10 випадків на 100 000 населення. Але з огляду на світову статистику, туберкульоз залишається актуальною проблемою охорони здоров'я – щорічно 15 млн людей хворіють, а 3 млн помирають від туберкульозу.

Джерелом інфекції є хворі люди, які виділяють збудник із харкотинням у довкілля. Хворі тварини (велика рогата худоба, кози, вівці) не мають суттєвого значення як джерело інфекції. Основний механізм зараження – аерогенний, шляхи передачі – повітряно-крапельний та повітряно-пиловий. Можливе також внутрішньоутробне інфікування плода через плаценту. Організм людини має високу стійкість до дії патогенних мікобактерій. Зараження не завжди призводить до розвитку захворювання. З усіх інфікованих (приблизно 80 % дорослого населення) хворіє лише невелика частка, що залежить від стану макроорганізму.

Патогенез і клініка туберкульозу. Найчастіше збудник туберкульозу потрапляє в організм повітряно-краплинним шляхом. У легенях фагоцитуються макрофагами. Бактерії розмножуються в цих макрофагах завдяки гальмуванню утворення фаголізосом. Через 10–14 днів виникає запальне вогнище, т.з. первинний афект – інфекційна гранульома, і розвивається специфічний запальний процес у регіонарних лімфатичних вузлах. У лімфовузлах бактерії розмножуються і стимулюють клітинну

імунну відповідь (спостерігається клональна проліферація Т-лімфоцитів). Упродовж 6–15 тижнів з дня запалення формується первинний туберкульозний комплекс. Одночасно розвивається стан сенсibiliзації до туберкуліну.

При доброякісному перебігу хвороби первинне вогнище проростає сполучною тканиною, в ураженій ділянці відкладаються солі кальцію, настає петрифікація (утворюється т.зв. вогнище Гона). Цей процес не завершується повним звільненням організму від збудника. У лімфовузлах інших органів збудник може зберігатися багато років, інколи все життя, тобто такі люди, з одного боку, набувають імунітет, але залишаються інфікованими. Такий перебіг спостерігається приблизно у 90 % інфікованих.

Приблизно у 10 % інфікованих осіб спостерігається реактивація процесу. Реактивація може спостерігатися протягом місяців або навіть декількох років після первинного туберкульозу. Цьому сприяє зниження реактивності організму, набутий імунодефіцит внаслідок ВІЛ/СНІДу, несприятливих умов праці та побуту, фізичних, психічних травм тощо.

Імунітет. Людина має високий ступінь природної опірності до туберкульозної інфекції. Крім того, людський організм набуває імунітету під час первинного інфікування, при якому збудник не розсіюється по організму, а локалізується у вогнищі запалення. Набутий імунітет є наслідком активації Т-лімфоцитів. Т-лімфоцити після контакту з антигенами МБТ синтезують медіатори клітинної імунної відповіді, підсилюють фагоцитарну активність макрофагів. При зниженні функції Т-лімфоцитів туберкульозний процес має швидкопрогресуючий перебіг.

МБТ руйнуються внутрішньоклітинно у макрофагах. Фагоцитоз сприяє звільненню організму від МБТ, хоч часто він буває незавершеним.

Обмеженню поширення МБТ, фіксації їх в органах сприяє утворення інфекційних гранулом за участю Т-лімфоцитів, макрофагів та інших клітин. У цьому проявляється захисна роль ГЧУТ. Антитіла, що утворюються при туберкульозі, скоріше є “свідками” імунітету і не мають інгібуючої здатності.

Лабораторна діагностика туберкульозу здійснюється з використанням бактеріоскопічного, бактеріологічного, біологічного, імунологічного та молекулярно-генетичного методів. Матеріалом для дослідження є харкотиння, промивні води бронхів, сеча, спинномозкова рідина, інші біологічні рідини та патологічний матеріал.

Бактеріоскопічні методи включають дослідження мазків, зафарбованих за Цілем – Нільсеном, флотацию та люмінесцентну мікроскопію. Дослідження мазків, зафарбованих за Цілем – Нільсеном, дає позитивний результат тільки при наявності в 1 мл матеріалу не менше 10^4 – 10^5 мікобактерій.

При незначній кількості мікобактерій застосовують метод флотації, який підвищує виявлення бактерій на 10–15 %. Дослідження мазків, зафарбованих аураміном, при люмінесцентній мікроскопії дозволяє додатково виявити до 17 % мікобактерій.

Бактеріологічний метод є основним у лабораторній діагностиці туберкульозу. Виділені культури ідентифікують і визначають їх чутливість до антимікробних препаратів. Метод досить тривалий (4–8 тижнів). Для прискореної діагностики зараз використовують автоматизовані системи BACTEC MGIT 960 та MB/VacT. Посів матеріалу здійснюють на рідкі поживні середовища. Наявність росту реєструють на підставі ідентифікації продуктів метаболізму мікобактерій. Тривалість дослідження 1–3 тижні. Ці методи використовують також для визначення резистентності збудників до антимікобактеріальних препаратів. Для прискореної діагностики використовують метод мікрокультури (метод Прайса).

Біологічним методом користуються у випадках, коли збудник важко виділити з досліджуваного матеріалу (туберкульоз нирок). Матеріалом від хворого заражають морських свинок. Молекулярно-генетичні методи (ПЛР) використовують для безпосередньої ідентифікації ДНК збудника в матеріалі (без посіву).

Алергічними пробами (внутрішньошкірна проба Манту) виявляють осіб, інфікованих мікобактеріями туберкульозу. Для проби використовують препарат PPD (очищений туберкулін). Пробою також користуються з метою відбору осіб для ревакцинації та для оцінки перебігу туберкульозного процесу.

Імунологічний метод. Ним користуються для виявлення показників клітинного імунітету. Застосовують реакцію бласттрансформації лейкоцитів з PPD, реакцію гальмування макрофагів під впливом PPD та ін.

Лікування. Для лікування туберкульозу застосовують антибіотики та хіміотерапевтичні препарати. Протитуберкульозні препарати поділяють на дві групи:

Препарати I групи – ізоніазид, рифампіцин та їх похідні.

Препарати II групи – стрептоміцин, канаміцин, етамбутол, піразинамід та інші.

Лікування тривале, залежно від клінічних проявів – від двох до 9 місяців. Призначають також засоби патогенетичної терапії та імуномодельючі препарати.

Вакцинація та хіміопрофілактика. Для специфічної профілактики застосовують живу вакцину БЦЖ. Вакцинний штам був отриманий А. Кальметом та М. Гереном довготривалим пасажуванням *M. bovis* на картопляно-гліцериновому середовищі з додаванням жовчі. Після 230 пересівів протягом 13 років було отримано культуру зі зниженою вірулентністю. Вакцинацію проводять усім новонародженим на 5–7 день внутрішньошкірним методом. Ревакцинацію проводять людям з від'ємною туберкуліновою пробою з інтервалом 5–7 років до 30-річного віку. Існує менш реактогенний варіант вакцини – БЦЖ-М, яка містить удвічі меншу кількість бактерій.

Хіміопрофілактику проводять пацієнтам із групи ризику, які стали туберкулінопозитивними, або при наявності рентгенологічних змін. Застосовують ізоніазид (300 мг/добу) протягом півроку.

19.10.6.2. *Mycobacterium bovis*

M. bovis викликає туберкульоз у багатьох видів свійських тварин (велика та дрібна рогата худоба, свині, кури). Захворювання людей на туберкульоз, зумовлений *M. bovis*, спостерігається приблизно у 5 % випадків.

M. bovis відрізняються від *M. tuberculosis* за морфологією – це короткі товсті палички довжиною 1,5–2 мкм. Ріст на середовищах для культивування мікобактерій сповільнений. Основними ознаками для диференціації від *M. tuberculosis* є негативний ніациновий тест та результати біологічної проби на кроликах, у яких, на відміну від *M. tuberculosis*, *M. bovis* викликає гострий туберкульозний процес.

Зараження людини відбувається аліментарним шляхом (вживання молочних продуктів, інфікованих збудником) або при контакті з хворими тваринами. У вершковому маслі збудник зберігається до 240 днів, у сирі – 200 днів. Патогенез та клінічний перебіг туберкульозного процесу подібний до спричиненого *M. tuberculosis*. Принципи мікробіологічної діагностики, лікування та профілактики аналогічні з *M. tuberculosis*.

19.10.6.3. *Mycobacterium africanum*

Основний збудник туберкульозу в Африці. Викликає приблизно 3 % випадків захворювання на ту-

беркульоз. За морфологічними та культуральними ознаками подібний до *M. bovis*. Мікробіологічна діагностика, лікування та профілактика подібні до *M. tuberculosis*.

19.10.6.4. *Mycobacterium microti*

M. microti вперше була виділена у 1937 році Wells (Уельсом) від диких гризунів, хворих на туберкульоз. *M. microti* – поліморфні палички серповидної, спіральної або S-подібної форми. На середовищі Левенштейна – Йенсена ростуть дуже повільно (8–12 тижнів). Колонії мають гладеньку або шорстку форму, не пігментовані. З огляду на надзвичайно повільний ріст і труднощі виділення та диференціації збудника за допомогою традиційних бактеріологічних методів об'єктивно оцінити можливості захворювання людей, зумовлених *M. microti*, було дуже важко. Ідентифікація збудника стала можливою завдяки використанню ПЛР або на основі споліготипування (*spacer oligotyping*) довгого рестрикційного поліморфного фрагменту IS6110. Існує два основних генотипи збудника: лама та мишачий. Обидва типи можуть бути причиною захворювання людини. Захворювання реєструється як серед осіб з дефектами імунної системи, так і в осіб з нормальним імунним статусом. Не завжди вдається прослідкувати контакти хворого з тваринами. Передача збудника від людини до людини відбувається рідко.

Для лікування застосовують ізоніазид, рифампіцин, етамбутол, піразинамід. *M. microti* може бути використана як вакцинний штам для імунізації людей з нормальним імунним статусом.

19.10.6.5. *Mycobacterium leprae*

Mycobacterium leprae – збудник прокази, описаний у 1874 році Г. Гансеном.

Морфологія. *M. leprae* – прямі чи злегка зігнуті палички довжиною 1–7 мкм, кислотостійкі, зафарбовуються за методом Ціля – Нільсена у червоний колір. В уражених тканинах розміщуються внутрішньоклітинно, утворюючи кулясті скупчення, в яких бактерії тісно прилягають одна до одної (“сигаретні пачки”) (рис. 19.77).

Культивування. На штучних поживних середовищах *M. leprae* не культивуються. Збудник можна розмножити *in vivo* шляхом зараження у подушечки лапок білих мишей і броненосців (армадил), у яких в місці введення збудника утворюються типові гранульоми (лепроми), а при внутрішньовенному

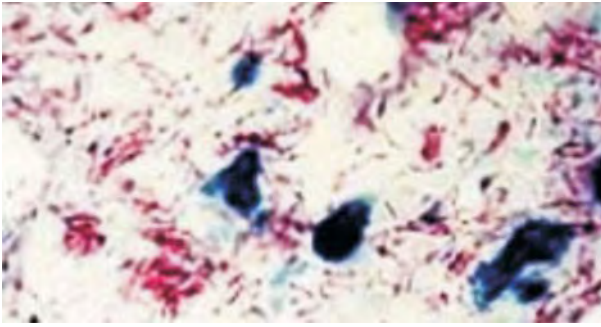


Рис. 19.77. *M. leprae* в ураженій тканині. Фарбування за Цілем – Нільсеном

зараженні розвивається генералізований процес із розмноженням мікобактерій в органах.

Антигени. *M. leprae* має два антигени – термо-стабільний полісахарид (груповий для мікобактерій) і термолабільний фенольний гліколіпід (видоспецифічний).

Епідеміологія. Природним резервуаром та джерелом збудника є хвора людина. Основний механізм зараження – аерогенний, шлях передачі – повітряно-краплинний. Можливий контактний механізм зараження. Проте обидва механізми можуть реалізовуватись при тривалому контакті з хворим. Інкубаційний період 3–5 років (можливе продовження до 20–30 років і більше).

Патогенез та клініка. Проказа – хронічне інфекційне захворювання, що зустрічається тільки у людей, яке характеризується генералізацією процесу, ураженням шкіри, слизових оболонок, периферичних нервів і внутрішніх органів. Патогенетичні механізми при проказі ідентичні з туберкульозом. Інфікований організм прагне ізолювати збудника шляхом утворення лепром, які гістологічно подібні до гранульом при туберкульозі.

Розрізняють кілька клінічних форм захворювання, серед яких найбільш важкою та епідеміологічно небезпечною є лепроматозна. Для цієї форми характерна різноманітність шкірних проявів – від еритематозних плям до появи інфільтратів (лепром) у вигляді “апельсинової кірки” на обличчі, передпліччях, гомілці, в яких міститься велика кількість збудника. Лице набуває вигляду “лев’ячої морди” – *facies leonina*. Лепроми розпадаються, утворюючи виразки, що повільно загоюються.

Друга форма – туберкулоїдна – протікає клінічно легше і менш небезпечна для оточуючих. При цій формі уражується в основному шкіра. Висипання

на шкірі у вигляді дрібних папул супроводжується зниженням тактильної, температурної та больової чутливості.

Існують проміжні форми лепри, при яких, більшою чи меншою мірою, виражені ознаки двох основних форм захворювання.

Імунітет. Провідну роль в імунітеті при лепрі відіграють клітинні фактори. Клітинні реакції імунітету більш виражені при туберкулоїдній формі лепри, тоді як при лепроматозній формі спостерігається їх пригнічення на фоні високих титрів антитіл до антигенів збудника.

Мікробіологічна діагностика. Для діагностики використовують бактеріоскопічний та серологічний методи. Із зішкрябів шкіри та слизових виготовляють мазки, які забарвлюють за методом Ціля – Нільсена. Серологічна діагностика полягає у визначенні антитіл до фенольного гліколіпідів в ІФА. Збудник лепри у тканинах також визначають за допомогою ПЛР.

Лікування. Основними протилепрозними засобами є препарати сульфонового ряду (дапсон, солюсульфон та інші), рифампіцин, клофазимін. Лікування тривале (протягом 3–10 років).

Специфічна профілактика – відсутня.

19.10.6.6. Інші мікобактерії (стара назва – атипові мікобактерії)

До цієї групи віднесено мікобактерії, відмінні від збудників туберкульозу. Вони часто зустрічаються у воді, ґрунті, у складі мікрофлори слизових людини і тварин.

Від збудників туберкульозу вони відрізняються за виглядом колоній, швидкістю росту та медикаментозною чутливістю до туберкулостатичних препаратів.

За ознаками пігментоутворення та швидкістю росту Раньйон у 1959 році систематизував їх у 4 групи:

I група – фотохромогенні повільноростучі (не утворюють пігменту в темноті, після освітлення набувають жовтого кольору): *M. kansasii*, *M. marinum*.

II група – скотохромогенні повільноростучі (наявність жовтого пігменту незалежно від світла): *M. scrofulaceum*, *M. agri*.

III група – нефотохромогенні повільноростучі (не утворюють пігменту): *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. terrae*.

IV група – швидкоростучі; при кімнатній температурі ріст з’являється через 2–5 днів, володіють

властивостями сапрофітів – *M. fortuitum*, *M. phlei*, *M. smegmatis*, *M. abscessus*.

Деякі з них здатні викликати у людей мікобактеріози. Найчастіше це спостерігається у хворих із дефіцитом клітинної ланки імунітету.

Особлива цікавість до цієї групи мікобактерій в останні роки пов'язана з тим, що вони складають значний процент опортуністичних інфекцій при СНІДі (80 % ізолюваних штамів – це *M. avium* або *M. intracellulae*).

Локалізація уражень спостерігається в легенях, лімфовузлах, шкірі, м'яких тканинах, інших органах. Найчастіше етіологічними факторами легеневих та позалегенових мікобактеріозів є представники третьої групи.

Ураження легень за клінічним перебігом, рентгенологічною картиною, характером морфологічних змін не відрізняється від туберкульозу. Спостерігається частіше у дорослих і викликається *M. kansasii*, *M. avium*, *M. complex*, *M. abscessus*. Для підтвердження діагнозу потрібно виділення чистої культури та її ідентифікація.

Представники цієї групи мікобактерій можуть бути природно резистентними до деяких протитуберкульозних препаратів. Тому для лікування потрібно застосовувати препарати за результатами антибіотикограми. Часто доцільним буває хірургічне лікування – видалення вогнища запалення.

19.10.7. АКТИНОМІЦЕТИ

Актиноміцети належать до порядку Actinomycetales, родини Actinomycetaceae, роду Actinomyces, який включає близько 30 видів. Типовий вид – *Actinomyces bovis*. Це грампозитивні, нерухомі, аспорогенні, облігатно або факультативно анаеробні бактерії. Широко розповсюджені у природі, особливо в ґрунті. Входять до складу нормальної мікрофлори людини. Серед актиноміцетів зустрічаються суперпродуценти антибіотиків, які успішно використовуються в мікробіологічній промисловості.

19.10.7.1. *Actinomyces israelii* та інші актиноміцети

Актиноміцети (від грец. *aktis* – промінь і *mykes* – гриб) можуть викликати актиномікоз – хронічне гранульоматозне гнійне ураження різних систем і органів з характерною інфільтрацією тканин, абсцесами й норіцями, щільними зернами (друзами) у гної.

Найчастішими збудниками актиномікозу у людини є *Actinomyces israelii*, рідше – *A. albus*, *A. bovis*, *A. naeslundii* та інші види цього роду, а також представники інших родів, наприклад, *Arachnia propionica*.

Актиноміцети у чистій культурі були виділені у 1887 р. К. Гарцем і в 1888 р. М. Афанасьєвим.

Морфологія. Тривалий час актиноміцети класифікували як гриби, однак вивчення їх морфології та біологічних властивостей дозволило віднести їх до бактерій. На відміну від грибів, актиноміцети не містять у клітинній стінці хітину або целюлози, а сама вона аналогічна такій у бактерій; не мають здатності до фотосинтезу; утворюваний ними міцелій досить примітивний. Вони розмножуються тільки безстатевим шляхом. Із бактеріями актиноміцетів об'єднує відсутність чітко вираженого ядра, чутливість до бактеріофагів та антибіотиків (при резистентності до протигрибкових засобів), а також здатність до росту у слаболужному (але не кислому) середовищі. Це тонкі, прямі або трохи зігнуті палички розміром 0,2–1,0×2,5 мкм; часто утворюють нитки завдовжки до 10–50 мкм. Характерна особливість актиноміцетів – здатність утворювати добре розвинений міцелій: у одних видів він довгий, такий, що рідко гілкується, в інших – короткий і сильно гілкується; його нитки не мають перетинок (істинний міцелій). Паличкоподібні форми, часто з потовщеними кінцями, у мазках розташовуються поодинокі, парами, V- або Y- подібно чи у вигляді палісади (рис. 19.78).

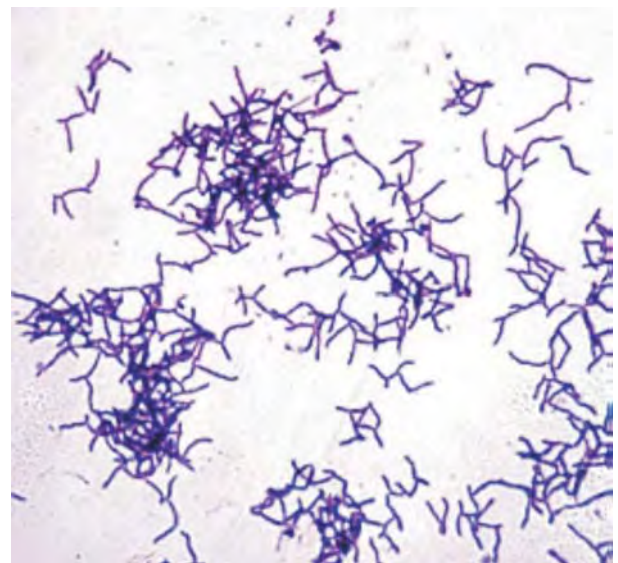


Рис. 19.78. Актиноміцети. Фарбування за Грамом

Усі морфологічні форми здатні до істинного га-луження, особливо на тіогліколевому напіврідкому середовищі. Забарвлення за Грамом утримують погано; часто утворюють зернисті або чоткоподібні форми; конідій не утворюють; кислотонетривкі.

Культуральні властивості. Факультативні ае-роби та анаероби; для росту як в аеробних, так і в анаеробних умовах потребують підвищеного вмісту CO_2 . Хемоорганотрофи; ферментують вуглеводи з утворенням кислоти без газу; продукти ферментації – оцтова, мурашина, молочна та янтарна кисло-ти (але не пропіонова). Синтез каталази і здатність до відновлення нітратів варіюють у різних видів; ін-дол не утворюють, деякі види дають γ -гемоліз на середовищах з кров'ю. Деякі види формують нит-часті мікроколонії, які нагадують міцелій; на 7–14 добу утворюють видимі крихтуваті колонії, іноді забарвлені у жовтий або червоний колір. Оптимум температури 35–37 °С. Як представники нормо-біоценозу переважно мешкають у ротовій порож-нині і на поверхні слизових оболонок ШКТ. Їх слід розглядати як умовно-патогенні мікроорганізми, їх здатність викликати специфічні ураження відпові-дно не виражена. Захворювання, що викликаються ними, позначають терміном “актиномікози”; упер-ше їх детально вивчив Боллінгер (1877) при ура-женнях великої рогатої худоби; перший опис ура-жень у людини навів Ізраель (1878). Актиномікоз у людей виявляють рідко; переважну більшість ви-падків викликає *A. israelii*, і лише у деяких випадках виділяють *A. naeslundii*, *A. odontolyticus*, *A. bovis* і *A. viscosus*. Внутрішньовидова диференціальна ді-агностика актиноміцетів базується на відмінностях у здатності ферментувати вуглеводи та деяких ін-ших біохімічних тестах.

A. israelii схильний утворювати довгий міце-лій (середні розміри ниток 3–10 x 0,6 мкм), що гілкується, із часом розпадається на поліморф-ні (кокоподібні, колбоподібні тощо) елементи (рис. 19.79).

На простих середовищах росте погано, краще – на білкових, доповнених сироваткою, де утворює прозорі, безбарвні пастоподібні, зазвичай гладкі колонії, що щільно зростаються з середовищем; повітряний міцелій мізерний; пігментів не утворює, на деяких середовищах (наприклад, на кров'яному агарі) може формувати білі горбисті колонії. *Actinomyces odontolyticus* на кров'яному агарі утво-рює червоні колонії, оточені зоною β -гемолізу. Усі актиноміцети ростуть повільно, і посіви слід куль-тивувати протягом 7–14 діб (особливо при підозрі на інфекцію *A. israelii*).

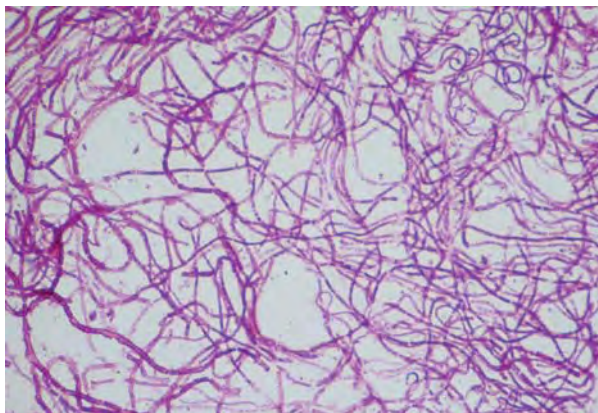


Рис. 19.79. *A. israelii*. Фарбування за Грамом

Біохімічна активність. Хемоорганотрофи. Фер-ментують вуглеводи з утворенням кислоти без газу, продукти ферментації – оцтова, мурашина, молочна і янтарна кислоти (але не пропіонова). На-явність каталази і здатність відновлювати нітрати в нітрити варіабельні у різних видів, індол не утво-рюють. Видова диференціація ґрунтується на від-мінностях у здатності ферментувати вуглеводи і на деяких інших біохімічних тестах.

Антигенна структура. В ІФА визначають 6 се-рогруп: А, В, С, D, Е і F.

Епідеміологія. Актиноміцети входять до складу нормальної анаеробної мікрофлори ротової по-рожнини, ШКТ і піхви (рідше). Мають, особливо *Actinomyces israelii*, виражену адгезивну активність на слизових оболонках і здатність до швидкої коло-нізації. Актиномікози реєструють практично у всіх країнах світу; хворі становлять до 2,5–10 % усіх пацієнтів із хронічними гнійними процесами різної локалізації. Чоловіки хворіють майже удвічі часті-ше, ніж жінки. Основні чинники – травми ротової порожнини, періодонтити, різні стоматологічні (та інші медичні) маніпуляції; рідше актиномікози бу-вають ускладненнями апендектомії, холецистекто-мій, поранень кишечника або виразок дванадцяти-палої кишки. Найбільше число випадків реєструють в осінньо-зимовий сезон, що пов'язано із зростан-ням частоти простудних захворювань, які створю-ють сприятливий фон для розвитку актиномікозів.

Клінічні прояви. Інкубаційний період варіює від кількох діб до багатьох років; клінічну карти-ну актиномікозів визначають їх локалізація, пе-ріод розвитку уражень та їх характер (локаль-ний, поширений або дисемінований). Найчастіше

ураження – актиномікоз обличчя, що спостерігається в 55–60 % усіх хворих на актиномікоз і в 6–10 % осіб, які страждають від запальних уражень щелеп і обличчя. Захворювання має хронічний перебіг, але часто ускладнюється приєднанням вторинних бактеріальних інфекцій; можливі ураження шкіри, м'язів, лімфатичних вузлів, язика, слинних залоз і кісткових тканин. 10–20 % усіх уражень складає торакальний актиномікоз: найчастіше відзначають ураження легенів, плеври, рідше – м'яких тканин грудної клітки.

Абдомінальний актиномікоз спостерігають у 25–56 % пацієнтів; у більшості випадків первинне вогнище локалізоване у сліпій кишці й апендикулярному відростку. Прогресування процесу супроводжується утворенням масивних інфільтратів, які симулюють різноманітні ураження кишечника – хворобу Крона, злоякісні новоутворення, туберкульозний процес. Характерні надзвичайно рясне утворення спайок і розвиток спайкової хвороби.

Порівняно рідкісні ураження – актиномікоз сечостатевої системи (найчастіше пов'язують із застосуванням внутрішньоматкових контрацептивів), актиномікоз кісток (виникає як контактно, так і гематогенно), актиномікоз ЦНС (із розвитком менінгітів та менінгоенцефалітів), генералізований актиномікоз (на зразок метастазуючого сепсису).

Лабораторна діагностика. Незважаючи на відсутність особливих складностей, адекватне розпізнавання актиномікозу залишається непростим завданням, що багато в чому обумовлено неінформованістю клініцистів про його частоту. Найбільш поширений метод лабораторної діагностики – виявлення друз *Actinomyces israelii* в ексудаті або гнійному відокремлюваному з осередків ураження; останні, що інакше позначаються як сірчані гранули (тільки Боллінгера), розміром у середньому 0,3–2 мм. Вони утворені агрегатами міцелію, який має вигляд круглястих або овальних базofilних мас з еозинofilними структурами на поверхні (рис. 19.80).

Іноді у мазках можна виявити чоткоподібні атипичні форми *Actinomyces israelii*, а *A. meyeri* представлений дрібними клітинами, що не гілкуються. Вагоме підтвердження діагнозу – виділення та ідентифікація збудника. Для виділення чистої культури досліджуваний матеріал засівають на кров'яний і сироватковий МПА, гліцериновий агар і бульйон, на середовища Сабуро і Чапека. Посіви інкубують як в аеробних, так і в анаеробних умовах протягом 1–2 тижнів. Визначення виду виділених актиноміцетів проводиться за сукупністю культуральних, біохімічних та інших властивостей.

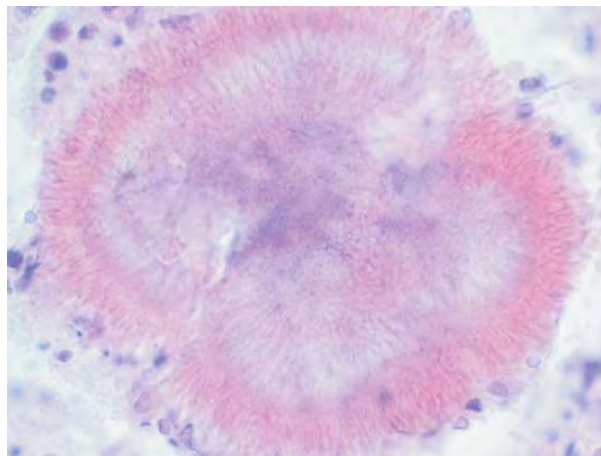


Рис. 19.80. Друза. Препарат М. П. Нещадименка. Фарбування за Грамом

Важливе місце посідає імунологічне дослідження: шкірно-алергічна проба з актинолізатом, реакція гальмування міграції лейкоцитів з актинолізатом, кількісні показники імунокомпетентних клітин і чутливість їх до актинолізату.

Для серодіагностики ставлять РЗК з актинолізатом. Реакція недостатньо специфічна, оскільки позитивні результати можуть відзначатися при раку легенів й тяжких нагноювальних процесах. Застосування в якості АГ замість актинолізату позаклітинних білків актиноміцетів підвищує чутливість РЗК. Цей самий АГ можна використати також для постановки РНГА.

Алергічну пробу проводять з актинолізатом. Діагностичне значення мають лише позитивні та різкопозитивні проби. При вісцеральному актиномікозі алергічна проба часто буває негативна.

Лікування. Актиномікози добре піддаються терапії пеніцилінами; слід пам'ятати, що антибіотики необхідно застосовувати у високих дозах і протягом не менше 4–6 тижнів. Ефективні також тетрациклін, еритроміцин і кліндаміцин.

Профілактика. Специфічна профілактика не розроблена. Неспецифічна профілактика спрямована на підвищення імунного статусу.

19.10.8. НОКАРДІЇ

Рід *Nocardia*. Представників роду вперше виділив Нокар під час спалаху своєрідного захворювання великої рогатої худоби, що нагадує сиб, на острові Гваделупа (1888) під назвою *Bacille de farcine* –

сапної бацили (*Streptothrix farcinica*); у 1891 р. Еппінгер описав перші випадки легневих уражень та абсцесів мозку у людини, викликані подібними мікроорганізмами, і назвав їх *Cladothrix asteroides*, а з 1896 р. вони систематизовані, як *Nocardia asteroides* (типовий вид роду). Нокардії широко розповсюджені у природі, вони мають безсумнівну схожість із опортуністичними інфекціями.

Морфологія і тинкторіальні властивості.

На ранніх стадіях росту нокардії утворюють відносно розвинений міцелій, який росте на поверхні та проникає вглиб середовища; клітини прямі або зігнуті, з частим галуженням; упродовж перших годин росту міцелій не має перетинок і все сплетення представлене однією клітиною. Діаметр ниток варіює в межах 0,3–1,3 мкм. З віком у нитках утворюються перетинки (більш виражені у бічних гілках) і міцелій фрагментується на окремі паличкоподібні або кокоподібні елементи; останні розмножуються бінарним поділом та іноді брунькуванням. У старих культурах можна виявити багатоклітинні нитки, що утворюються в результаті неповного поділу міцелію, який фрагментується. Утворюють повітряні конідії, які часто можна побачити лише у мікроскоп. Відношення до забарвлення за Грамом варіабельне; у патологічному матеріалі представлені грампозитивними короткими гілкуватими нитками і дифтероїдними елементами; у старих культурах можна виявити дисоційовані елементи, що забарвлюються грамнегативно (рис. 19.81).

Відносно кислототривкості, особливо у патологічному матеріалі, забарвлюються за Цілем – Нільсеном (через низьку кислототривкість більш

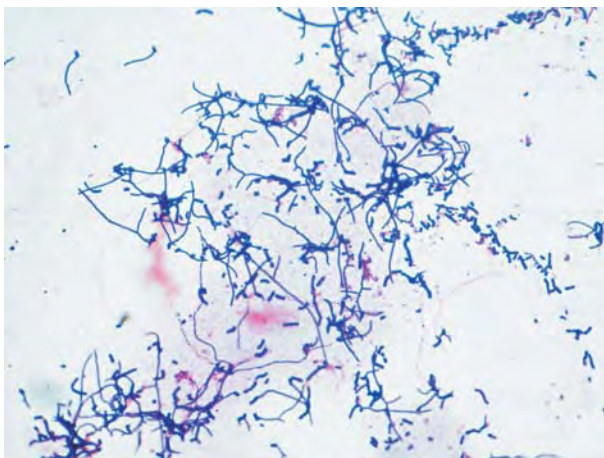


Рис. 19.81. Нокардії. Фарбування за Грамом

придатне забарвлення за Кіньюном). За морфологією міцелію та часом його дисоціації нокардії поділяють на 3 групи.

У бактерій першої групи міцелій обмежений, не утворює повітряних конідій і рано дисоціює (ефемерний) вже через 12–14 год. інкубації. У старих культурах звичайно короткі палички та кокоподібні форми.

У нокардій другої групи міцелій обмежений, не утворює повітряних конідій і дисоціює після 20 год. культивування. У старих культурах домінують довгі фрагменти міцелію.

У третій групі спостерігають утворення рясного міцелію з рідкісними повітряними конідіями, у старих культурах переважають довгі нитки, що гілкуються.

Культуральні властивості. Нокардії добре ростуть на звичайних поживних середовищах (МПА, МПБ з глюкозою, КА, агар Сабуро та ін.); температурний оптимум 28–37 °С.

На твердих середовищах на 2–3 добу утворюють дрібні гладенькі вологі бактеріальні колонії тістуватої консистенції; через 72 год. їх поверхня стає покресленою й петлястою, а на 10–14 добу вони набувають типового вигляду з підведеним і звивистим петлястим центром і фестончастими, нерівними краями. Багато видів, особливо сапрофіти, утворюють пігменти від кремового до червоного кольору, здатні іноді дифундувати у середовище. Нокардії першої морфологічної групи утворюють м'які, пастоподібні і слизуваті колонії, другої – пастоподібні або маслянисті, третьої – сухі шкірясті або шаруваті колонії.

На рідких середовищах спочатку утворюють тонку прозору плівку, яка нагадує краплю жиру, що розтеклася; поступово плівка набуває кремово-жовтого кольору й досягає країв пробірки. Також можливий придонний ріст у вигляді грудочок вати зі щільних зерен.

Біохімічні властивості нокардій, що використовуються для їх ідентифікації, подано у таблиці 19.17.

Епідеміологія. Нокардії поширені повсюдно в ґрунті і на органічних субстратах, які розкладаються; патогенність для людини невисока, і більшість випадків має перебіг як хвороби імплантації (у результаті занесення в рану з ґрунтом і фрагментами органічних залишків). Проте можливе зараження при інгаляції збудників або при потрапленні на ушкоджені слизові оболонки ШКТ із контамінованою їжею. Основними патогенами вважають *Nocardia asteroides* (80–90 % усіх випадків),

Таблиця 19.17. Основні диференціальні біохімічні властивості бактерій роду *Nocardia*

Вид	Ферментація				Здатність до утворення		
	Казеїну	Еску-ліну	Тесто-стерону	Ксантину	Кислїї фосфатази	β-естерази	уреази
<i>N. amarae</i>	–	+	–	–	–	–	+
<i>N. asteroides</i>	–	+	+	–	+	–	+
<i>N. brasiliensis</i>	+	+	+	–	+	+	+
<i>N. brevicatena</i>	–	+	+	–	?	?	–
<i>N. carnea</i>	–	+	+	–	+	+	–
<i>N. farcinica</i>	–	+	+	–	–	+	+
<i>N. nova</i>	?	?	?	?	–	+	+
<i>N. atitidis caviarum</i>	–	+	+	–	+	+	+
<i>N. pinensis</i>	–	–	?	–	?	?	+
<i>N. serialae</i>	–	+	?	–	–	–	+
<i>N. transvalensis</i>	–	+	–	+	?	?	+
<i>N. vaccinii</i>	–	+	–	–	+	+	+

N. brasiliensis (5–6 % випадків) і *N. atitidis-caviarum* (понад 3 % уражень); дуже рідко відзначають нокардіози, викликані *N. transvalensis*. Не входять до складу нормальної мікрофлори людини, хоча їх іноді виділяють від клінічно здорових осіб. Нокардіози – порівняно рідкісні захворювання, проте у світі щорічно реєструють не менше ніж 1500–2000 випадків, більше половини з яких – у пацієнтів з імунodefіцитами.

Патогенез і клінічні прояви. Основні форми уражень – легеневі і підшкірні нокардіози; найбільше поширені легеневі ураження, викликані *Nocardia asteroides*. Інгальований збудник поглинають альвеолярні макрофаги, у цитоплазмі яких він зберігає життєздатність, блокуючи фаголізосомальне злиття та інгібуючи синтез лізосомальних ферментів. Циркуляція збудника індукує змішану запальну реакцію (нейтрофіли, макрофаги, лімфоцити), що призводить до формування множинних абсцесів і гранульом. Досить часто до процесу залучаються органи межистіння, м'які тканини грудної клітки і т. ін. Особливу небезпеку захворювання представляє для осіб з імунodefіцитами – реципієнтів органів і тканин, які страждають від лімфом, лейкозів, панцитопеній, дисгаммаглобулінемій та синдрому Кушинга. Безумовну небез-

пеку становлять дисеміновані інфекції, які часто супроводжуються ураженнями ЦНС із розвитком менінгеальних синдромів, паралічів і парезів; при дисемінованих формах також відзначають ураження шкірних покривів, нирок, печінки і лімфатичних вузлів. Інфекції підшкірної клітковини розвиваються після травматичного занесення збудника в рану і супроводжуються утворенням неглибоких пустул на місці його проникнення. При прогресуванні процесу клінічні прояви дуже нагадують мадуромікози чи шкірний актиномікози і супроводжуються утворенням синусів, гранульом та абсцесів, що дренируються. Найчастіше підшкірні нокардіози викликає *Nocardia brasiliensis*.

Лабораторна діагностика для досвідченого фахівця, як правило, не становить труднощів, тобто факт інфікування легко виявити мікроскопією клінічного матеріалу (мокротиння, гнійного відокремлюваного, біоптатів); ураження, викликані нокардіями, характеризує наявність у гної несептованих клітин-гіфів. При підшкірних нокардіозах, викликаних *Nocardia brasiliensis*, можливе утворення мікроколоній у вигляді білувато-оранжевих гранул, які легко виявити у відокремлюваному з вогнища ураження, проте подібні прояви характерні для тропічних країн, і більшість фахівців важ-

ко розпізнають нокардіозні ураження, приймаючи їх за туберкульоз різних органів. Остаточний діагноз встановлюють на підставі виділення збудника (рис. 19.82).

Лікування. Задовільних результатів можна досягти застосуванням сульфаніламідів і сульфонів, іноді їх можна комбінувати з антибіотиками (левоміцетин або гентаміцин).

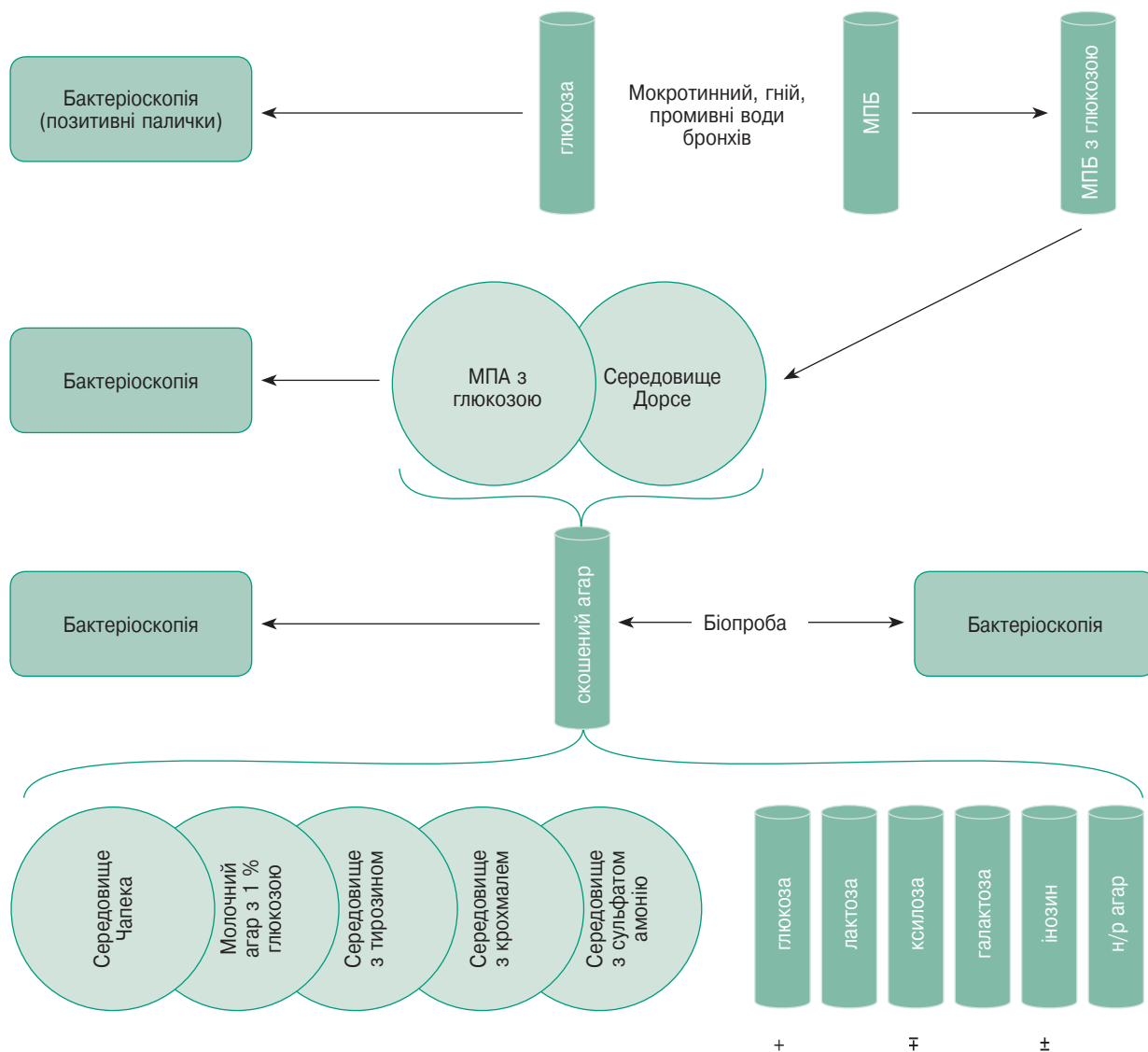


Рис. 19.82. Схема бактеріологічної діагностики нокардіозів

19.10.9. ЕУБАКТЕРІЇ. МОБІЛУНКУСИ. ГАРДНЕРЕЛИ

Еубактерії (рід Eubacterium). До них віднесені види грампозитивних анаеробних паличок, які, на відміну від клостридій, не утворюють спор. Відомі

рухомі та нерухомі види. Окремі види відрізняються щодо чутливості до кисню та потреб у ростових факторах. Для культивування використовують середовища на основі дріжджового екстракту. Розкладають вуглеводи, проте описані протеолітичні види і види, що не проявляють ферментативної

активності. Типові види – *Eubacterium foedans*, *Eubacterium lentum*. Еубактерії широко розповсюджені – їх знаходять у воді, ґрунті, харчових продуктах, в організмі людей і тварин. У деяких видів виявляють лецитиназну активність. У людини еубактерії виділяють із фекалій, ротової порожнини. У змішаних культурах еубактерії виявляються у вмісті абсцесів, післяопераційних ран. Описані бактеріємії, спричинені *Eubacterium lentum*.

Мобілунокси (рід *Mobiluncus*). Включає види анаеробних бактерій, що не утворюють спор. Типовий вид – *Mobiluncus curtisii*. Мобілунокси рухомі, їх стінка містить пептидоглікан, проте за Грамом зафарбовуються варіабельно. Клітини злегка зігнуті, розміщуються попарно, утворюючи фігури у вигляді “крил чайки”. Ростуть в анаеробних умовах при підвищеній концентрації CO_2 на кров'яному агарі та сироваткових середовищах. Виявлені у вагінальному вмісті жінок, часто поряд з гарднерелами. Патогенна дія невідома.

Гарднерелли (рід *Gardnerella*). Типовим представником роду є *Gardnerella vaginalis* – збудник бактеріального вагінозу, антропонозної інфекції, для якої характерна поява виділень із неприємним “рибним” запахом при мінімальній загальній реакції з боку слизових оболонок вагіни. *G. vaginalis* – дрібні, нерухомі, плеоморфні бактерії розміром 0,5–1,5×2,5 мкм. Спор та капсул не утворюють. Грамваріабельні, але частіше грамнегативні.

Факультативні анаероби, але окремі види належать до облігатних анаеробів. Культивування краще проводити при збільшеній концентрації CO_2 в анаеробних умовах. Середовище для культивування – КДС-1 (казеїн, дріжджі, сироватка) або вагіналіс-агар. Оптимальна температура – 35–37 °C, рН 4.5–4.0. На середовищах утворюють круглі, гладенькі колонії з рівним краєм, діаметром 0.5 мм.

Хемоорганотрофи. Головним продуктом бродіння є оцтова кислота, окремі штами продукують молочну, янтарну та мурашину кислоти. Гідролізують гіпурат і крохмаль. Відомо 7 серотипів. У РІФ виявлено спільні антигени з *Candida albicans*. Відомості щодо факторів патогенності мало досліджені. Деякі штами гарднерел здатні продукувати сіалідазу (нейрамінідазу), активну по відношенню до глобулярних глікопротеїдів слизової вагіни.

Джерелом інфекції є хворі, шлях передачі – статевий. Вважають, що бактеріальний вагіноз має ендогенне походження і часто спостерігається при порушенні мікробіоценозів вагіни.

Бактеріальний вагіноз розглядають як інфекційний синдром, для якого характерне різке зменшення або відсутність лактофлори з її заміною на полімікробні асоціації гарднерел та облігатних анаеробів, кількість яких сягає 10^9 – 10^{11} КУО/мл вагінальних виділень. Розвиткові вагінального дисбіозу сприяють фізіологічні та гормональні зміни (менопауза, вагітність), використання антибактеріальних препаратів, гормонотерапія тощо.

Матеріалом для мікробіологічної діагностики є виділення із цервікального каналу та зі стінок вагіни. Використовують бактеріоскопічний та бактеріологічний методи. Найбільш поширеним є бактеріоскопічне дослідження мазків, пофарбованих за методом Грама. Діагностичні критерії – наявність “ключових клітин” (клітини вагінального епітелію, вкриті великою кількістю грамваріабельних бактерій), невелика кількість лейкоцитів, зменшення кількості лактобацил (паличок Дедерляйна) або повна їх відсутність. Бактеріологічне дослідження проводять рідко.

Лікування повинне бути комплексним – етіотропним, патогенетичним і симптоматичним. Для антибактеріальної терапії застосовують препарати нітроїмідазолів (метронідазол, тинідазол), кліндаміцин та інші.

19.11.

СПІРОХЕТИ ТА ІНШІ СПІРАЛЕПОДІБНІ І ЗІГНУТІ МІКРООРГАНІЗМИ

Спірохети належать до типу Spirochetes, порядок Spirochaetales. Спірохети, патогенні для людини, об'єднані у 2 родини Spirochaetaceae і Leptospiraceae. До першої родини входять роди Treponema і Borrelia, до другої – рід Leptospira.

Спірохети, патогенні для людини, представлені у таблиці 19.18.

Спірохети, згідно зі своєю назвою (грец. *speira* – завиток, *chaite* – волосся), мають вигляд тонких, довгих, звивистих мікроорганізмів. Вони складають-

Таблиця 19.18. Представники родини Spirochetaceae

Рід	Вид	Підвид	Захворювання
<i>Treponema</i>	<i>Pallidum</i> <i>pallidum</i> <i>carateum</i> <i>vincentii</i>	<i>pallidum</i> <i>pertenue</i>	Сифіліс Фрамбезія Пінта Ангіна Венсана – Плаута
<i>Borrelia</i>	<i>recurrentis</i> <i>caucasica</i> , <i>duttoni</i> , <i>persica</i> та ін		Епідемічний (вошивий) поворотний тиф Ендемічний (кліщовий) поворотний тиф
	<i>burgdorferi</i> , <i>garini</i> , <i>afzelii</i>		Хвороба Лайма
<i>Leptospira</i>	<i>interrogans</i>		Лептоспіроз

ся із зовнішньої клітинної стінки, яка оточує протоплазматичний циліндр разом із цитоплазматичною та аксіальною ниткою (аксистилю) (рис. 19.83). Аксіальна нитка знаходиться під клітинною стінкою і неможливо закручується навколо протоплазматичного циліндра спірохети, створюючи первинні завитки. Аксіальна нитка складається з периплазматичних фібрил, або ендоджгутиків (аналог джгутиків), за хімічним складом – це скорочувальний білок флагелін. Фібрили кріпляться до кінців клітин спірохет і направлені назустріч одна одній, інший кінець фібрил вільний. Фібрили обумовлюють рух спірохет – обертальний, згинальний та поступальний. Деякі спірохети погано сприймають барвники; як правило, їх фарбують за Романовським – Гімзою, або срібленням.



Рис. 19.83. Схема будови спірохет

Спірохети – хемоорганотрофи, за типом дихання вони можуть бути аеробами, мікроаерофілами, факультативними чи облігатними анаеробами. Для культивування потребують наявності у поживному середовищі сироватки, тканинних екстрактів; рос-

туть повільно. Деякі спірохети за несприятливих умов здатні утворювати цисти.

Спірохети істотно відрізняються за морфологічними та фізіологічними ознаками від інших звивистих форм мікроорганізмів. Існує гіпотеза про їх проміжне еволюційне положення між найпростішими і бактеріями.

Захворювання, спричинені спірохетами, характеризуються циклічністю, хронічним перебігом, здатністю до генералізації процесу, ураженням різних систем і органів; супроводжуються імунопатологічними реакціями (РГУТ – гіперчутливість уповільненого типу).

19.11.1. ТРЕПОНЕМИ

Трепонем, що вільно живуть у зовнішньому середовищі, немає. Як представники нормальної мікрофлори вони знаходяться у ротовій порожнині, шлунково-кишковому та уrogenітальному тракті людей і тварин.

У ротовій порожнині людини знаходять *T. denticola*, *T. macrodenticum*, *T. orale*, *T. vincentii*.

T. vincentii в асоціації з фузобактеріями бере участь у розвитку фузоспірохетозу – некротичної ангіни Венсана – Плаута. На фоні зниження резистентності організму може розвинути некротичний процес тканин ротової порожнини – нома.

19.11.1.1. *Treponema pallidum*, підвид *pallidum* – збудник сифілісу

Збудник сифілісу. Відкритий у 1905 році Ф. Шаудіном і Е. Гофманом.

Морфологія. Має 8–12 завитків. Погано сприймає анілінові фарби, грамнегативна. За Романовським – Гімзою фарбується у блідо-рожевий колір. Можна застосувати метод сріблення, фарбування за Бурі (рис. 19.84), а також фазово-контрастну та темнопільну мікроскопію.

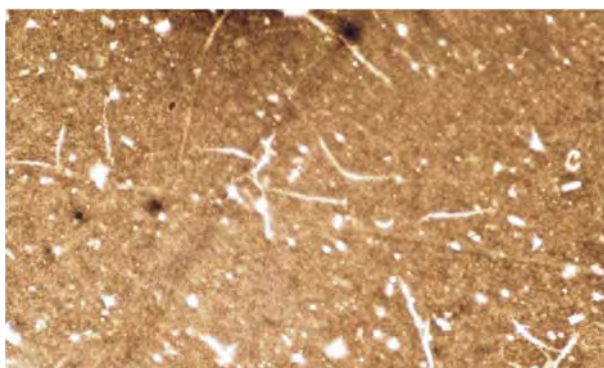


Рис. 19.84. Трепонеми при фарбуванні за Бурі

Культуральні властивості. Мікроаерофіли. Вірулентні штами на штучних поживних середовищах не ростуть. Невірулентні штами інколи вдавалося виростити на спеціальних середовищах, які містять мозкову та ниркову тканини, в анаеробних умовах, при температурі 35 °С. Однак існує думка, що ці культуральні штами є сапрофітними спірохетами, близькими до збудника сифілісу. Для накопичення трепонем заражають кроля у тестикули – культивування призводить до втрати вірулентності та змін антигенних властивостей.

Має складну антигенну будову: специфічний термолабільний білковий антиген і неспецифічний ліпоїдний антиген, ідентичний кардіоліпіну бичачого серця.

Фактори патогенності. Адгезини, ліпопротеїни, які відповідають за розвиток імунопатологічних процесів.

Стійкість до факторів зовнішнього середовища. Незначна. Нагрівання, сонячні промені, висихання, дезінфеканти швидко руйнують збудника. У крові людини при 3 °С гине протягом 5 днів. За несприятливих умов в організмі людини утворюються цисти та L-форми.

Патогенез. Сифіліс є антропонозною інфекцією. В експериментальних умовах можливе зараження мавп. Культивується у тестикулах кроля. Сифіліс – венерична хвороба. Основний механізм передачі

інфекції – статевий. Рідше зараження відбувається контактно-побутовим і трансплацентарним шляхами. Можливе інфікування при переливанні крові від хворих осіб.

Сифіліс перебігає циклічно, між окремими стадіями хвороби існують періоди латентного (прихованого) сифілісу без жодних клінічних маніфестацій. Інкубаційний період складає 3–4 тижні. Первинний сифіліс характеризується появою твердого шанкра на місці вхідних воріт (виразка з твердими краями), а також збільшенням регіонарних лімфатичних вузлів.

Вторинний період сифілісу проявляється папульозною, везикулярною або пустульозною висипкою на шкірі і слизових оболонках, а також ураженням різних внутрішніх органів.

Третинний сифіліс може тривати десятиріччями і характеризується утворенням сифілітичних гранулом (гум). Гуми мають схильність до розпаду з деструкцією тканин. Вони є результатом імунопатологічного процесу. Клінічні прояви третинного сифілісу залежать від локалізації гум. Без лікування настає четвертинний період – спинна сухотка. Внаслідок ураження ЦНС розвивається прогресуючий параліч. Природжений сифіліс на пізніх стадіях проявляється тріадою Гетчинсона: паренхіматозний кератит, “бочкоподібні” зуби та глухота. Нерідко виникають зміни гомілкових кісток (“шаблеподібні” гомілки).

Імунітет. Захисного імунітету немає. Антитіла є лише відзеркаленням інфекційного процесу. Неспецифічні антитіла формуються на ліпоїдний антиген збудника, специфічні антитіла на білковий антиген з’являються пізніше. Під час сифілітичного процесу формується гіперчутливість уповільненого типу (РГУТ).

Мікробіологічна діагностика. Здійснюється мікроскопічними, серологічними та генетичними методами (ПЛР). При мікроскопії використовують нативний чи фіксований препарати. Препарати фарбують за методами Романовського – Гімзи, Бурі, імпрегнують сріблом, досліджують під фазовим контрастом, у темному полі.

Серологічна діагностика здійснюється шляхом постановки реакцій Вассермана (РЗК), в якій використовують неспецифічний кардіоліпіновий або специфічний трепонемний антигени, осадкових реакцій (Кана і Закса – Вітебського); реакції іммобілізації блідих трепонем (РІБТ), РІФ, ІФА. При постановці РІБТ використовують трепонеми, вирощені в яєчках кроля. Це високоспецифічні реакції, які належать до підтверджуючих лабораторних тестів.

Можна використовувати також генетичний метод діагностики – ПЛР.

Лікування. Використовують антибіотики пеніцилінового ряду і вісмутовмісні препарати. Специфічна профілактика не проводиться.

19.11.1.2. Збудники тропічних трепонематозів

Існує група тропічних трепонематозів, які викликаються збудниками, близькими за властивостями до *T. pallidum*. При зараженні реалізується переважно несексуальний шлях передачі.

До тропічних трепонематозів відносять ендемічний сифіліс беджель (збудник *T. pallidum* підвид *endemicum*). Передається контактно-побутовим шляхом. Проявляється висипкою на шкірі та слизових, пізніше з'являються гранульоматозні розростання, що нагадують гуми при сифілісі.

Фрамбезія викликається *T. pallidum* підвид *pertenue*. Проявляється у вигляді спалахів сімейного характеру. На місці зараження виникає болюча виразка, далі відбувається генералізація процесу.

Пінта (плямиста хвороба) проявляється появою на шкірі везикул і плям, далі настає генералізація процесу. Передається побутовим шляхом або через комах. Викликається *T. carateum*.

Діагностика і лікування тропічних трепонематозів такі як при сифілісі.

19.11.2. БОРЕЛІЇ

Рід борелій нараховує понад 20 видів. Борелії спричиняють як антропонозні (епідемічний поворотний тиф), так і (головним чином) зоонозні захворювання із трансмісивним механізмом передачі. Морфологічно представлені спіралеподібними мікроорганізмами, які мають невелику кількість завитків (3–8). Борелії добре фарбуються аніліновими фарбами і за методом Романовського – Гімзи, тому що мають велику кількість нуклеопротейдів (рис. 19.85).

Особливість геному борелій полягає в тому, що поряд з лінійною хромосомою є багато плазмід. Борелії важко культивувати. Вони капнофіли – потребують 5–10 % CO₂, а також складних поживних середовищ, які містять сироватку, асцит, тканинні екстракти. Можуть розвиватись у жовтковому мішку курячих ембріонів. Борелії мало стійкі у зовнішньому середовищі, але зберігаються при низьких температурах і заморожуванні.

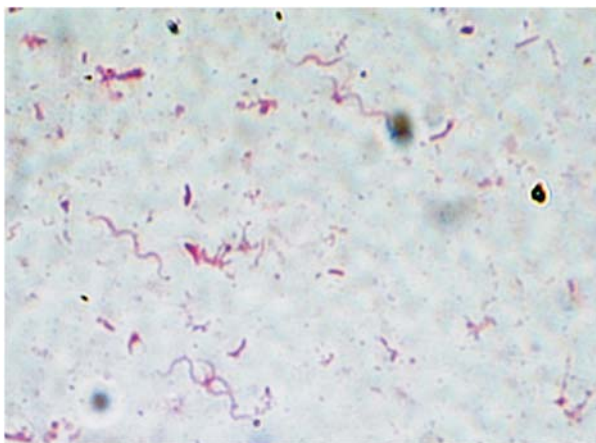


Рис. 19.85. Морфологія борелій

19.11.2.1. *Borrelia recurrentis* – збудник епідемічного поворотного тифу

Збудника відкрив у 1868 році С. Обермайєр. Г. М. Мінх та І. І. Мечніков дослідом самозараження довели інфекційність крові хворих на поворотний тиф.

Епідемічний поворотний тиф є антропонозним захворюванням із трансмісивним механізмом передачі. Переносником борелій є одежні та головні воші, які стають заразними з 6-го до 28-го дня після кровосмоктання у хворих на поворотний тиф людей.

Патогенез. Людина заражається при втиранні гемолімфи роздавлених інфікованих вошей в ранку від укусу і при розчухуванні укусу. Інкубаційний період триває 7–8 днів. В організмі людини борелії потрапляють у клітини лімфоїдно-макрофагальної системи, де розмножуються і у великій кількості потрапляють у кров. Бореліємія проявляється високою температурою – до 39–40 °С, ознобом, головним болем. Такі напади повторюються декілька разів (3–20). Періоди ремісії пояснюються тим, що борелії гинуть під впливом антитіл, але нові антигенні варіанти спричиняють рецидив захворювань.

Імунітет. Гуморальний, нетривалий.

Діагностика. Здійснюється бактеріоскопічним методом – збудник виявляється у препараті з товстої краплі крові, зафарбованому за Романовським – Гімзою, чи іншими методами (рис. 19.86). Як допоміжний використовують серологічний метод – постановку РЗК.

Для диференціації епідемічного та ендемічного поворотного тифу проводять біологічну пробу на мишах і щурах.

Лікування. Використовують антибіотики широкого спектра дії.

Специфічна профілактика. Не застосовується.

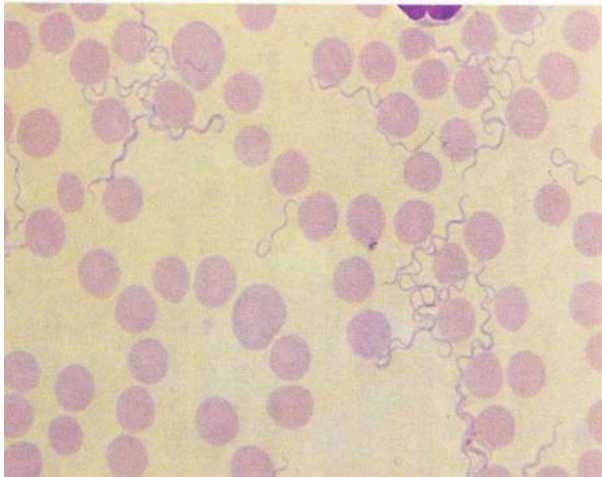


Рис. 19.86. Борелії у мазку крові хворого.

19.11.2.2. *Borrelia duttoni*, *persica* та ін. – збудники ендемічного поворотного тифу

Синонім – кліщовий поворотний тиф. Це зоонозне природновогнищеве захворювання, яке спорадично реєструється у певних географічних зонах.

Збудниками ендемічного поворотного тифу є понад 20 видів борелій, серед них найчастіше зустрічаються *B. duttoni* і *B. persica*.

Резервуаром у природі є гризуни, а також аргасові кліщі, у яких рикетсії передаються трансоваріально. Переносником ендемічного поворотного тифу є кліщі роду Алекторобіус. Збудників епідемічного та ендемічного поворотних тифів диференціюють за допомогою біологічної проби. Морські свинки легко заражаються збудниками кліщового поворотного тифу, а білі миші і щурі – *B. recurrentis*.

19.11.2.3. *Borrelia burgdorferi*, *B. garini*, *B. afzelii* – збудники хвороби Лайма

У 1975 році захворювання було описане в містечку Лайма, штат Коннектикут, США, при дослідженні

дітей, хворих на артрит. Подібне захворювання вперше було описано в 1909 році Афзеліусом. У 1982 році з іксодового кліща Бургдорфером було виділено збудник, який далі був названий *B. burgdorferi*. Крім цього основного збудника, кліщовий бореліоз на Євро-Азіатському континенті викликають *B. garini*, *B. afzelii*, які розрізняються між собою за антигенною будовою. Вогнища хвороби Лайма описані в різних країнах світу, зареєстровані також в Західній Україні. (І. А. Виноград).

B. burgdorferi за біологічними властивостями є типовою борелією. Антигенно варіабельна, підрозділяється на 7 сероварів. Білки зовнішньої стінки є протективними антигенами. Один із антигенів бере участь у розвитку імунопатологічних реакцій, що проявляються артритом.

Резервуаром збудника є дрібні гризуни, олені, лосі. Людина заражається від укусу кліща роду *Ixodes* або інших кліщів із трансоваріальною передачею збудника (рис. 19.87).

Патогенез захворювання. Хвороба Лайма – хронічна інфекція з ураженням шкіри, серцевої і нервової систем, суглобів, що супроводжується розвитком аутоімунних та імунопатологічних процесів.

Розрізняють три стадії хвороби:

1. Ураження шкіри (мігруюча еритема).
2. Розвиток доброякісних уражень серця і ЦНС.
3. Розвиток артриту великих суглобів через 6 тижнів після початку захворювання.

Імунітет. Гуморальний, видоспецифічний.

Мікробіологічна діагностика. Здійснюється бактеріоскопічним і серологічним методами, у ПЛР. Збудники хвороби Лайма при виділенні з кліщів добре ростуть на поживних середовищах. З матеріалів від хворих ізолювати збудника вдається рідко.

Специфічна профілактика. Не розроблена.

Лікування. Здійснюють антибіотиками (фторхінолони, тетрацикліни).

19.11.3. ЛЕПТОСПІРИ

Рід *Leptospira* має понад 200 сероварів, які об'єднані у 25 серогруп. За морфологією це тонкі спірохети, у яких один чи обидва кінці можуть бути зігнутими. Погано фарбуються за Грамом і Романовським – Гімзою, але добре виявляються срібленням і при темнопільній мікроскопії (рис. 19.88).

За культуральними та біохімічними властивостями аероби, каталазо- і оксидазопозитивні. Куль-

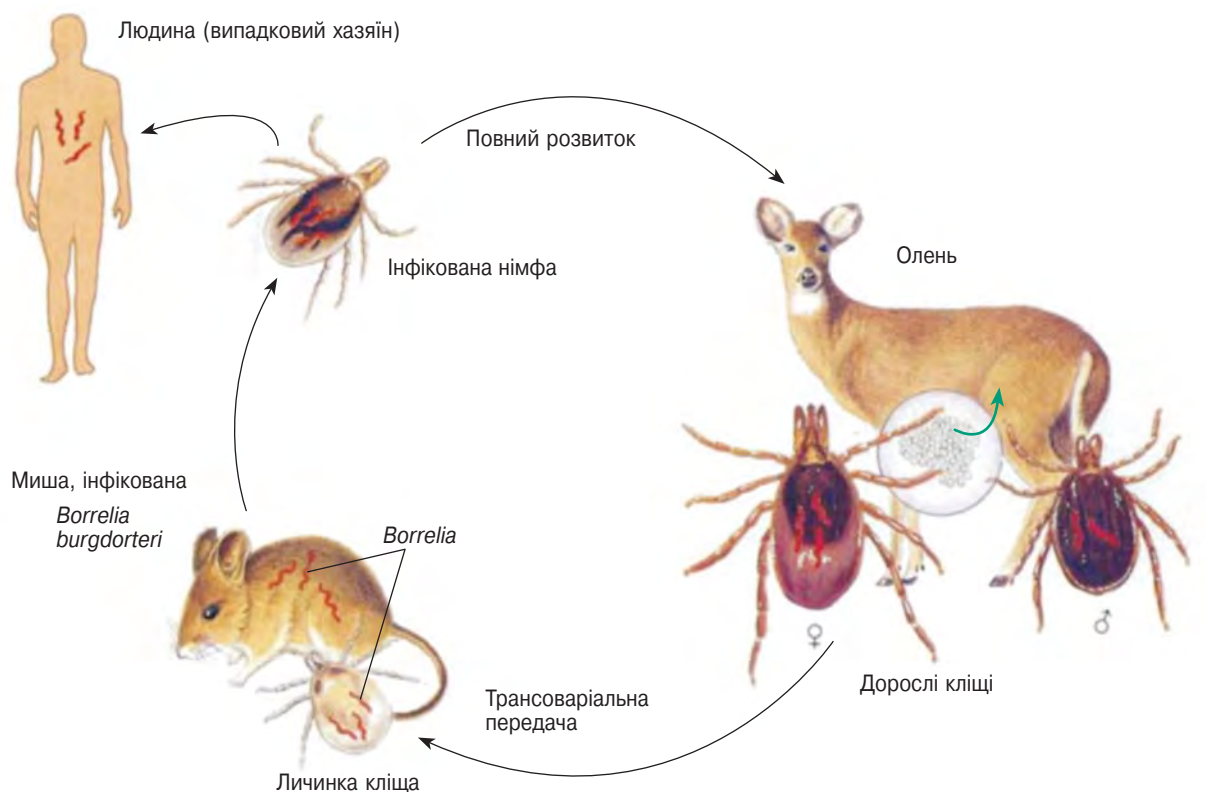


Рис. 19.87. Хвороба Лайма.



Рис. 19.88. Морфологія лептоспир

тивуються на поживних середовищах із сироваткою чи сироватковим альбуміном при температурі 28–30 °С. На рідких поживних середовищах при рості лептоспир відсутнє скаламутнення; ростуть повільно.

Лептоспіри мають складну антигенну будову. Мають білковий антиген, спільний для всього роду, який виявляється в РЗК. Ліпополісахаридний антиген за допомогою реакції аглютинації дозволяє диференціювати серовари.

Лептоспіри гинуть при висиханні, нагріванні, дії дезінфікуючих речовин. У водоймах можуть зберігатись протягом 1 місяця, у вологих і лужних ґрунтах – до 280 днів, на харчових продуктах 1–2 доби. Лептоспіри дуже поширені у природі. Природними хазяями є хатні миші, полівки, ондатри. Чутливими є велика рогата худоба, свині, собаки, кози.

19.11.3.1. *Leptospira interrogans* – основний збудник лептоспірозу людини

Морфологія. Відповідає загальній морфології роду.

Фактори патогенності. Гемолізینی, ліпаза, плазмокоагулаза, фібринолізин, цитотоксини.

Патогенез. У диких тварин, що є резервуаром лептоспірозу, інфекція перебігає хронічно без клінічних проявів. При цьому збудник виділяється із

сечею, забруднюючи воду та ґрунт. Головними шляхами передачі є водний, аліментарний, контактний. Мікроб, який потрапив в організм людини через слизові оболонки чи пошкоджену шкіру, потрапляє в кров. Із кров'ю лептоспіри розносяться по організму, проникають у печінку, нирки, де розмножуються, після чого знову потрапляють у кров. Лептоспіри уражують капіляри печінки, нирок, ЦНС. Виникає генералізований капіляротоксикоз, з'являються геморагії.

Хвороба перебігає гостро, з інтоксикацією, жовтяницею, розвитком ниркової недостатності, з високою летальністю (до 40 %).

Імунітет. Напружений, гуморальний, типоспецифічний імунітет.

Мікробіологічна діагностика. Здійснюється мікроскопічним, бактеріологічним і серологічним методами (реакція аглютинації, РЗК). Можлива постановка біопроби на кроликах-сисунцях. Використовують ПЛР.

Лікування. Використовують антибіотики (пеніциліни, тетрацикліни). Також застосовують гетерологічний лептоспірозний імуноглобулін.

Специфічна профілактика. Розроблена вакцина, інактивована нагріванням. Вона містить антигени представників 4-х головних серогруп лептоспір. Вакцинацію проводять за епідемічними показаннями.

19.11.4. КАМПІЛОБАКТЕРІЇ

До роду *Campylobacter* належить більше 10 видів бактерій, які можна охарактеризувати як умовно-патогенні та патогенні для тварин і людини. Кампілобактерії характеризується чіткими морфологічними, культуральними та біохімічними особливостями. Основні види, що мають значення у патології людини, – *C. jejuni*, *C. coli*, *C. fetus* – виявляються у кишковому каналі. У ротовій порожнині та дихальних шляхах виявляють *C. concisus* та *C. sputorum*.

Морфологія. Кампілобактерії – грамнегативні напівскручені палички, форма клітин нагадує букву S або “крила чайки” (рис. 19.89). Рухомі монотрихи, хоча можуть виявлятися 2 джгутики по полюсах клітини. Поліморфізм клітин проявляється щодо розмірів – від 0,5 до 5–8 мкм, а також утворенням кокоподібних форм при тривалому (більше 48 год.) культивуванні.

Культуральні властивості. Вимогливі до середовищ та умов культивування. Ростуть на спеці-

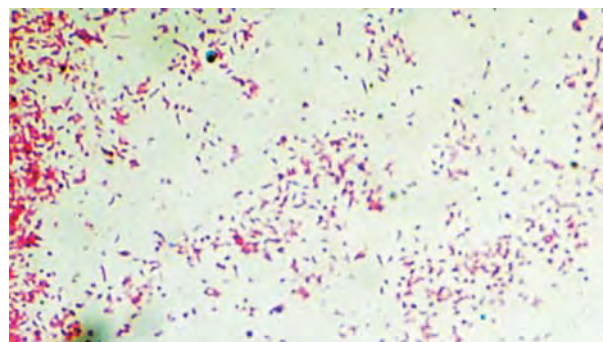


Рис. 19.89. Кампілобактери. Фарбування за Грамом

альних кров'яних середовищах, що містять гемін, білкові гідролізати, амінокислоти. Культивуються як капнічні мікроорганізми в атмосфері з 10 % CO₂. Для створення оптимального складу атмосфери культивування застосовують спеціальні хімічні пакети. Окремі види кампілобактерій відрізняються щодо оптимальної температури культивування. Для *C. jejuni* температурний оптимум – 42°.

Біохімічні властивості. Тип живлення – хемоорганотрофний, як джерело енергії використовують амінокислоти та органічні кислоти. Вуглеводів не розкладають. Оксидазо- і каталазопозитивні, відновлюють нітрати.

Антигенна структура. Поверхневі O-антигени – ліполісахариди та кислоторозчинні білки. За цими антигенами виявлені окремі сероваріанти кампілобактерій. Джгутиковий білковий антиген спільний для різних варіантів бактерій.

Фактори патогенності. Бактерії долають слизовий бар'єр кишкового каналу завдяки активній рухливості. Здатність прикріплюватися до епітелію слизової зумовлена специфічними поверхневими адгезинами. Кампілобактерії мають інвазивні властивості, здатні проникати як у міжклітинні проміжки, так і всередину клітин. Токсигенні властивості зумовлені ентеротоксином, що за механізмом дії подібний до ентеротоксинів патогенних ешерихій та холерного вібріона (накопичення цАМФ). При руйнуванні клітин звільняється ліполісахаридний ендотоксин.

Епідеміологія та патогенез. Кампілобактеріоз – зоонозна інфекція, у тварин викликає ураження кишкового каналу та сечостатевого органів. Як джерело інфікування людини найбільше значення мають домашні птахи і тварини, зокрема кури. Найважливішим фактором передачі є харчові продукти, насамперед – м'ясо курей. Кампілобактерії

довго зберігаються у харчових продуктах, при зниженій температурі – кілька тижнів. Проте високі температури для них згубні, вони швидко гинуть при нагріванні вище 50 °С. Інкубаційний період при кишковій формі кампілобактеріозу триває кілька днів. Відомі різні клінічні форми кампілобактеріозу. Кишкові інфекції (до 10–15 % усіх діарей) перебігають як коліти та ентероколіти або гастроентерити, спричинені штамми-продуцентами ентеротоксину. Після гострої кишкової інфекції можливий розвиток реактивного поліартриту з ураженням великих і дрібних суглобів. Позакишкові ураження (сепсис, менінгіт, енцефаліт) спостерігаються у новонароджених та осіб з імундепресією. У ротовій порожнині викликають ураження пародонту.

Мікробіологічна діагностика. Мікроскопічний метод. Для діагностики кишкової форми кампілобактеріозу можна застосувати метод прямої мікроскопії (фарбування мазків за Грамом або карболовим фуксином). Вміст кампілобактерій у випорожненнях сягає 10^7 /мл, їх можна ідентифікувати в мазках за характерною морфологією клітин. Чутливішим та достовірнішим є імунолюмінесцентне дослідження.

Чисті культури виділяють із застосуванням селективних середовищ, ідентифікація виділених культур проводиться на основі морфотинкторіальних та біохімічних характеристик. Для диференціації окремих видів застосовують експрес-тест з гіпуратом (позитивний у *C. jejuni*), визначають чутливість до налідиксової кислоти (чутлива *C. jejuni*).

Специфічні антитіла виявляються у невисоких титрах, для визначення використовують РЗК та РНГА.

Лікування. Антибактеріальні препарати призначають при важких формах кампілобактеріозів, при позакишкових ураженнях кампілобактеріями. Застосовують макроліди, аміноглікозиди, тетрацикліни. До пеніцилінів, цефалоспоринів та сульфаніламідів кампілобактерії резистентні.

Профілактика. Специфічна профілактика не розроблена. Загальні профілактичні заходи потребують захисту харчових продуктів, особливо м'яса, від контамінації кампілобактеріями; а також ведення ветеринарного і санітарно-бактеріологічного контролю.

19.11.5. ГЕЛІКОБАКТЕРИ

Гелікобактери відокремлені від кампілобактерів. Складають окремий рід, до якого входить понад 20 видів, що уражують різних тварин і людину.

Типовий вид – *Helicobacter pylori*, патогенний для людини. Встановлення його значення у патології шлунка і дванадцятипалої кишки (Маршал та Уоррен, 1982) належить до найвизначніших досягнень бактеріології кінця XX століття, яке відзначено Нобелівською премією.

Морфологія. *H. pylori* має характерну морфологію – напівзигнуті, дугоподібні грамнегативні палички. Як у нативному матеріалі, так і в культурах виявляється поліморфізм – від паличкоподібних до кокоподібних форм. Утворення кокоподібних форм при культивуванні понад 48 год. вважають диференціальною ознакою цих бактерій (рис. 19.90).

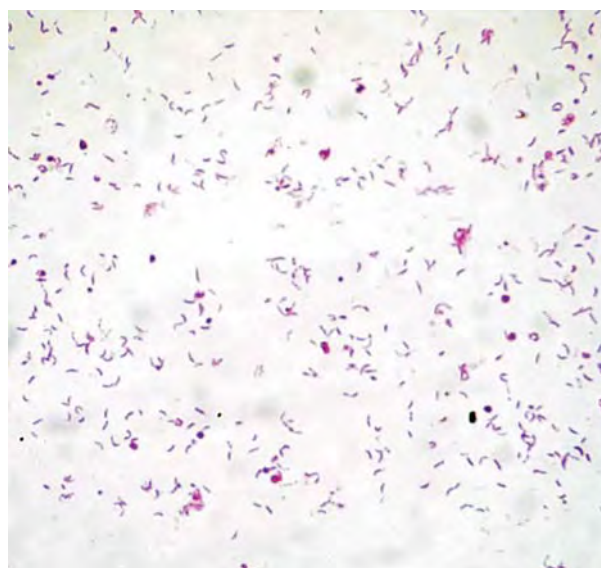


Рис. 19.90. *Helicobacter pylori*. Фарбування за Грамом

Культуральні властивості. До середовищ вимогливі, культивуються на спеціальних середовищах із гемолізованою кров'ю барана з додаванням антибіотика (ванкоміцин) у мікроаерофільних умовах. Оптимальний газовий склад атмосфери культивування повинен вміщати не більше 5 % кисню, 5 % CO₂ та 85–90 % азоту. Температурний оптимум – близько 37 °С. На відміну від кампілобактерій, не ростуть при 42 °С. Колонії дрібні (до 1 мм), прозорі, блискучі, утворюються на другий-третій день культивування. На рідкому середовищі утворюють голубувату плівку, середовище залишається прозорим.

Біохімічні властивості. Ознакою *H. pylori* є виражена уреазна активність, тобто здатність

розкладати сечовину з утворенням аміаку та CO_2 . За уреазною активністю *H. pylori* у кілька разів переважає інші види бактерій. Фермент уреаза міститься у стінці бактеріальної клітини. Субстрат для цього ферменту (сечовина) продукується клітинами шлунка і міститься у слизі. Аміак нейтралізує кислотність шлункового соку, а це забезпечує можливість існування *H. pylori* в шлунку. Оптимальні умови для розвитку бактерій створюються у криптах слизової шлунка.

До інших біохімічних ознак *H. pylori* належать фосфатазна і пептидазна активність, утворення H_2S .

Геном і фактори патогенності. Геном *H. pylori* містить близько 1600 генів. Патогенні властивості пов'язані з генами *babA*, *sagA*, *vacA*, *iceA*. Ген *babA* зумовлює адгезію бактерій на клітинах слизової шлунка. Продуктами гена *sagA* є білки, які забезпечують проникнення ефекторних молекул збудника в епітеліоцити слизової шлунка, внаслідок чого змінюється метаболізм останніх, зокрема розвивається експресія протоонкогенів (канцерогенна дія). Ген *vacA* кодує синтез цитотоксинів. Механізм дії цитотоксинів полягає у збільшенні аніонної проникності ліпідних мембран клітин шлунка. Штами бактерій з геном *iceA1* зумовлюють інфільтрацію слизової шлунка поліморфноядерними нейтрофілами; цей ген вважається маркером виразкової хвороби шлунка. Відомі різні алелі генів вірулентності *H. pylori*, через що окремі штами значно розрізняються за ступенем вірулентності.

Епідеміологія. Гелікобактерна інфекція поширена по всій земній кулі. У регіонах з недостатнім санітарно-гігієнічним станом інфікованість населення сягає 100 %, але й у розвинутих країнах антитіла виявляються майже у 50 % дорослого населення. В Україні, за даними серологічної розвідки, інфікованість сягає 60–80 %. Гелікобактерна інфекція є антропонозом, шляхи передачі – аліментарний, контактний-побутовий.

Патогенез. Як показали експерименти за участю добровольців, інкубаційний період – близько 7 днів. Завдяки активній рухливості бактерії проникають через шар слизу і прикріплюються до епітеліальних клітин. Захворювання проявляється нудотою, блюванням, кишковими розладами. Такий симптомокомплекс виявляється у дітей та підлітків при первинному інфікуванні.

В основному гелікобактерна інфекція носить хронічний характер. Основні клінічні синдроми – виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, хронічний атрофічний гастрит. Розвитку виразкової

хвороби сприяє підвищена кислотність шлункового соку. У патогенезі хвороби має значення адгезія бактерій на клітинах шлунка, продукція цитотоксинів та аміаку. Виявлено корелятивний зв'язок між гелікобактерною інфекцією та злоякісними пухлинами шлунка – лімфомою та аденокарциномою.

Імунітет. Антитіла, очевидно, не мають істотного значення, оскільки навіть за умови секреції клітинами слизової *slgA* вони б інактивувались у кислому середовищі. Роль клітинних механізмів захисту вивчена недостатньо.

Мікробіологічна діагностика. Для мікроскопічного дослідження забирають біоптат слизової шлунка при ендоскопічному обстеженні. Як правило, дослідження починають з виявлення уреазної активності. У подальшому готують мазки-відбитки або гістологічні зрізи. Препарати фарбують кількома методами – за Грамом, Романовським – Гімзою, фуксином, імпрегнацією сріблом. Мікроскопічне дослідження дає можливість виявити збудника у більшості випадків. Для виділення чистої культури біоптат гомогенізують і засівають на спеціальні середовища. Колонії з'являються через 2–3 доби, ідентифікація проводиться за характерною морфологією та уреазною активністю. Цитотоксичну активність культур виявляють на культурі клітин ентероцитів. Розроблено методи виявлення генів вірулентності (ПЛР). Антигени *H. pylori* можна виявити у фекаліях на основі ІФА.

До неінвазивних методів діагностики належить дихальний тест із сечовиною, міченою радіоактивним C^{13} . Пацієнту дають визначену дозу препарату, під дією уреаз *H. pylori* утворюється C^{13}O_2 , який виявляють у видихуваному повітрі спеціальними лічильниками.

Серологічні методи є допоміжними, оскільки антитіла виявляють у більшості дорослих. Діагностичне значення має виявлення специфічних IgM методами ІФА.

Лікування. Для лікування застосовують антибіотики (ампіцилін, кларитроміцин, фторхінолони) у поєднанні з препаратами, що знижують кислотність шлункового соку. Застосовують також метронідазол та нітрофурані.

Специфічна профілактика. Не розроблена, загальні профілактичні заходи – як при кишкових інфекціях.

19.11.6. СПІРИЛИ

Спірили за структурно-морфологічними ознаками принципово не відрізняються від бактерій. Віль-

ноживучі форми широко розповсюджені у природі. Входять до складу нормобіоценозів людини і тварин. Грамнегативні звивисті форми складають окремий рід *Spirillum*.

19.11.6.1. *Spirillum minus*

У роді *Spirillum* це єдиний патогенний для людини вид. Збудник виглядає як відносно коротка товста спіраль з 2–3 звивинами (рис. 19.91). Рухлива, амфітрих (на обох кінцях має один або кілька джгутиків). За Грамом забарвлюється негативно.

У природі резервуаром є пацюки, збудник знаходиться в їхній ротовій порожнині. При укусі пацюком людини збудник потрапляє у кров, і розвивається хвороба “пацючого укусу”, або, як її називають в Японії, содоку. Хвороба на першій стадії характеризується місцевим ураженням, далі розвиваються регіонарний лімфаденіт, висипка і гарячка. Перебіг гарячки хвилеподібний (за типом поворотного тифу). При відсутності лікування летальність може складати до 10 %, в основному через ураження серця, печінки та мозкових оболонок. Збудник вирізняється своєю нездатністю



Рис. 19.91. Морфологія *Spirillum minus*

ферментувати вуглеводи. Культивування *S. minus* на даний момент не розроблене. Діагностика захворювання здійснюється шляхом взяття виділень із рани, біоптатів регіонарних лімфовузлів та крові на висоті лихоманки. Збудника виявляють у мазках шляхом темнопільної, фазово-контрастної мікроскопії, фарбування за Романовським – Гімзою чи імпрегнації сріблом за Морозовим. Можливе проведення біологічної проби на гризунах.

19.12. РИКЕТСІЇ

Традиційно до рикетсій відносили дрібні поліморфні бактерії, що характеризувались як внутрішньоклітинні паразити тварин, членистоногих і людини. Вивчення генетичних характеристик цих мікроорганізмів показало, що вони значно відрізняються між собою і мають спільні ознаки з іншими таксономічними групами мікроорганізмів.

За сучасною класифікацією представники родини Rickettsiaceae віднесені до класу Alphaproteobacteria (включає три роди: *Rickettsia*, *Orientia*, *Ehrlichia*) та до класу Gammaproteobacteria – рід *Coxiella*.

Основні патогенні для людини види цих мікроорганізмів подані у табл. 19.19.

Дослідження рикетсій і спричинених ними хвороб належить до найдраматичніших сторінок мікробіології.

О. О. Мочутковський та Г. Н. Мінх, працюючи в Одесі, дослідями самозараження довели заразність крові хворих на висипний тиф і значення вошей у передачі цієї хвороби.

Американський дослідник Г. Рікетс загинув, вивчаючи плямисту лихоманку Скелястих гір. Чеський дослідник С. Провачек помер, заразившись при вивченні висипного тифу. На честь цих дослідників бразильський мікробіолог Роха Ліма запропонував назву для всіх представників цієї родини – рикетсії, збудника лихоманки Скелястих гір названо *Rickettsia rickettsii*, а для збудника висипного тифу – *Rickettsia prowazekii*.

Морфологія. Рикетсії – дрібні поліморфні прокаріотичні мікроорганізми, за структурою клітини близькі до грамнегативних бактерій. Відомі такі морфологічні типи рикетсій:

- кокоподібні, овальної форми або гантелеподібні, розміром близько 0,5 мкм, виявляються при інтенсивному розмноженні збудника в клітинах (рис. 19.92);
- паличкоподібні, розміром 0,2–0,5×0,8–2 мкм, містять біполярно розташовані зерна, також

Таблиця 19.19. Патогенні види рикетсій

Види	Захворювання людей	Резервуар	Переносник
<i>Група висипних тифів</i>			
<i>Rickettsia prowazekii</i> <i>Rickettsia typhi</i> (<i>mooseri</i>) <i>Rickettsia felis</i>	Епідемічний висипний тиф, хвороба Бріля Ендемічний висипний тиф Тиф котячих бліх (каліфорнійський)	Людина Щурі, миші Опосуми	Одежна та головна воші Блохи Блохи
<i>Група плямистих лихоманок</i>			
<i>Rickettsia rickettsii</i> <i>Rickettsia conori</i>	Плямиста лихоманка Скелястих гір Марсельська (Середземноморська) лихоманка	Гризун Гризун, собаки Ховрахи, хом'яки, миші	Кліщі Кліщі Кліщі
<i>Rickettsia sibirica</i> <i>Rickettsia australis</i>	Північноазіатський рикетсіоз Квінслендська (австралійська) лихоманка	Гризун Кліщі	Кліщі Кліщі
<i>Rickettsia japonica</i> <i>Rickettsia akari</i> <i>Rickettsia honei</i>	Японська (східна) лихоманка Віспоподібний рикетсіоз Лихоманка острова Фліндерс	Гризун Гризун	Кліщі Кліщі
<i>Orientia</i>			
<i>Orientia tsutsugamushi</i>	Лихоманка цуцугамуші	Мишоподібні гризуни	Кліщі
<i>Ehrlichia</i>			
<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	Моноцитарний ерліхіоз	Олені, собаки, гризуни	Кліщі
<i>Neorickettsia sennetsu</i>	Інфекційний мононуклеарний ерліхіоз	Гельмінти риб	Невідомо
<i>Anaplasma phagocytophilum</i> та <i>Ehrlichia ewingii</i>	Нейтрофільний гранулоцитарний ерліхіоз	Коні, гризуни	Кліщі
<i>Coxiella</i>			
<i>Coxiella burnetii</i>	Коксіельоз Q-гарячка	Дрібні тварини (у природі), рогата худоба	Кліщі (у природі), аерогенна передача

виявляються при інтенсивному розмноженні рикетсій;

- “бацилярні”, довжиною до 3 мкм, містять декілька зерен, виявляються при сповільненому розмноженні;
- ниткоподібні, або “міцелярні”, довжиною до 40 мкм, багатозернисті форми, виявляються при початкових стадіях розмноження та при сповільненому метаболізмі. Спор і капсул не утворюють.

Клітинна стінка тришарова, містить пептидоглікан та ліпополісахарид, який за структурою полісахариду відрізняється в окремих видів рикетсій. На зовнішній поверхні стінки виявлені глобулярні

білкові структури масою від 17 до 190 кДа. Клітини усіх морфологічних типів рикетсій мають поверхневий слизовий або мікрокапсулярний шар. Виявлено фімбрії та пілі, які беруть участь у процесі кон'югації. У цитоплазмі клітин виявляються гранули.

Клітини рикетсії погано сприймають барвники, їх виявляють спеціальними методами контрастного фарбування за Здродовським (яскраво-червоні на голубому фоні), у цитоплазмі інфікованих клітин, пофарбованих за Романовським – Гімзою, мають голубувато-пурпуровий колір (рис. 19.93).

Метаболізм та розмноження. Рикетсії, ерліхії та коксієли – строгі внутрішньоклітинні паразити.

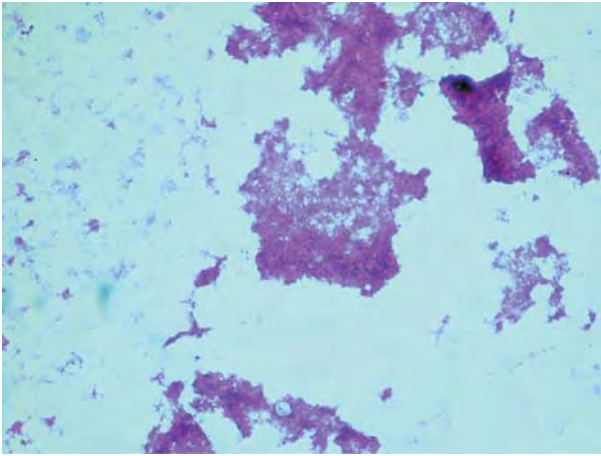


Рис. 19.92. Рикетсії, фарбування за Грамом

У рикетсій енергетичні процеси забезпечуються за рахунок окислення глутамату, α -кетоглутарової, аспарагінової та інших органічних кислот. Частину енергетичних субстратів рикетсії одержують із клітини, проте, на відміну від хламідій, вони не є повністю залежними від енергетичних процесів у клітині. Системи і ферменти макромолекулярних синтезів, на відміну від вірусів, належать клітинам рикетсій.

Відомі два типи розмноження рикетсій – попереочний поділ кокоподібних та паличкоподібних форм і розпадання ниткоподібних форм на кокоподібні.

Стійкість до факторів зовнішнього середовища. Рикетсії відносно стійкі до дії факторів зовнішнього середовища. У висушеному стані у фекаліях вошей зберігаються роками. Досить чутливі до дії дезінфікуючих факторів, ультрафіолетових променів, швидко гинуть при нагріванні вище 56 °С. Підвищеною стійкістю до дії температури та дезінфектантів відрізняються коксієли.

Культивування. Рикетсії, ерлії та коксієли не здатні розмножуватися на безклітинних середовищах. Для культивування рикетсій та коксієл застосовують курячі ембріони (зараження у жовтковий мішок), а також культури клітин із зниженим метаболізмом. Розроблено методи культивування рикетсій у переносниках (вошах). За методом Пшенічнова вошей годували інфікованою рикетсіями донорською кров'ю через епідермальну мембрану із шкіри трупа людини. Відомі також раси вошей людини, здатні жити на кролях, зараження рикетсіями при цьому методі відбувається після внутрішньовенного введення рикетсій кролям.

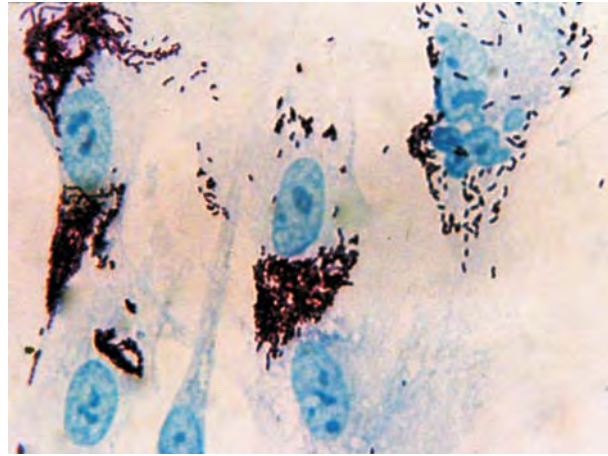


Рис. 19.93. Рикетсії у клітинах (фарбування за Романовським – Гімзою)

Унікальний метод культивування рикетсій розроблено після першої світової війни (метод Вайгля – Мосінга) у м. Львові. В лабораторії підтримується популяція вошей, яких годують на донорах, використовуючи спеціальні пристосування. Заражають вошей через пряму кишку, за допомогою мікропіпетки. Рикетсії розмножуються в епітелії кишечника воші і накопичуються у великих кількостях. Метод мав велике значення, оскільки таким способом одержували біомасу рикетсій для приготування вакцини. Зараз методом Вайгля – Мосінга підтримують еталонні штами рикетсій, готують діагностичні антигенні препарати.

До рикетсій чутливі різні види лабораторних тварин, і для експериментальних цілей рикетсії культивують на мишах, гвінейських свинках, кроликах.

Антигенні властивості. Антигенні властивості рикетсій зумовлені ліпополісахаридами та глікопротеїнами клітинної стінки. Відомі групові антигени, які виявляються у рикетсій, що входять до споріднених груп. Препарати рикетсіозних антигенів застосовують при серодіагностиці рикетсіозів.

Рикетсії групи висипного тифу мають спільні антигени з бактеріями роду *Proteus*, зокрема *Proteus* OX₁₉. Антигени з цих бактерій застосовували для серодіагностики висипного тифу (реакція Вейля – Фелікса). Тому для сероідентифікації рикетсій доцільно застосовувати моноклональні антитіла.

Фактори вірулентності та токсигенність. До факторів вірулентності рикетсій належать фімбрії та пілі, які забезпечують адгезію мікробних клітин. Фосфоліпаза A2 забезпечує проникнення рикетсій у клітини. Загальнотоксична дія рикетсій

зумовлена білковими термолабільними токсинами, зв'язаними з мікробною клітиною, а також з ліпополісахаридом клітинної стінки. Патогенні види рикетсій мають гемолітичні властивості щодо еритроцитів різних видів тварин.

Патогенез. Загальними рисами патогенезу рикетсіозів є внутрішньоклітинний паразитизм збудника. При рикетсіозах спостерігається висока специфічність клітин мішеней, що уражуються окремими видами рикетсій (ендотелій судин, макрофаги, еритроцити).

Після проникнення в клітину рикетсії розмножуються у пухирцях-фагосомах і після кількох циклів поділу виходять з них, руйнуючи клітини. Після виходу рикетсій з первинноінфікованих клітин спостерігається генералізація процесу з ураженням нових клітин-мішеней. Продукти розпаду клітинних мембран, що утворюються під дією фосфоліпаз (арахідонова кислота) трансформуються у біологічно активні сполуки типу простагландинів та лейкотрієнів. Ці сполуки змінюють проникність судин – цим пояснюється розвиток судинних уражень, периваскулітів, поява висипань, характерних для рикетсіозів. Розвиваються також порушення системи коагуляції та мікроциркуляції крові, тобто системні васкуліти.

19.12.1. РИКЕТСІЇ ГРУПИ ВИСИПНОГО ТИФУ

До групи належать *Rickettsia prowazekii*, *Rickettsia typhi* (mooseri), *Rickettsia felis*. Вони характеризуються загальнобіологічними властивостями рикетсій, але відрізняються за еколого-епідеміологічними особливостями.

19.12.1.1. *Rickettsia prowazekii*

Збудник епідемічного висипного тифу та рецидивного висипного тифу (хвороби Бріля). Резервуаром та джерелом інфекції є людська популяція, переносник – одяжна та головна воші.

Висипний тиф у минулі історичні періоди належав до найпоширеніших епідемічних хвороб. Епідемії супроводжували народні лиха – війни, голод, природні катастрофи. У період громадянської війни 1917–1920 років висипним тифом переохворіли десятки мільйонів людей. Нині спалахи висипного тифу виникають в ряді африканських країн і також пов'язані з гуманітарними катастрофами.

Механізм зараження. Воші інфікуються через кров при укусі хворого. Рикетсії розмножуються в епітелії кишкового каналу воші і виділяються з фекаліями. Заражена воша залишається живою протягом кількох днів. Інфікування людини відбувається при втиранні фекалій воші у подряпини на шкірі.

Інкубаційний період триває 7–14 днів. Клінічна картина зумовлена явищами системного васкуліту – гіпертермія, сильний головний біль аж до потьмарення свідомості (*typhus* – туман), міалгії, висипання на шкірі, спочатку на тулубі, пізніше – на кінцівках. Порушується діяльність серцево-судинної системи. Може розвинути синдром генералізованого внутрішньосудинного згортання крові. Смертність без специфічного лікування перевищувала 20 %. Після перенесеної хвороби розвивається стійкий імунітет. Доведено, що у деяких переохворілих організм повністю не звільняється від збудника, тому через тривалий час, навіть через десятки років, може виникнути рецидив висипного тифу – хвороба Бріля. За перебігом та клінічною картиною вона тотожна легкій формі висипного тифу. Хворий із хворобою Бріля є потенційним джерелом інфекції і при наявності вошей може виникнути спалах типового висипного тифу.

Мікробіологічна діагностика. Основний метод діагностики – серологічний. Найчастіше застосовують реакцію зв'язування комплементу з рикетсіозним антигеном. Високоспецифічним є антиген, одержаний з рикетсій, вирощених у кишечнику вошей. Цей антиген використовується також для реакції аглютинації та пасивної гемаглютинації. Позитивними ці реакції стають з другого тижня хвороби. Розроблені методи діагностики на основі непрямой імунолюмінесценції, ІФА.

Для диференціації висипного тифу та хвороби Бріля застосовують реакцію аглютинації з протеем ОХ₁₉. При хворобі Бріля вона негативна.

Лікування. Для лікування висипного тифу застосовують тетрациклінові антибіотики (доксидоклін, міноциклін) хлорамфенікол та інші антибіотики широкого спектра дії.

Профілактика. До заходів неспецифічної профілактики висипного тифу слід віднести боротьбу з педикульозом. До антипедикульозних препаратів відносять інсектицидні мила. Профілактика педикульозу досягається чітким дотриманням правил особистої гігієни та гігієни одягу. Перспективним напрямком є розробка засобів на основі етанолових екстрактів лікарських рослин. При виявленні педикульозу пацієнту можна призначити одну дозу

препарату бутадіону, який, надходячи в організм вошей із кров'ю, призводить до їх загибелі.

Для вакцинопрофілактики застосовують живу вакцину з авірулентного штама рикетсій Провачека, вирощених на курячому ембріоні. Не втратила свого значення вакцина Вайгля з інактивованих рикетсій, вирощених у кишечнику вошей. Інші типи вакцин (із вошей, заражених через епідермомембрану, з легень інфікованих мишей) мають історичне значення.

19.12.1.2. *Rickettsia typhi* (син.: *mooseri*)

Ця рикетсія є збудником ендемічного, або щурячого висипного тифу. За морфологічними та іншими властивостями близька до рикетсії Провачека, проте в інфікованих клітинах розмножується переважно в ядрі. При внутрішньочеревному зараженні гвінейських свиней у них розвивається специфічний орхіт. Має спільні антигени з протеєм OX₁₉. Резервуаром інфекції є щурі, проте хвороба поширена переважно у тропічних і субтропічних регіонах, особливо у портових містах, і відома під різними назвами: мексиканський, малайський, маньчжурський тиф. Переносниками є тропічні види бліх щурів та кішок. Механізм зараження – як при епідемічному висипному тифі – втирання фекалій бліх у шкіру. Інкубаційний період – від 5 до 15 днів. Клінічні симптоми зумовлені системним васкулітом і проявляються гіпертермією, висипаннями на шкірі, включаючи долоні і підшви. Перебіг хвороби дещо легший, ніж при епідемічному тифі, ураження ЦНС не виражені. Смертність без лікування не перевищує кількох процентів.

Основний метод мікробіологічної діагностики – серологічний. Для диференціації з епідемічним висипним тифом серологічні реакції (РЗК, РНГА, РІФ) ставлять з антигенами обох видів рикетсій.

Для лікування застосовують антибіотики тетрациклінового ряду. Специфічні міри профілактики відсутні. Неспецифічна профілактика передбачає дератизаційні та дезінсекційні заходи.

19.12.1.3. *Rickettsia felis*

Збудник тифоподібної ендемічної хвороби, яка зустрічається на півострові Юкатан (Мексика), Каліфорнія (США). Має спільні молекулярно-генетичні характеристики як з рикетсіями групи висипного тифу, так і зі збудниками плямистих лихоманок. Розмножується у цитоплазмі клітин. Резервуаром

інфекції є опосуми, кішки, собаки, переносники – котятчі блохи *Ctenocephalides*. Клінічна картина подібна до ендемічного висипного тифу. Методи діагностики та лікування – як при інших рикетсіозах. Специфічна профілактика відсутня.

19.12.2. РИКЕТСІЇ ГРУПИ ПЛЯМИСТИХ ЛИХОМАНОК

Представники цієї групи є збудниками захворювань із характерною клінічною картиною (плямисті висипання на шкірі, гіпертермія). Циркуляція збудника в природі відбувається за участю кліщів, у яких виявлено трансоваріальну передачу. Зараження людини настає внаслідок укусу кліща, в окремих випадках можливий аерогенний механізм зараження.

19.12.2.1. *Rickettsia sibirica*

Збудник північноазіатського кліщового рикетсіозу. Основний ареал поширення – російський Далекий Схід, Південна Сибір та суміжні території сусідніх країн. У Росії щороку реєструється до 2,5 тисяч випадків хвороби. Збудник розмножується у цитоплазмі та ядрі клітин, культивується в клітинах іксодових кліщів, у перещеплюваних культурах клітин і жовткової мішці курячих ембріонів. Має спільні антигени з іншими рикетсіями – збудниками плямистих лихоманок. Гемолітичні властивості і токсигенність виражені незначно.

Резервуар інфекції – різні види гризунів, переносники – кліщі родів *Dermacentor* та *Haemophysalis*. Інкубаційний період переважно 3–5 днів, але може тривати до двох тижнів. Для клінічної картини характерна тріада: первинний афект на місці укусу кліща, висипання на шкірі, гарячка. Діагноз підтверджується серологічними дослідженнями з груповим антигеном рикетсій (РЗК, РНГА, РІФ). Для лікування застосовують тетрациклінові антибіотики. Вакцинація не розроблена.

19.12.2.2. *Rickettsia conori*

Збудник марсельської лихоманки (синоніми – середземноморська лихоманка, астраханська лихоманка, хвороба Карпуччі – Олмера). Збудник за морфологічними та іншими властивостями не відрізняється від інших рикетсій групи. Основні ареали – басейн Середземного, Чорного та Каспійського морів. Циркуляція збудника в природі відбувається

за участю собачих кліщів *Rhinocephalus sanguineus* (трансоваріальна передача). Із теплокровних тварин імовірним резервуаром є собаки. До людини збудник передається при укусі кліща, хоча можливий аерогенний механізм зараження. На місці укусу кліща через 5–7 днів з'являється первинний афект, розвивається регіонарний лімфаденіт. Висипання – спочатку на тулубі, а пізніше на кінцівках – мають плямисто-папульозний характер (французька назва хвороби – прищова гарячка). Перебіг хвороби відносно легкий, важкі форми зустрічаються зрідка. Діагноз хвороби підтверджують серологічними методами (РНГА, РІФ). Для лікування застосовують доксициклін (одноденна терапія двома дозами по 200 мг). Специфічна профілактика не розроблена.

19.12.2.3. *Rickettsia rickettsii*

Збудник плямистої лихоманки Скелястих гір та бразильського висипного тифу Сан-Пауло. *R. rickettsii* розмножується в ядрі та цитоплазмі чутливих клітин, добре культивується на кліщах, у жовтковому мішку курячого ембріона, в культурі клітин, де утворює осередки руйнування клітин – “негативні бляшки”. Патогенний для гвінейських свинків. Має виражені гемолітичні властивості. Довго зберігається в організмі інфікованих кліщів, у зовнішньому середовищі малостійкий. Захворювання ендемічне для Північної, Центральної та Південної Америки, циркуляція в природі здійснюється за участю теплокровних тварин і кліщів роду *Dermacentor*. Збудник передається при укусі кліща. Інкубаційний період триває 6–8 днів. Клінічна картина, як і при інших рикетсіозах, зумовлена системним васкулітом, порушенням системи згортання крові. Первинний афект на місці укусу кліща не розвивається. Характерна макуло-папульозна висипка, що захоплює долоні і підшви. За перебігом і прогнозом належить до найважчих рикетсіозів, смертельні випадки досягали 35 % від захворілих.

Діагноз підтверджується при виявленні специфічних антитіл у РЗК, РНГА, РІФ.

Для лікування застосовують тетрациклінові антибіотики. Специфічна профілактика не розроблена.

19.12.2.4. *Rickettsia akari*

Збудник везикульозного рикетсіозу (синоніми – віспоподібний рикетсіоз, рикетсіозна віспа). Резер-

вуаром інфекції є гризуни, переносники – гамазові кліщі. Ареал поширення – Атлантичне узбережжя США, Південна Європа. У 50-х роках ХХ століття описаний осередок інфекції у Донецькій області, нині випадків хвороби там не зареєстровано. Інкубаційний період – 4–8 днів, на місці укусу кліща розвивається первинний афект – пухирцеві висипання. Висипка має особливий плямисто-пухирцевий характер, шкіра долонь і підшов не уражується. Явища васкуліту виражені незначно, перебіг хвороби доброякісний. Діагноз захворювання підтверджується виявленням специфічних антитіл в РЗК, РНГА, РНІФ. Для лікування застосовують тетрациклінові антибіотики.

19.12.3. *Orientia tsutsugamushi*

Згідно з сучасною класифікацією, збудник гарячки цуцугамуші, або червонотілкового рикетсіозу, віднесено до роду *Orientia*. Основою для виділення цього збудника в окремий рід стали молекулярно-біологічні характеристики, хоча за морфологічними та біологічними ознаками він близький до рикетсій. *O. tsutsugamushi* розмножується у цитоплазмі інфікованих клітин. Окремі штами відрізняються за вірулентними властивостями. Збудник нестійкий у зовнішньому середовищі – швидко гине під впливом температури, деззасобів та при висушуванні. Відомо 6 серологічних груп, є спільні антигени з протеєм ОХ₁₉. Це типовий природноосередковий зооантропоноз кліщової групи. Циркуляція збудника у природі серед гризунів відбувається за участі личинок кліщів родини Trombididae (червонотілкові кліщі), у яких можлива трансоваріальна передача. Зона поширення – південно-східна Азія, Японія, острови Тихого океану. Інфікуюча доза надзвичайно мала (достатньо кількох клітин). Інкубаційний період – 7–18 днів. На місці укусу кліща розвивається первинний афект у вигляді невеликої виразки, оточеної зоною гіперемії. Розвивається регіонарний лімфаденіт. Наприкінці першого тижня хвороби з'являється плямисто-папульозна висипка на грудях і животі, потім на кінцівках. Розвивається генералізована лімфаденопатія. У різних географічних зонах перебіг хвороби відрізняється за важкістю і прогнозом. Найвища смертність (до 30 %) відзначалась у Японії і на Тайвані. Для підтвердження діагнозу застосовують серологічні методи (РЗК, РНІФ, ІФА). Специфічна профілактика не розроблена, профілактичні заходи мають

екологічний характер і спрямовані на зниження чисельності гризунів та кліщів у зонах поширення збудника. Лікування – антибіотики тетрациклінового ряду, призначення яких сприяє швидкому одужанню хворих (через 4–5 днів).

19.12.4. ЕРЛІХІЇ

До складу родини Rickettsiaceae віднесено рід *Ehrlichia*. Тривалий час вважалось, що ерліхії здатні викликати захворювання виключно у тварин. Як захворювання людини ерліхіози почали реєструвати з 1986 року. Сучасна систематика цих мікроорганізмів виділяє три види: *Ehrlichia*, *Anaplasma* та *Neorickettsia*; представники кожного з них відіграють роль у патології людини.

За морфологічними властивостями ерліхії подібні до інших рикетсій. Вони не ростуть на штучних поживних середовищах; культивування ерліхій здійснюється на перещеплюваних культурах клітин (VERO, HeLa та інших) або на собачих макрофагах. Процес культивування тривалий – 26–31 доба. Виділення неорикетсій можливе шляхом зараження білих мишей (спостерігається генералізована інфекція з накопиченням збудника у макрофагах перитонеальної рідини та у селезінці). В інфікованих клітинах ерліхії утворюють цитоплазматичні включення – морули (вакуолі, які містять ерліхіозні частинки). Вихід із клітини відбувається шляхом брунькування або руйнування. В організмі ссавців усі види розмножуються в клітинах макрофагальної системи, моноцитах, гранулоцитах. Цикл розвитку ерліхій нагадує цикл розвитку хламідій.

Ерліхії не мають спільних антигенів з рикетсіями групи висипного тифу та кліщових рикетсіозів. Фактори патогенності вивчені недостатньо. Вважають, що у розвитку патологічного процесу суттєву роль має надлишкова продукція цитокінів (ФНПа, ІФНγ, ІЛ-10 та інші), які викликають ушкодження клітин-мішеней.

Для лікування застосовують антибіотики тетрациклінового ряду.

19.12.4.1. *Neorickettsia sennetsu*

Збудник не передається трансмісивно, чим відрізняється від інших ерліхій. У людей викликає гарячку сенетсу. Захворювання ендемічне, спостерігається переважно у південно-східній Азії (Японія). Зараження відбувається при використанні в їжу термічно

не обробленої риби, яка містить гельмінти з локалізованим у них збудником. В організмі людини неорикетсії паразитують у клітинах макрофагальної системи, викликаючи мононуклеозоподібний синдром. Клінічний перебіг неважкий. Для діагностики застосовують ІФА, Вестерн-блот, ПЛР.

19.12.4.2. *Ehrlichia chaffeensis*

Збудник викликає моноцитарний ерліхіоз людини. Захворювання з ідентичною клінічною картиною можуть викликати інші зооносні ерліхії – *E. canis* та *E. mutis*. Захворювання реєструються в Європі, Америці, Африці.

Резервуар інфекції – собаки, олені, гризуни. Переносниками є іксодові кліщі. В організмі людини збудник паразитує у моноцитах периферичної крові, викликаючи їх загибель. Перебіг захворювання важкий порівняно з іншими ерліхіозами. Розпочинається з гарячки, яка триває протягом 3 днів. Можлива поява макульозної висипки. Спостерігається лейкопенія. Характерною ознакою є наявність специфічних включень (морул) у моноцитах периферичної крові. Для діагностики використовують ІФА та ПЛР.

19.12.4.3. *Anaplasma phagocytophilum*

A. phagocytophilum є збудником гранулоцитарного ерліхіозу людини захворювання вперше зареєстровано у 1990 році в США. Трансмісивний зооноз. Резервуар інфекції – домашні тварини, гризуни. Переносником є іксодові кліщі. Характерна сезонність захворювання, максимум припадає на період найбільшої активності кліщів.

В організмі людини анаплазми паразитують у гранулоцитах периферичної крові, викликаючи їх руйнування і, як наслідок, лейкопенію.

За клінічною картиною захворювання подібне до моноцитарного ерліхіозу, але має м'якший перебіг. При дослідженні мазків периферичної крові виявляють морули у нейтрофілах. Для серологічної діагностики використовують ІФА.

19.12.5. КОКСІЄЛИ

За сучасною класифікацією Коксієли виключені з родини Rickettsiaceae, складають окрему родину Coxiellaceae, рід *Coxiella*.

19.12.5.1. *Coxiella burnetii* – збудник гарячки Ку

Збудник виділений у 1937 році Ф. Бернетом та М. Фріманом від хворої людини, а в 1938 році – Д. Девісом та Х. Коксом від кліщів.

Морфологія. *Coxiella burnetii* – грамнегативні дрібні кокоподібні або паличкоподібні бактерії розміром від 0,25×0,5 мкм до 0,25×1,5 мкм. Зустрічаються також ниткоподібні форми або форми у вигляді ланцюжків, що сягають розмірів 20 мкм і більше.

Розмножуються бінарним поділом. У розвитку коксіел виділяють дві фази, для яких характерна наявність (I фаза) або відсутність (II фаза) в оболонці структурного ліпополісахариду.

Культитивування. Як і інші види рикетсій, коксієли – облігатні внутрішньоклітинні паразити. Для їх культивування використовують культури клітин, курячі ембріони або кліщів.

Антигенна будова залежить від фази розвитку. Коксієли першої фази містять повний антигенний комплекс, тоді як у другій фазі вони втрачають поверхневий антиген. Перехід від I до II фази супроводжується втратою вірулентних властивостей, збільшенням чутливості до фагоцитозу.

Утворюють споровидні форми, завдяки яким є стійкими до високих температур і висушування. На сухій поверхні зберігаються протягом 10 днів, у питній воді – до 100 днів. При пастеризації молока гинуть частково. При кип'ятінні молока гинуть через 10 хвилин. У сухих екскрементах кліщів зберігають життєздатність до 1–1,5 років.

Гарячка Ку (від англ. *queri* – нез'ясований) – зоонозна інфекція з природною осередковістю. Розрізняють два типи осередків хвороби – первинні природні і вторинні сільськогосподарські (антропоургічні). У природних осередках резервуаром інфекції є дрібні ссавці, переважно гризуни, а також птахи. Переносники – різні види кліщів.

В антропоургічних вогнищах резервуаром інфекції є домашні тварини, переважно дрібна або велика рогата худоба. Домашні тварини можуть заражатись від диких у природних вогнищах (переносники – кліщі), а також при спільному утриманні здорових тварин із хворими.

Інфікуюча доза дуже низька (1–10 мікробних клітин), що зумовлює високу заразливості цієї хвороби. Людина заражається переважно аерогенним

шляхом від домашніх тварин. Проте можливе інфікування через шкірні покриви. Аерогенне інфікування людини – одна з найважливіших епідеміологічних особливостей коксієльозу.

Патогенез. Збудник проникає в організм людини через слизові оболонки або шкіру. Первинний афект у місці проникнення збудника не розвивається. Коксієли лімфогенним шляхом заносяться у кров, де виявляються вже через 4 години після зараження (фаза первинної рикетсіємії). Із крові збудник заноситься у паренхіматозні органи і проникає в гістіоцити (фаза дисемінації). Коксієли розмножуються у гістіоцитах, виходять з них, фагоцитуються мононуклеарами та макрофагами, де також здатні розмножуватись (фаза розмноження). Через систему мононуклеарних фагоцитів вони дисемінують у різні органи, а також виходять у кров (фаза вторинної рикетсіємії). На відміну від інших рикетсій, коксієли не розмножуються в ендотелії судин. Інтوكсикація розвивається внаслідок дії токсичних продуктів мікробних клітин. Захворювання перебігає у гострій формі тривалістю до кількох тижнів, проте відомі хронічні форми Ку-лихоманки тривалістю декілька місяців. При хронічних формах уражаються ендокард і клапани серця, кістковий мозок, легені з розвитком фіброзу. Після перенесеної хвороби розвивається стійкий тривалий імунітет.

Мікробіологічна діагностика. Для діагностики використовують серологічні методи (РЗК, РІФ, ІФА). Реакції ставлять паралельно з антигенами I та II фази. При гострій інфекції виявляють антитіла до антигену II фази, які з'являються вже з 9-го дня хвороби. Ці антитіла зберігаються протягом 2–3 років. Антитіла до антигенів I фази з'являються пізніше, але зберігаються десятки років. Високий титр IgG до антигену I фази є свідченням хронічної коксієльозної інфекції. Як правило, досліджуються парні сироватки хворих.

Лікування. Використовують антибіотики тетрациклінового ряду, особливо для парентерального введення, а також фторхінолони та левоміцетин. Застосовують тривалі курси антибіотикотерапії, комбінації антибіотиків.

Профілактика. Існує жива вакцина на основі штаму *C. burnetii*, М-44 для вакцинації співробітників лабораторій, які працюють із коксієллами, а також для імунізації сільськогосподарських тварин з метою зменшення небезпеки виділення коксіел у довкілля.

19.13. ХЛАМІДІЇ

Хламідії – дрібні грамнегативні кокоподібні бактерії, що характеризуються облигатним внутрішньоклітинним паразитизмом і особливою циклічністю розвитку. Вперше хламідії виявили в 1907 р. Л. Гальбершtedтер і С. Провачек у клітинах рогівки хворого трахомою. Вони ж експериментально довели інфекційну природу захворювання, відтворивши його на мавпі.

Таксономічне положення хламідій тривалий час дискутувалось, оскільки відсутність метаболічної активності у мікроорганізмів за межами клітини-хазяїна змушувала припускати спорідненість їх з вірусами. Однак наявність у клітині хламідій ДНК і РНК, ряду власних метаболічних ферментних систем і здатності до вегетативного поділу дозволили остаточно вважати хламідії внутріклітинними бактеріями. Встановлено, що облигатний внутрішньоклітинний паразитизм хламідій зумовлений нездатністю самостійно синтезувати високоенергетичні сполуки і пов'язаною з цим потребою в молекулах АТФ клітини-хазяїна.

Згідно з сучасною геносистематикою бактерій, хламідії відокремлені у самостійний порядок Chlamydiales, який об'єднує чотири родини: Chlamydiaceae, Parachlamydiaceae, Simkaniaceae, Waddliaceae. Роль у патології людини доведена тільки для представників родини Chlamydiaceae, яка нараховує два роди: Chlamydia та Chlamydophila. В основу диференціації цих двох родів покладено генетичну гомологію за нуклеотидною послідовністю генів. Серед фенотипових ознак мікродові відмінності полягають в антигенній структурі, чутливості до сульфаніламідів і здатності представників роду Chlamydia виявляти глікогенсинтезну активність і накопичувати у цитоплазматичних включеннях (ЦПВ) глікоген.

Рід Chlamydia поділяється на три біологічних види, серед яких *Chlamydia trachomatis* – патогенний для людей. До роду Chlamydophila включено шість біологічних видів, з яких медичне значення мають *Chlamydophila pneumonia* та *Chlamydophila psittaci*.

ричної чи овоїдної форми, не здатні утворювати спори і капсули. Джгутики відсутні. Істотною відмінністю ультраструктури хламідій від інших бактерій є відсутність у складі клітинної стінки типового для бактерій пептидоглікану. Ригідна складова клітинної оболонки у хламідій не містить N-ацетилмурамової кислоти. Зовнішня мембрана представлена переважно ліпополісахаридами та основним білком зовнішньої мембрани з групи поринів. Враховуючи внутрішньоклітинне розташування паразитів, їх виявлення найзручніше проводити у мікропрепаратах, забарвлених за Романовським – Гімзою. Однак тинкторіальні властивості хламідій, як і форма клітин, відрізняються залежно від фази циклу розвитку.

Життєвий цикл хламідій охоплює дві різні за біологічними властивостями форми, адаптовані до позаклітинного чи внутрішньоклітинного існування. Позаклітинні форми паразитів мають овальну форму, розмір від 250 до 300 нм, забарвлюються за Романовським – Гімзою у пурпуровий колір і називаються елементарними тільцями (рис. 19.94).

Елементарні тільця захищені від впливу зовнішніх чинників щільною клітинною оболонкою. У цій стадії розвитку хламідії мають інфекційні

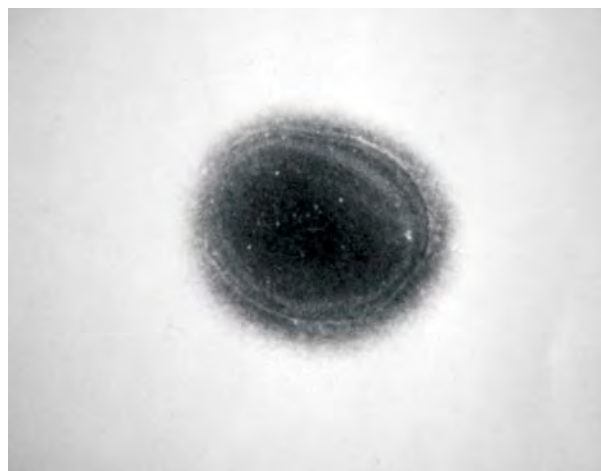


Рис. 19.94. Електронограма елементарного тільця *C. trachomatis*. Негативне контрастування фосфорновольфрамовою кислотою. Збільшення 105 000

19.13.1. CHLAMYDIA TRACHOMATIS

Морфологічні властивості і цикл розвитку. Хламідії – дрібні грамнегативні бактерії сфе-

властивості, сорбуються на плазмолемі чутливих клітин і активно стимулюють ендоцитоз. Цікаво, що хламідії спонукають до поглинання епітеліоцити, які не є фагоцитуючими клітинами. Ділянки цитоплазматичної оболонки клітин з адсорбованими хламідіями інвагінуються з утворенням фагоцитарної вакуолі. Фагоцитовані паразити виявляють специфічну активність по протидії злиттю лізосом з фагосомами і протягом 6–8 годин реорганізуються у ретикулярні тільця. Ретикулярні тільця є вегетативною внутрішньоклітинною формою паразита. Вони мають овальну чи паличкоподібну форму, розмір 300–1000 нм і забарвлюються за Романовським – Гімзою у блакитний колір. Ретикулярні тільця не виявляють інфекційних властивостей, шляхом багаторазового бінарного поділу утворюють в цитоплазмі уражених клітин скупчення (мікроколонії), які виявляють у мікропрепаратах як ЦПВ (рис. 19.95).

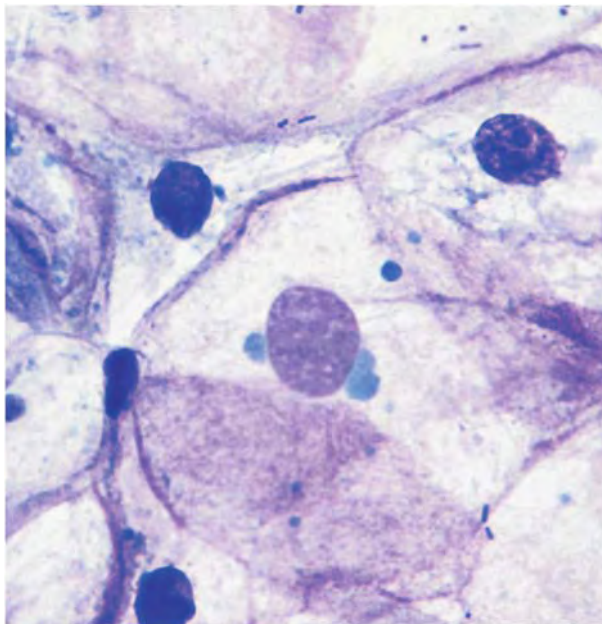


Рис. 19.95. Цитоплазматичні включення *C. trachomatis*. Фарбування за Романовським – Гімзою

Структура клітинної оболонки ретикулярних тілець залишається рихлою, з високою проникністю для речовин, необхідних для активного росту і розмноження. У цій стадії розвитку протягом 36–42 год. через етап утворення проміжних тілець відбувається дозрівання і трансформація ретикулярних

тілець в елементарні тільця. Повний цикл розвитку хламідій завершується через 48–72 години виходом із клітини-хазяїна шляхом лізису чи екзоцитозу великої кількості зрілих елементарних тілець, здатних інфікувати нові клітини.

Культуральні властивості. Хламідії є облигатними енергетичними паразитами і на штучних поживних середовищах не розмножуються. Їх культивування можливе лише у живих клітинах. Вирощування культур хламідій ведуть в епітеліальних клітинах оболонки жовткового мішка курячого ембріона і у чутливих лініях перещеплюваних чи первиннотрипсинізованих культур клітин.

Зараження 6–7-денного курячого ембріона у жовтковий мішок супроводжується первинним розмноженням хламідій в епітеліальних клітинах ворсинок жовткової оболонки з подальшою генералізацією інфекції і загибеллю ембріона на 5–8 добу після зараження.

Антигенні властивості. У хламідій виявлено поверхневі ліпополісахаридні родоспецифічні антигени, а також видоспецифічні й типоспецифічні білкові антигени, роль яких виконує основний білок зовнішньої мембрани. За структурою типоспецифічних антигенів розрізняють 18 сероварів *C. trachomatis*, які позначають великими літерами латинської абетки. Різні серовари *C. trachomatis* зумовлюють різноманітні нозологічні форми у людей.

Стійкість до факторів зовнішнього середовища. У навколишньому середовищі хламідії досить швидко гинуть під впливом висушування та підвищених температур. Інфекційна активність збудників цілком втрачається після прогрівання при 70 °C протягом 10 хв. При низьких значеннях температури (від –20 до –70 °C) в ліофілізованому стані хламідії зберігають контагіозність роками. Елементарні тільця швидко втрачають життєздатність під впливом УФ-опромінення, етилового ефіру, 0,5 % розчину фенолу, 2 % розчину хлораміну. У вегетативній формі – чутливі до впливу антибіотиків, що пригнічують на рівні рибосом синтез бактеріальних білків (макроліди, тетрацикліни).

Фактори патогенності. Адгезивна здатність хламідій обумовлена наявністю на поверхні клітинної оболонки термолабільних рецепторів, структурно пов'язаних із типоспецифічними антигенами. Цим пояснюється тропність певних сероварів *C. trachomatis* до тих чи інших тканин. Залишається нерозкритим механізм блокування хламідіями злиття фагосом з лізосомами, що не дає змоги клітинам завершити фагоцитоз і забезпечує хламідіям

діям можливість внутрішньоклітинного розмноження. Припускають, що такий вплив чинять поверхневі родоспецифічні антигени паразитів.

Ліпополісахариди клітинних оболонок *C. trachomatis*, як і інших видів хламідій і грамнегативних бактерій у цілому, мають властивості ендотоксинів. У всіх видів патогенних для людей хламідій виявлено здатність продукувати термолабільні екзотоксини, що викликають загибель мишей при введенні у судинне русло.

Епідеміологія. *C. trachomatis* патогенні виключно для людини і тому джерелом хламідіальної інфекції (ХІ) може бути тільки хвора людина чи бактеріоносії. Шляхи передачі збудників і поширеність різних клінічних форм хламідіальної інфекції зумовлені типоспецифічним клітинним тропізмом і неоднакові для різних сероварів *C. trachomatis*. Серовари А, В і С уражують слизову оболонку ока, передаються контактно-побутовим шляхом і викликають важке захворювання апарату зору, що носить назву трахоми. Захворювання характеризується ендемічністю, поширене в країнах Азії, Африки, Центральної та Південної Америки з низьким рівнем санітарної культури. Серовари D, G, H, J, K *C. trachomatis* поширені повсюдно, мають найбільшу питому вагу у патології людей серед інших представників родини Chlamydiaceae. Основним шляхом передачі збудників є статевий. Серовари D – K викликають урогенітальний хламідіоз (УГХ), що виявляється запальними процесами різних ділянок сечостатевої системи. У 70 % людей із запальними хворобами сечостатевої системи лабораторно підтверджується інфікованість *C. trachomatis*. Понад 60 % негонококових уретритів спричиняється цими збудниками. УГХ в сучасних умовах за поширеністю посідає I місце серед захворювань, що передаються статевим шляхом. Ці ж серовари збудників здатні поширюватися контактним шляхом і спричиняти кон'юнктивіти і пневмонії у новонароджених.

Серовари L₁–L₃ *C. trachomatis* також передаються переважно статевим шляхом і викликають ендемічне для країн з жарким кліматом захворювання – венеричну лімфогранульому.

Патогенез і клінічні прояви. Патогенез трахоми обумовлений репродукцією збудників у клітинах кон'юнктиви і рогівки. Патоморфологічно при цьому розгортається прогресуючий фолікулярний кератокон'юнктивіт (рис. 19.96), що завершується утворенням рубцевої сполучної тканини і сліпотою.



Рис. 19.96. Трахома. Кератокон'юнктивіт

Вхідними воротами інфекції при урогенітальному хламідіозі є слизові оболонки сечовидільної і статеві системи, вкриті циліндричним епітелієм. Первинне вогнище запалення у чоловіків формується у сечовидільному каналі, а в жінок – у цервікальному каналі шийки матки чи в уретрі. В інфікованому локусі виникає ділянка гіперемії і набряку слизової. Внаслідок патогенного впливу збудників відбувається часткова десквамація епітелію і порушується цілісність слизової, що створює сприятливі умови для приєднання вторинної гнійної інфекції.

Інфекційний процес у 70 % випадків перебігає безсимптомно. Маніфестна форма інфекційного процесу виникає, як правило, тільки у випадку асоційованої інфекції і зумовлена біологічною активністю гноєтворного асоціанта. Зазвичай виникають явища підгострого уретриту чи ендочервіциту: незначні слизово-гнійні виділення, відчуття незначного свербіж. Первинний хламідійний кольпіт у жінок буває рідко, оскільки хламідії не адаптовані до репродукції у клітинах багат шарового плоского епітелію. У подальшому інфекційний процес набуває висхідного характеру. Ускладненнями УГХ у чоловіків стають простатити, цистити, епідидиміти. У жінок – ендометрити, сальпінгоофорити, цистити. У кінцевому наслідку хронічна хламідіальна урогенітальна інфекція з високою частотою призводить до формування чоловічого і жіночого безпліддя.

Колонізація *C. trachomatis* цервікального каналу вагітних небезпечна для новонароджених. Від хворих на УГХ матерів інфікуються біля 70 % новонароджених дітей із подальшим розвитком у них пневмоній (20 %), кон'юнктивітів (50 %), а також

інших запальних процесів (отитів, фарингітів, уретритів, вульвітів).

Широке розповсюдження УГХ зумовлює зростання екстрагенітальних форм ХІ, зокрема офтальмохламідіозів, спричинених урогенітальним джерелом інфекції (паратрахома дітей та дорослих). Зараз *C. trachomatis* розглядається також як етіологічний чинник при різній патології суглобів, у тому числі і хвороби Рейтера, що характеризується уретроокулосиновіальним синдромом. При цьому у хворих у випадку генералізації УГХ після появи ознак уретриту розвивається кон'юнктивіт, іридоцикліт, а ще пізніше – реактивний артрит (переважно суглобів нижніх кінцівок).

Венерична лімфогранульома розпочинається появою дрібних виразок на слизовій зовнішніх статевих органів, які швидко загоюються. Через 2–4 тижні захворювання продовжується запаленням регіонарних лімфовузлів із формуванням гнійних бубонів, які відкриваються норицями. Процес може ускладнюватись розвитком проктиту чи стійким порушенням лімфообігу у навкологенітальній та параректальній ділянках.

Імунітет. Після перенесеної трахоми, кон'юнктивітів і пневмоній, викликаних *C. trachomatis*, урогенітального хламідіозу імунітету не формується. Наявні у сироватці крові людей без клінічних проявів інфекції протихламідійні антитіла не забезпечують захисного ефекту і можуть свідчити про латентний чи персистентний характер перебігу інфекційного процесу. Під час захворювання урогенітальним хламідіозом можливі реінфікування. Повторні захворювання трахомою перебігають важче, ніж первинні, внаслідок розвитку гіперчутливості. Перенесення венеричної лімфогранульоми супроводжується формуванням стійкого імунітету.

Лабораторна діагностика. Класичним методом лабораторної діагностики захворювань, викликаних хламідіями, є цитоморфологічний метод, що ґрунтується на виявленні ЦПВ в епітеліальних клітинах ураженої ділянки. Матеріалом для дослідження є зіскрібки (не мазки) із кон'юнктиви, слизової переднього відділу уретри чи цервікального каналу. Препарати фіксують хімічним способом, забарвлюють за Романовським – Гімзою і мікроскопують. Мікроколонії хламідій у клітинах мають вигляд кокоподібних включень, часто розташованих близько ядра ("шапочка жандарма"). Дрібні ранні включення, що містять ретикулярні тільця, забарвлюються у синьо-фіолетовий колір, більші за розміром включення із зрілих елементарних тілец – у рожево-червоний.

Культуральний метод лабораторної діагностики хламідіозів є найбільш чутливим і інформативним, одночасно – найбільш трудомістким і дорогим. Попередньо обробленим антибіотиками досліджуваним матеріалом заражають курячі ембріони чи культури тканин Hela, McCoy. Індикацію наявності хламідій у заражених клітинах ведуть за допомогою імунофлуоресцентної мікроскопії.

Антигени *C. trachomatis* у досліджуваному матеріалі виявляють за допомогою прямої та непрямой РІФ та ІФА (рис. 19.97). Високою чутливістю виявлення хламідійної ДНК характеризується ПЛР.

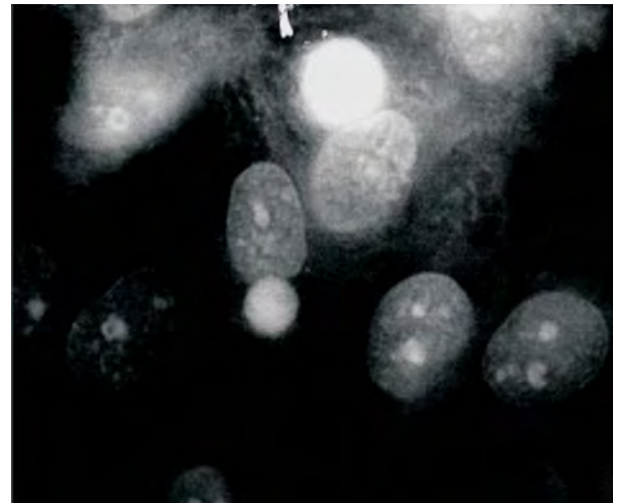


Рис. 19.97. *C. trachomatis* в культурі клітин. Ізолят від хворого на хронічний уретрит. Імунофлуоресценція

Серологічну діагностику хламідіозів проводять з використанням реакції непрямой імунофлуоресценції, РНГА, РЗК та ІФА. Діагностичним вважають титр протихламідійних антитіл у сироватці крові 1 : 64 та вище. Важливим свідченням хламідійної інфекції є виявлення протихламідійних IgM у сироватці крові новонароджених. Для експрес-діагностики хламідіозів придатні імунохроматографічні тест-системи. Однак слід враховувати їх невисоку специфічність і підкріплювати одержані за їх допомогою результати класичними методами.

Профілактика і лікування. Методів специфічної профілактики захворювань, що викликаються *C. trachomatis*, не розроблено. Профілактику урогенітального хламідіозу реально здійснювати, дотримуючись усіх правил профілактики захворювань, що передаються статевим шляхом. Профілактику

хламідійних уражень новонароджених здійснюють шляхом санації вагітних та профілактичною антисептичною обробкою кон'юнктивального мішка новонароджених. Етіотропними препаратами у лікуванні хламідіальних інфекцій вважають макролідні і тетрациклінові антибіотики та препарати групи фторхінолонів. З лікувальною метою використовують протихламідійний людський імуноглобулін.

19.13.2. CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE

Цей вид хламідій уперше виділений у 1965 р. на Тайвані і має лише 10 % гомології за структурою ДНК з іншими представниками родини. Морфологічною відмінністю *C. pneumoniae* від інших видів є грушоподібна, а не округла форма елементарних тілець. В процесі інфікування чутливих клітин елементарні тільца адгезуються на клітинній мембрані виключно загостреною частиною. На відміну від *C. trachomatis*, *C. pneumoniae* не містить глікогену у ЦПВ і не виявляє чутливості до сульфадіазину.

Відомі три біовари *C. pneumoniae*: TWAR (Taiwan acute respiratory), Koala та Equine, серед яких тільки TWAR викликає захворювання у людей. Єдиним резервуаром збудника є інфікована людина. Передача інфекції відбувається повітряно-краплинним та контактним шляхами. *C. pneumoniae* – один із найпоширеніших у людській популяції вид паразитів, оскільки специфічні антитіла проти нього виявляються у сироватці крові 60–80 % дорослих людей.

Збудники виявляють тропізм до епітелію респіраторного тракту і ендотелію судин, беруть участь у розвитку фарингітів, трахеобронхітів, ларингітів, тонзилітів, синуситів. Однак найбільшу питому вагу *C. pneumoniae* мають у розвитку пневмоній з атиповим перебігом. Їх вважають причиною близько 10 % випадків дрібновогнищевих пневмоній. Захворювання має повільний початок, перебігає з незначно підвищеною температурою, без розвитку лейкоцитозу. Процес зазвичай носить затяжний характер. Перенесене захворювання не залишає імунітету до повторних заражень.

Новий напрямок досліджень ролі *C. pneumoniae* у патології людей виник у зв'язку з їх здатністю паразитувати в ендотелії судин. Сероепідеміологічними дослідженнями встановлено високий рівень кореляції між вмістом антихламідійних антитіл у сироватці та атеросклеротичним ураженням коронарних судин. *C. pneumoniae* виявлені в

атеросклеротичних бляшках. Вважають, що хламідії, потрапивши у макрофаги ендотелію судин, стимулюють окислення ліпопротеїдів низької щільності, в результаті чого утворюються “піняві” клітини, які складають основу атеросклеротичної бляшки. У лабораторній діагностиці пневмоній, викликаних *C. pneumoniae*, провідну роль відіграє серологічний (ІФА) та молекулярно-біологічний (ПЛР) методи. Бактеріологічним методом із мокротиння хламідії виділити важко.

19.13.3. CHLAMYDOPHILA PSITTACI

C. psittaci – збудники зоонозних інфекційних захворювань, здатні уражувати людей. Клінічні ознаки захворювання вперше описані ще у 1876 р. Виділили збудника і описали його морфогенез англійські науковці Бедсон, Уестерн і Сімпсон у 30-х роках ХХ сторіччя.

Морфологія і життєвий цикл *C. psittaci* не відрізняються від інших хламідій. Елементарні тільца округлої форми (рис. 19.98).

Подібно до *C. pneumoniae*, збудники цього виду не виявляють глікогенсинтетазної активності та чутливості до сульфадіазину. *C. psittaci* є лише одним мікроорганізмом порядку Chlamydiales, який віднесено до 2-ї групи патогенності.

Епідеміологія. Природним резервуаром збудника є дикі і домашні птахи. *C. psittaci* виділяються з організмів понад 50 % поголів'я 80 видів птахів,



Рис. 19.98. Електроннограма штаму “К” *C. psittaci*. Негативне контрастування фосфорно-вольфрамовою кислотою. Збільшення 105 000

поширених на території України. Природні ендемічні епізоотичні вогнища постійно існують на території Чорноморського біосферного заповідника (Херсонська обл.), у низов'ях Дніпра, Дністра та Дунаю. У птахів захворювання носить назву орнітозу (від лат. *ornis* – птах), перебігає у вигляді гострої кишкової інфекції чи ураження респіраторної системи і при епізоотичному розповсюдженні приводить до загибелі близько 30–50 % особин, охоплених епізоотією.

У зараженні людей найбільше значення мають домашні качки та індики, міські голуби, хатні декоративні птахи. Контингентом підвищеного ризику зараження за професійною ознакою є працівники підприємств промислового птахівництва. Інфікування людей відбувається повітряно-краплинним та повітряно-пиловим шляхом. Зараження внаслідок контакту з хворою людиною спостерігається вкрай рідко.

Патогенез і клінічні прояви. Вхідними воротами для збудника в організмі людини є слизова оболонка верхніх дихальних шляхів. Хламідії розмножуються в епітелії бронхів і бронхіол, у макрофагах регіонарних лімфовузлів із формуванням дрібних вогнищ некрозу з множинними геморагіями навколо. У випадках інтенсивного розмноження процес охоплює альвеолярний епітелій.

Орнітоз у людей первинно називався пситтакозом (від грецьк. *psittakos* – папуга), оскільки вперше зареєстровані епідемічні спалахи були обумовлені зараженням від хворих папуг. Пізніше встановлено можливість зараження від інших птахів, і нині обидва терміни використовуються як синоніми. Інкубаційний період триває 8–12 діб після зараження. Захворювання розпочинається гостро

лихоманкою з грипоподібним симптомокомплексом. Через кілька днів з'являються ознаки бронхіту і пізніше – пневмонії. Можлива генералізація інфекційного процесу з розвитком деструктивного ендокардиту, міокардиту, менінгоенцефаліту, які нерідко призводять до загибелі хворого. Приблизно у 10 % випадків захворювання набуває хронічного чи рецидивуючого характеру і триває роками.

Лабораторна діагностика. Враховуючи високу контагіозність збудника, виділення *C. psittaci* з харкотиння і крові хворих ведуть тільки у спеціалізованих режимних лабораторіях. Збудники пситтакозу добре культивуються у курячих ембріонах і культурах клітин.

Основним методом лабораторної діагностики вважають серологічний. Інформативною є РЗК зі стандартним орнітозним діагностиком. Титр комплементзв'язуючих антитіл на 8–10 дні захворювання становить 1 : 16. Зручно використовувати метод парних сироваток, оскільки у розвитку хвороби титр антитіл швидко росте.

Внутрішньошкірна алергічна проба з орнітином стає позитивною на 1 тиждень захворювання. Однак слід враховувати можливість одержання псевдопозитивних результатів у випадку перенесення людиною інфекцій, викликаних іншими хламідіями. Крім того, у лабораторній діагностиці орнітозу використовують біологічний метод, РІФ, ІФА, ПЛР.

Перенесене захворювання напруженого імунітету не залишає, можливі повторні зараження. Засобів специфічної профілактики орнітозу не розроблено. Дієвими заходами розповсюдження захворюваності на орнітоз є ветеринарний нагляд за ввозом птахопродукції із-за кордону, епізоотичною ситуацією у птахогосподарствах.

19.14.

MOLLICUTES (МІКОПЛАЗМИ)

Перші відомості щодо мікоплазм були отримані Nocard і Roux (1898 р.), які виділили культуру збудника контагіозної плевропневмонії великої рогатої худоби й започаткували вивчення групи мікроорганізмів, що об'єднані схожістю біологічних властивостей та структурною організацією. Протягом довгого часу прийнятою була назва “плевропневмонієподібні мікроорганізми” – ПППО (PPLO). У 1929 р. Nowak запропонував замість

ПППО використовувати термін “мікоплазма”, і перший збудник було названо *Mycoplasma mucoides*. Edward та Freundt (1956) рекомендували вживати термін “мікоплазма” для всіх мікроорганізмів, що фільтруються, не мають ригідної клітинної стінки й здатні рости на безклітинних поживних середовищах. Згодом було встановлено, що вони можуть існувати у ґрунті, воді, виділятися із рослин, від тварин, і протягом багатьох років з'ясовувалась їх

роль як збудників інфекційних захворювань теплокровних.

У 1937 році з'явилося повідомлення про перше виділення мікоплазм від людини, але, як і подібна інформація щодо їх виявлення у хворих тварин і птахів, не викликало зацікавленості дослідників. Новий поштовх у цих дослідженнях виник після встановлення етіологічної ролі мікоплазм при первинній атиповій пневмонії людини, хоча зроблено це було після певних помилок. Виділити збудника цієї хвороби довго не вдавалось, і тільки у 1942 році із мокротиння хворого на атипову пневмонію було виділено агента, який перещеплювався на курячих ембріонах, викликав пневмонію у хом'яків та молодих білих щурів. Збудник проходив через мембранні фільтри і мав розміри великих вірусів. Відтоді цей агент, що спричиняв первинну атипову пневмонію, на довгий час був віднесений до вірусів і отримав назву за іменем автора, який його ізолював, – агент Ітона (*Eaton*). Але сумніви у вірусній природі агента Ітона виникли у зв'язку з встановленням інгібуючої дії на нього хлортетрацикліну та стрептоміцину. Невірусна природа агента Ітона була доведена Chanock et al. (1962) та Hayflick et al. (1965), яким вдалося виростити агент на безклітинному середовищі. У 1963 році агент Ітона був визначений як мікоплазма і отримав назву *Mycoplasma pneumoniae*; пріоритет відкриття належить Ченоку і Хейфліку. Базуючись на найменуванні збудника, первинну атипову пневмонію стали називати *M. Pneumoniae*-інфекція (мікоплазмоз легенів).

У літературі довгий час тривала дискусія щодо спільного походження мікоплазм та L-форм бактерій, які мають певну подібність макроморфології колоній (рис. 19.99).

До початку 60-х років минулого сторіччя вважали, що мікоплазми є L-формами бактерій. Ця точка зору не припускала можливості розглядати мікоплазми як самостійну таксономічну одиницю у класифікації мікроорганізмів. Застосування методу ДНК-РНК-гібридизації на початку 70-х років XX сторіччя дозволило встановити, що мікоплазми є самостійною групою мікроорганізмів, об'єднаною у клас Mollicutes.

Відтоді досягнуто значних успіхів у вивченні біології різних видів мікоплазм, удосконалено методи діагностики хвороб, які вони спричиняють, описано патогенез та імунпатогенез цих захворювань, знайдені та широко застосовуються засоби лікування мікоплазмозів.

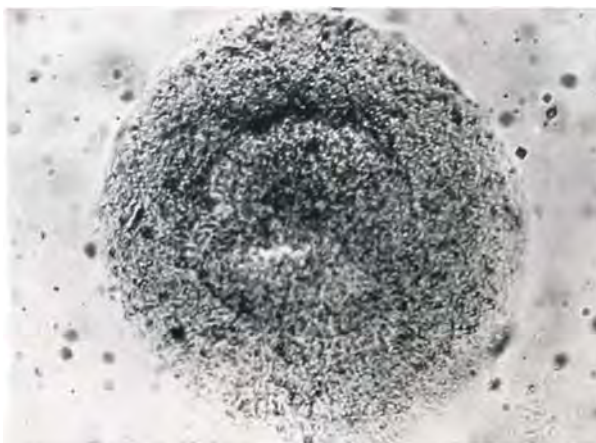


Рис. 19.99. Колонія L-форм *E. coli* на твердому агарі (1,5 %) ПППО

Нині вчення про мікоплазми сформувалося в окрему галузь мікробіології – мікоплазмологію. Мікоплазмологія як самостійна наука отримала офіційне визнання у 1978 році на конференції мікоплазмологів у Фрейбурзі та конгресі мікробіологів у Мюнхені. Об'єктом мікоплазмології є новий таксон – клас Mollicutes. Це група мікроорганізмів, що за своїми властивостями знаходиться між бактеріями та вірусами.

Бактерії, які входять до класу Mollicutes, мають унікальні біологічні властивості:

- відсутність клітинної стінки та її попередників;
- найменший серед прокаріотів розмір геному (0,12–1 МДа);
- найнижче співвідношення пари Г + Ц у складі ДНК;
- мінімальна кількість органел;
- цитоплазматична мембрана подібна до еукаріотичної;
- наявність прокаріотичного нуклеоїду та рибосом.

Згідно з даними Підкомітету з таксономії мікоплазм, описано близько 100 представників таксону з поміткою, що в майбутньому буде вдосконалюватись їх систематика (рис. 19.100).

У клас Mollicutes входять 3 порядки, 4 родини, 6 родів і біля 100 видів.

Молікути – прокаріотичні мікроорганізми, мають трьохшарову мембрану, не мають істинної клітинної стінки та її попередників – мурамової, α-Е-діамінопімелінової кислот, пептидоглікану; вони

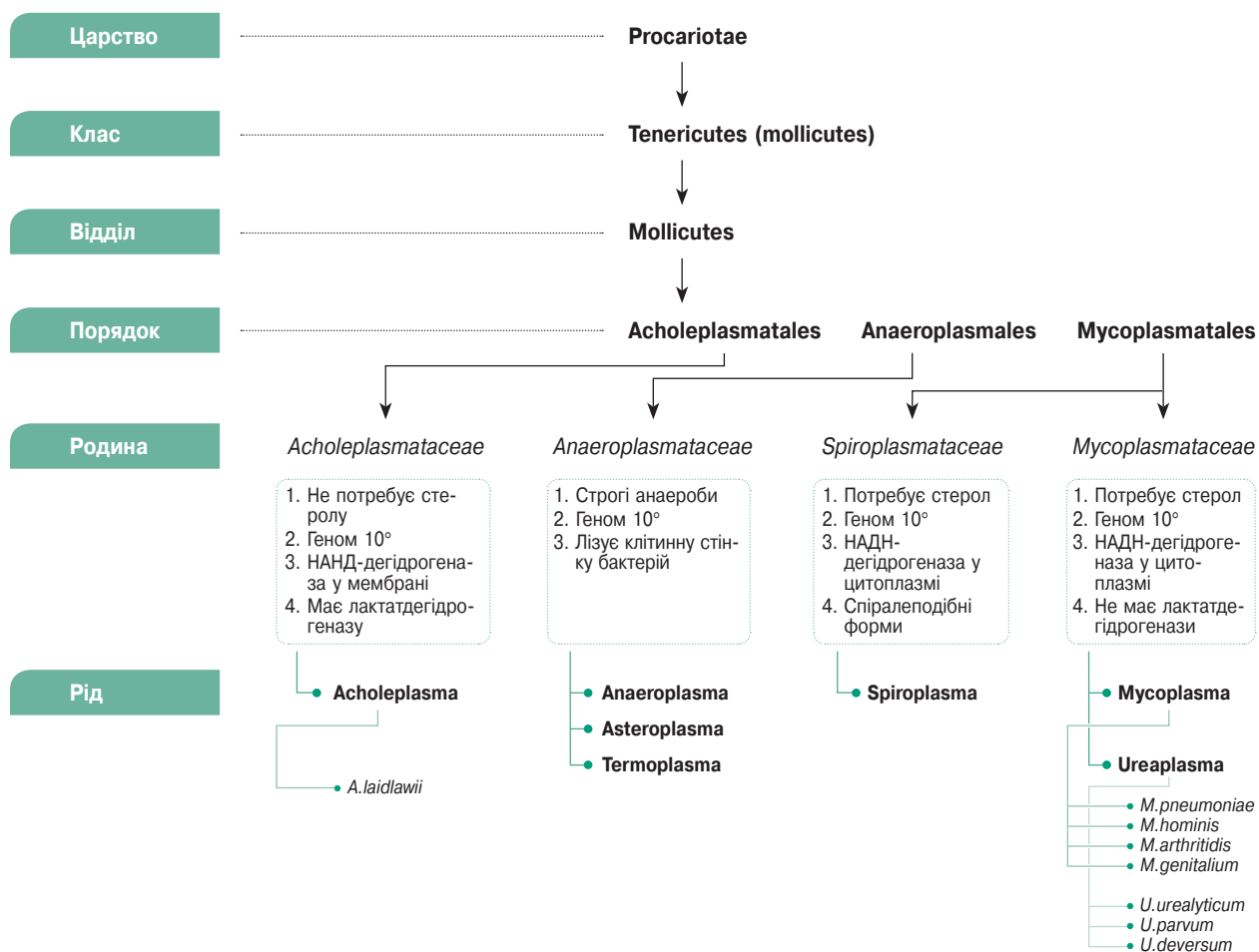


Рис. 19.100. Таксономія молікутів та їх розпізнавальні властивості

вкриті тільки ліпопротеїновою мембраною, що виконує одночасно функції власне цитоплазматичної мембрани та клітинної стінки. В силу цього вони осмотично нестійкі, проявляють пластичність та різноманіття форм.

Клітини дрібні – 0,1–0,25 мкм або 0,2–0,3 – 100–150 мкм, поліморфні.

За розмірами геному, схильності до внутрішньоклітинного паразитизму – подібні до вірусів; у той же час здатність рости на безклітинних середовищах та чутливість до антибіотиків наближує їх до бактерій. Цитоплазматична мембрана має товщину 7,5–10 нм, цитоплазма вміщує матеріал нерівномірної електроннооптичної щільності, рибосоми, РНК та ДНК. Мікоплазми мають найменший серед прокаріотів розмір геному – від 4,4 до 5,0 x 10⁸ Да і найнижче серед інших мікроорганізмів співвідношення пар залишків Г + Ц у ДНК

(23–36 %). Вважають, що кількість генетичної інформації, яка присутня у мікоплазм, перебуває на нижній межі для живих об'єктів, здатних до самостійного відтворення. За величиною геному представники класу Mollicutes поділяють на дві групи. До першої входять уреаплазми та мікоплазми з геномом 0,45–0,55 МДа (700–900 кВ), до другої – спіроплазми, ахолеплазми, анаероплазми з геномом 1МДа (1500 кВ). У прокаріотів геном у 1МДа зустрічається дуже рідко, наприклад, у рикетсій, а 0,5 кДа – тільки у мікоплазм і уреаплазм.

Ще одна особливість, притаманна виключно мікоплазмам, – потреба у стеролах (холестерин та його похідні) та жирних кислотах для їх росту. Саме ця властивість наближає мікоплазми до клітин людини, тварин, тоді як представники іншої родини – Acholeplasmataceae – стериннезалежні.

Враховуючи особливості метаболізму, мікоплазми залежні від господаря за широким спектром поживних речовин. Відтак, успіх виділення мікоплазм від хворих залежить від багатьох факторів, у першу чергу від правильно зібраного (адекватно захворюванню) біологічного матеріалу для дослідження і його вчасної доставки у лабораторію, та від поживних середовищ, до складу яких входить бульйон із серця крупної рогатої худоби, бульйон Мартена та обов'язкові додаткові компоненти: дріжджовий екстракт, сироватка крові коней, амінокислоти, вітаміни групи В, для окремих видів – глюкоза, сечовина. У готові середовища (0,3 % та 1,5 % агаризовані) вносять ацетат талію, пеніцилін для пригнічення росту бактерій. За ферментативною активністю проводиться попередня індикація мікоплазм: ферментація глюкози характерна для *M. pneumoniae*, гідроліз аргініну – для *M. hominis*, гідроліз сечовини – для *U. urealyticum*. Зараз для діагностики мікоплазмозів існують тест-системи, створені для визначення ферментативних властивостей мікоплазм, та найширше застосовується метод полімеразної ланцюгової реакції, що дозволяє провести детекцію фрагментів нуклеїнових кислот і встановити вид збудника.

При посіві патологічного матеріалу на тверді поживні середовища (1,5 %) через 24–72 години (при 37 °C) виростають дрібні колонії, що виростають в агар і візуально практично невидимі. Перегляд чашок під малим збільшенням мікроскопа дає можливість визначити макроморфологію колоній, вигляд якої нагадує яєчно (рис. 19.101).

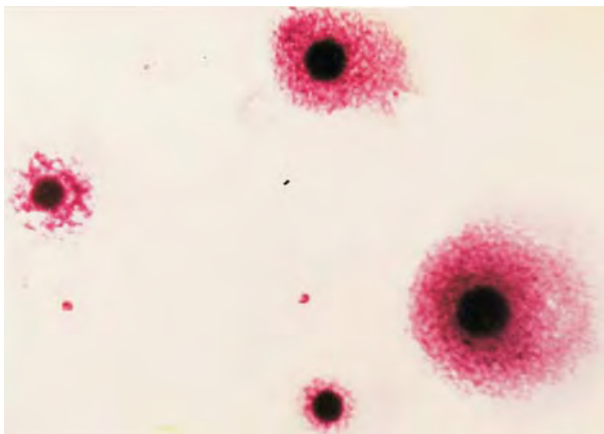


Рис. 19.101. Мазки-відбитки колоній *M. hominis*, що вирости на 1,5 % агарі ПППО й пофарбовані за Дінесом

При посіві досліджуваного матеріалу у напів-рідкі (0,3 %) поживні середовища з ростовими добавками мікоплазми утворюють кулясті колонії (рис. 19.102). Мікроморфологія: клітини мікоплазм дрібні, поліморфні, грамнегативні.

Для мікоплазм описані різні способи розмноження: бінарний поділ, фрагментація крупних тіл та ниткоподібних структур, брунькування (рис. 19.103).

Нами вперше (Руденко, 1980) описано спосіб утворення дочірніх клітин (мінімальних репродукуючих одиниць) у материнській клітині, які після дозрівання виходять з неї шляхом розриву мембрани (рис. 19.104). Цей спосіб репродукції виявлено при моделюванні мікоплазмозів на лабораторних тваринах.

У медицині розглядають тільки представників родини Mycoplasmataceae, серед яких найбільш відомі: *M. pneumoniae*, *M. hominis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum/parvum*. Патогенність доведена у *M. pneumoniae*. Щодо ролі у патології інших видів мікоплазм серед учених немає одностайної думки.

Усі інші види мікоплазм з родини Mycoplasmataceae віднесені до умовно-патогенних мікроорганізмів, які викликають головним чином латентні інфекції. Для них характерний хронічний, частіше безсимптомний перебіг, але навіть позитивний ефект лікування не завжди приводить до елімінації мікроорганізму. Як наслідок, збудник може тривалий час перебувати в організмі людини, зумовлюючи так звану персистенцію; за певних умов відбувається рецидив мікоплазмозу. Але взаємодія

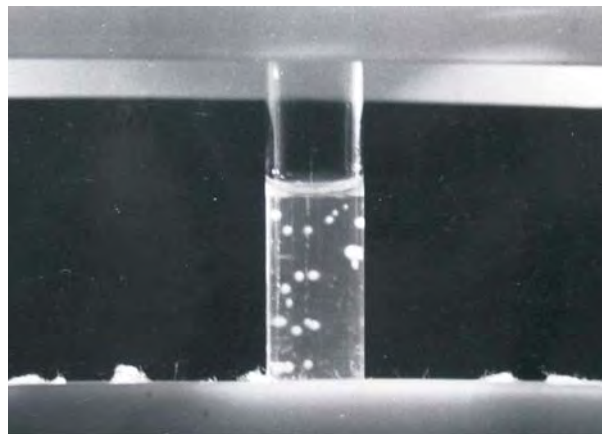


Рис. 19.102. Ріст ізольованих колоній *M. hominis* у напіврідкому (0,3 %) агарі

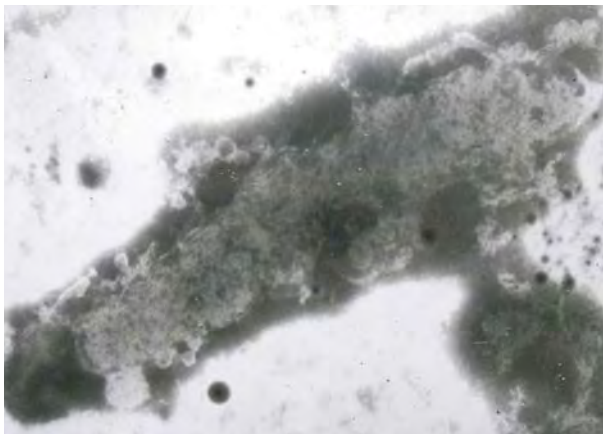


Рис. 19.103. Клітини *M. hominis*, вирощені у бульйоні, під час репродукції брунькуванням. Електроннограма

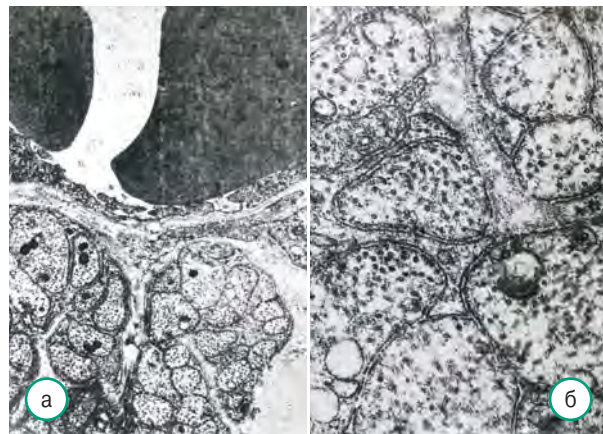


Рис. 19.104. а. Скупчення клітин *M. hominis* в епітеліальній клітині проксимального каналця нирок через годину після інфікування тварини. Електроннограма. б. Збільшений фрагмент – класична будова клітин мікоплазм: трьохшарова мембрана, рибосоми, структури, схожі на нуклеїд. Електроннограма.

цих збудників з організмом господаря (людини, тварин) набагато складніша, ніж наука нині може пояснити. І перерахуємо існує загальна потреба у з'ясуванні взаємодії мікоплазм з імунною системою, наслідком якої є розвиток патологічних, часто необоротних процесів. Мікоплазми здатні до модуляції реакцій імунної системи – можуть як стимулювати її, так і викликати супресію.

В основі патогенезу мікоплазмозів, зумовлених різними представниками родини *Mycoplasmataceae*, лежить передусім перманентне ушкодження ендотелію кровоносних судин, розвиток стази, престази еритроцитів та мікротромбозів, порушення мікроциркуляції, що супроводжується набряком та фіброзним переродженням тканин. Названі неспецифічні реакції призводять до розвитку імунопатологічних процесів.

Слід підкреслити, що саме ці патологічні ефекти при мікоплазмозах можуть бути факторами ризику розвитку атеросклерозу, коронарної хвороби, інфаркту міокарда і гломерулонефриту.

Слід навести наукову інформацію щодо хвороб, зумовлених представниками двох родів – *Mycoplasma* та *Ureaplasma*. Патогенною для людини є *M. pneumoniae*, інші види вважаються умовно-патогенними. Це положення базується на даних відносно того, що мікоплазми і уреоплазми можуть виділятися від умовно здорових осіб, і в

цьому випадку їх розглядають як комменсалів. За певних умов, коли порушується функція імунної системи чи мають місце інші провокуючі фактори, можуть розвиватись мікоплазмози, у першу чергу нирок, сечовивідних шляхів і статевих органів.

19.14.1. MYCOPLASMA PNEUMONIAE

Викликає дві форми респіраторного мікоплазмозу: гостре респіраторне захворювання, що перебігає у вигляді фарингіту, ринофарингіту, ларингіту, трахеїту, бронхіту, та гостру пневмонію (мікоплазмоз легенів).

При гострому респіраторному захворюванні початок інфекційного процесу поступовий або підгострий, у рідких випадках гострий: температура тіла нормальна, субфебрильна, згодом підіймається до 38 °С. Розвивається інтоксикація, слабкість, головний біль та болі у м'язах. У гострому періоді лихоманка (38,5–40 °С) продовжується від 2 до 10 діб. Підвищення температури супроводжується посиленням симптомів фарингіту та бронхіту.

Гостра пневмонія (мікоплазмоз легенів) супроводжується ознобами, що повторюються кожні 3–4 дні, відчуттям жару, інтоксикацією, ломотою у тілі, суглобах, м'язах, підвищеним потовиділенням навіть при субфебрильній температурі. Мікоплазмоз легенів викликає переважно інтерстиціаль-

ні зміни, паренхіматозні ураження є результатом приєднання вторинної бактеріальної мікрофлори (пневмококів, стафілококів) і розвитком вторинної бактеріальної пневмонії. Для підтвердження діагнозу використовують мікробіологічні методи посіву патологічного матеріалу одночасно на бактерії, мікоплазми, дослідження у ПЛР, а на 6–14 день застосовують серологічні реакції – для визначення динаміки зростання титрів антитіл.

Досліджують на наявність мікоплазм мазки та змиви із задньої стінки глотки, мокротиння, плевральний випіт, біоптат слизової оболонки бронхів, у разі потреби – спинномозкову рідину, кров.

Інфекція передається повітряно-крапельним шляхом.

Препаратами вибору для лікування є макроліди, тетрацикліни, фторхінолони.

19.14.2. MYCOPLASMA HOMINIS, M. GENITALIUM.

Ці види мікоплазм переважно виділяють при запальних процесах нирок, сечовивідних шляхів і статевих органів: пієлонефритах, циститах, уретритах, як у чоловіків, так і у жінок, рідко – дітей, при вагінітах, цервіцитах, сальпінгітах, ендометритах, безплідді, ранніх викиднях, патології плода і новонароджених, у чоловіків – при простатитах, безплідді; вони уражують сперматозоони, порушуючи акросомальну реакцію й генетичний матеріал. Слід звернути увагу на те, що *M. hominis* можуть викликати також розвиток гострих респіраторних захворювань, пневмоній, запальних захворювань очей, суглобів; утім, сфери прояву їх патогенних властивостей в організмі людини на сьогодні розкриті ще недостатньо. *M. hominis* та *M. genitalium* можуть знаходитись на слизових оболонках як у міжклітинному просторі, так і в епітеліальних клітинах і сперматозоонах. Активніше мікоплазми розмножуються при внутрішньоклітинній локалізації. Запальний процес розвивається після адгезії їх на епітеліальних клітинах, та подальшої інвазії. У процесі розвитку урогенітального мікоплазмозу в першу чергу активуються прозапальні цитокіни, ФНП та IL-6.

Наші експериментальні дані свідчать про те, що незалежно від місця введення відбувається дисемінація збудника з током крові у різні органи з подальшим розвитком патологічної реакції, першим проявом якої є стаз, престааз еритроцитів, набряк, дистрофія на тлі венозного повнокров'я, а згодом

приєднання лімфоїдноклітинної інфільтрації (частіше периваскулярно), склерозу інтерстицію матки, тестикул, нирок, інших органів та стінок судин (рис. 19.105). Ці порушення відбуваються на тлі розвитку системних імунopatологічних реакцій.

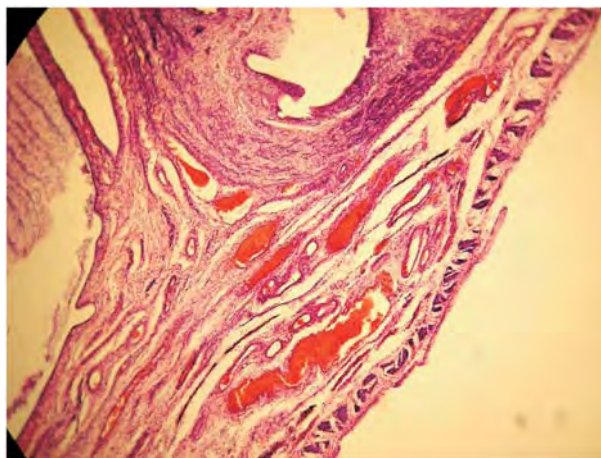


Рис. 19.105. Різке підвищення кровонаповнення і набряк клітковини, що оточує матку, у тварини, після інфікування *Ureaplasma parvum* у сечовід нирки (2 місяці після інфікування). Фарбування за Романовським – Гімзою.

Для етіологічної діагностики урогенітальних мікоплазмозів досліджують сечу, біоптати нирок, передміхурової залози, матки, фаллопієвих труб (під час оперативних втручань), еякулят, секрет передміхурової залози, зіскрібки зі слизових оболонок уретри (у чоловіків та жінок), цервікального каналу, кров. Серологічні та імунохімічні реакції дозволяють отримати підтвердження щодо активності запального процесу як місцево (за визначенням рівня IgM), так і за встановленням динаміки рівнів IgM та IgG до *M. hominis*, *M. genitalium* та активності про- й протизапальних цитокінів.

19.14.3. UREAPLASMA UREALYTICUM/ PARVUM.

Уперше виділена Shepard (1954) від хворого на негонококовий уретрит і названа Т-штамом (*tiny*) через дрібний розмір колоній (10–30 мкм) та окремих клітин (0,12–0,8 мкм). Характерними біологічними особливостями уреаплазм є здатність гідролізувати сечовину з утворенням аміаку, висока швидкість

росту (до 18 годин), нижчий оптимум рН у поживних середовищах (6,0). Уреаплазми відрізняються від мікоплазм також здатністю синтезувати як насичені, так і ненасичені жирні кислоти, відсутністю каталазної активності, продукують пігмент – гіпоксантин, β -гемолізін, активний по відношенню до еритроцитів кролів та котів. За іншими властивостями подібні до представників роду *Mycoplasma*. Описано два біовари уреаплазм: T-960 (розмір геному 840–1140 кВ) та Parvo (760 кВ), що об'єднують 14 серотипів, відповідно 2, 4, 5, 7–13 та 1, 3, 6, 14.

Підвищена увага до вивчення уреаплазм зумовлена високою частотою їх виявлення як від хворих на запальні процеси різної локалізації (до 80 % з маніфестним або латентним перебігом), так і від умовно здорових осіб (5–10 %).

Набагато частіше уреаплазми виявляються у жінок. Факт передачі уреаплазм статевим шляхом не викликає сумніву; втім, крім цього, можливий вертикальний шлях передачі, що в окремих випадках призводить до розвитку внутрішньоутробної

інфекції плода. Фактори вірулентності уреаплазм вивчені детальніше, ніж у мікоплазм. Це адгезини, що мають глікопротеїнову природу й забезпечують тропність уреаплазм до епітеліальних клітин, еритроцитів, сперматозоонів; протеази, що розщеплюють тільки IgA людини на два фрагменти, за рахунок чого останні позбавляються здатності попереджувати розвиток інфекції; фосфоліпази – при інфікуванні плаценти і плода гідролізують фосфоліпиди мембрани клітин плаценти і, як наслідок, активують синтез простагландинів. Саме цей механізм їх дії може провокувати спонтанні аборти, мертвородження, передчасні пологи, патологію плода. Наявність уреазы призводить до гідролізу сечовини з утворенням аміаку, який зумовлює токсичний ефект і цитотоксичну дію на клітини-мішені. Враховуючи широкий спектр патогенних властивостей уреаплазм і можливість їх реалізації в організмі людини, проблема вивчення цих збудників є актуальною. Із антибіотиків ефективними до уреаплазм є макроліди, стрептограміни, фторхінолони, тетрацикліни (доксидиклін, міноциклін).

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ:

1. Опишіть біологічні властивості грампозитивних коків.
2. Опишіть біологічні властивості грамнегативних коків.
3. Опишіть біологічні властивості сальмонел.
4. Опишіть біологічні властивості шигел.
5. Опишіть біологічні властивості холерного вібріона.
6. Опишіть біологічні властивості збудника дифтерії.
7. Опишіть біологічні властивості збудника туберкульозу.
8. Опишіть біологічні властивості збудників анаеробних інфекцій.
9. Опишіть біологічні властивості збудників зоонозних інфекцій.
10. Опишіть біологічні властивості рикетсій, хламідій, мікоплазм.

20 РОЗДІЛ

СПЕЦІАЛЬНА ВІРУСОЛОГІЯ

РНК-ВМІСНІ ВІРУСИ

20.1.

РОДИНА PICORNAVIRIDAE (ПІКОРНАВІРУСИ)

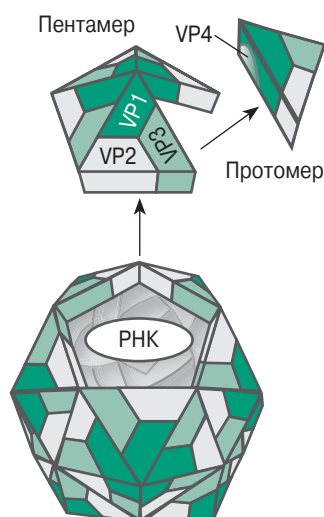
До родини Picornaviridae (від ісп. pico – маленький, rna – РНК) входять понад 230 невеликих за розмірами РНК-вмісних вірусів простої будови. Родина складається з 9 родів: Enterovirus, Rhinovirus, Hepatovirus, Aphthovirus, Parechovirus, Erbovirus, Kobuvirus і Teschovirus. Представники 5 родів – Enterovirus, Rhinovirus, Hepatovirus, Parechovirus, Kobuvirus – викликають захворювання у людини. Роди складаються із видів, а види – із серотипів.

Структура пікорнавірусів відображена у їх назві – вони маленькі, сферичної форми, діаметром біля 30 нм, не мають суперкапсидної оболонки. У серцевині віріона знаходиться геномна РНК з позитивною полярністю (РНК+). Вона оточена білковим капсидом, який має кубічний тип симетрії і

складається із 12 п'ятикутників (пентамерів), кожен з яких, в свою чергу, складається із 5 протомерів (всього 60 білкових субодиниць). Протомери у пікорнавірусів сформовані 4 вірусними білками, які позначаються відповідно як: VP1, VP2, VP3, VP4. (рис. 20.1).

До особливостей геному слід віднести відсутність структури шапочки ("cap") і заміщення її білком VPg, що ковалентно пришитий до 5'кінця молекули РНК+. Геномна РНК інфекційна, хоча її інфекційність у 10^6 разів менша за інфекційність інтактної вірусної частинки і проявляється лише за певних умов.

Репродукція. Цикл репродукції (рис. 20.2) у пікорнавірусів дуже короткий – 5–8 годин. Вірус



взаємодіє зі специфічними рецепторами на поверхні чутливої клітини, при цьому окремі види пікорнавірусів розпізнають свої специфічні рецептори. Це можуть бути молекули ICAM (*intercellular cell surface adhesion molecules*), CD54, CD155 та деякі інші. Саме наявність або відсутність поверхневих рецепторних структур визначає чутливість клітин до пікорнавірусів. Вірус проникає усередину клітини переважно шляхом рецепторного ендоцитозу. Після депротейнізації геномна РНК вірусу безпосередньо зв'язується з рибосомами клітини і виступає в якості іРНК для синтезу гігантського білка-попередника, який потім розрізається на 3 білки: Р1, Р2 та Р3. Білок Р1, у свою чергу, розщеплюється на структурні білки VP1, VP3 та білок VP0, який надалі утворює VP2 і VP4. Білки Р2 та Р3 також підлягають протеолітичному розрізанню, проте продуктами цього

Рис. 20.1. Схема будови пікорнавірусів

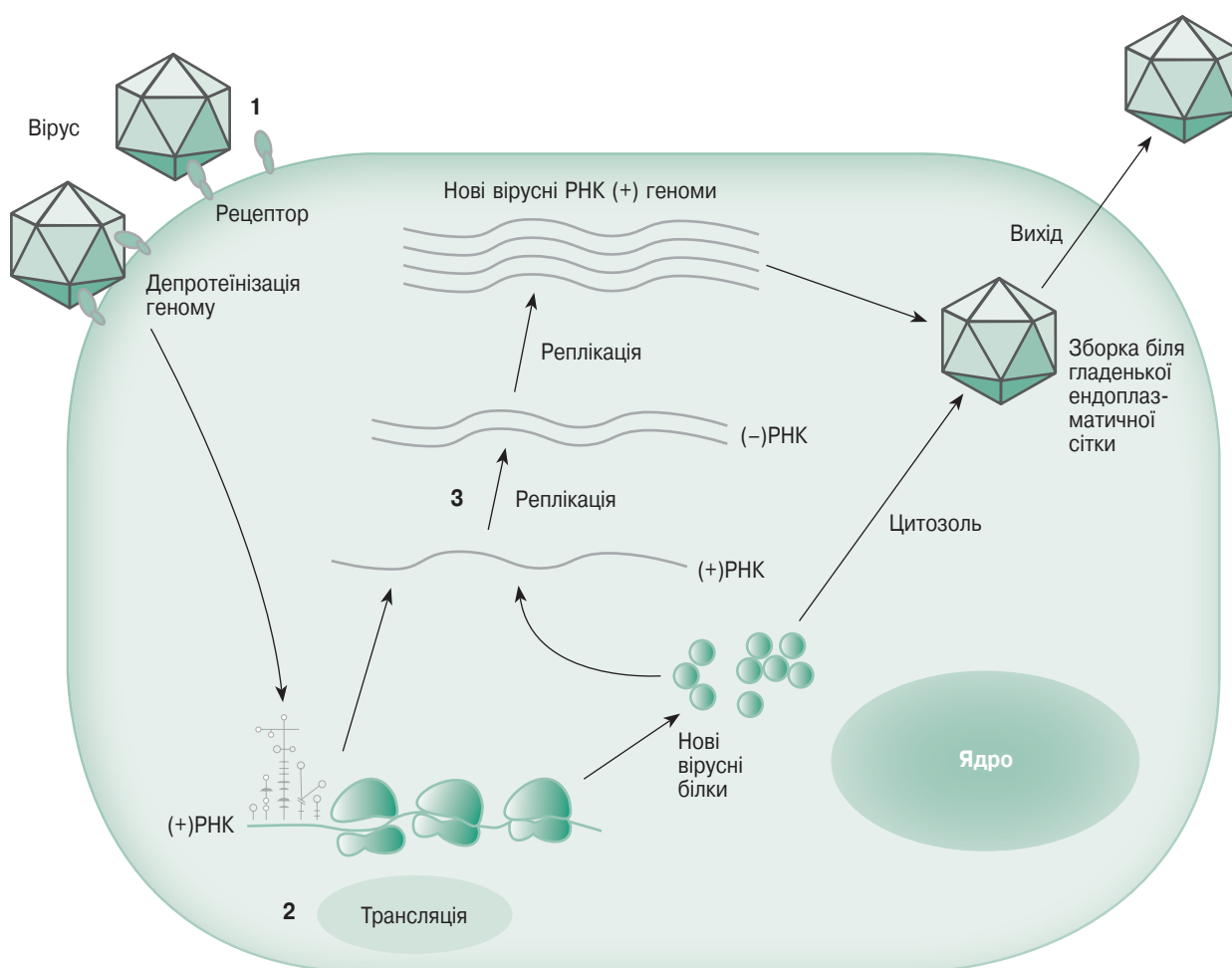


Рис. 20.2. Схема репродукції пікорнавірусів

процесу стають VPg, репліказа, РНК-залежна полімераза та деякі інші структури, що беруть активну участь у модифікаціях клітини-хазяїна.

Стадія реплікації у пікорнавірусів відбувається у цитоплазмі і обов'язково здійснюється через стадію утворення антигену (РНК –), при цьому РНК+ виступає в якості мРНК. Надалі VPg ковалентно приєднується до 5'-кінця геномної РНК.

Подальші стадії формування віріонів відбуваються за принципами самозбирання: структурні білки формують капсид, у який залучається геном, утворюючи віріон.

Вихід вірусу відбувається одночасно шляхом лізису клітини. Кількість віріонів, що формуються за один цикл репродукції в клітині, сягає 50–400 інфекційно-активних вірусних частинок, залежно від виду вірусів.

20.1.1. ЕНТЕРОВІРУСИ

Рід ентеровірусів включає в себе досить велику групу вірусів, до якої входять віруси поліомієліту, віруси Коксаки А і В, віруси ЕЧО, ентеровіруси 68, 69, 70, 71 та деякі інші. Відповідно до сучасної класифікації, основним критерієм якої стала спільність геномних характеристик, у рід ентеровірусів увійшли віруси поліомієліту та 4 групи не поліомієлітних ентеровірусів людини, які відповідно позначаються як групи А, В, С і D (табл. 20.1). Віруси гепатиту А, які раніше позначали як ентеровірус 72, були віднесені до окремого роду Hepatovirus, а віруси ЕЧО 22 та 23 – до окремого роду Parechovirus.

Морфологія. Віріони сферичної форми, розмірами 20–30 нм, простої будови. Геном представлено РНК+. Він оточений білковим капсидом

Таблиця 20.1. Віруси родини Picornaviridae, роду Enterovirus

Вид	Серотип
Поліовіруси	1–3
<i>Неполіомієлітні віруси</i>	
Група А	16 (Коксаки А 2–8, 10, 12, 14, 16; ентеровіруси 71, 76, 89–91)
Група В	41 (Коксаки В 1–6, Коксаки А 9; ЕЧО 1–7, 9, 11–21, 24–27, 29–33; ентеровіруси 69, 73–75, 77, 78)
Група С	11 (Коксаки А 1, 11, 13, 15, 17–22, 78)
Група D	Людини – 2 (ентеровіруси 68, 70); мавп – 20; великої рогатої худоби – 2; ентеровірус свиней А – 1; ентеровірус свиней В – 2
Не класифіковані	Понад 20

із кубічним типом симетрії. Капсид складається із 12 пентамерів, кожен з яких, у свою чергу, складається із 5 протомерів. Протомери у ентеровірусів сформовані вірусними білками: VP1, VP2, VP3, VP4. Віруси не мають суперкапсидної оболонки (рис. 20.3). За хімічним складом представлені білком (70 %) та РНК (30 %), ліпідів та вуглеводів немає. В очищеному і концентрованому стані здатні до кристалізації: спочатку утворюється паракристалічна упаковка – кристалізація в одній площині, а далі – справжні кристали (кристалізація у взаємно перпендикулярних площинах).

Культивування. Більшість серотипів ентеровірусів добре культивуються у первинно-трипсині-

зованих, диплоїдних та перещеплюваних культурах клітин. Із перещеплюваних культур це можуть бути HEp-2, HeLa, VERO та деякі інші. Репродукція ентеровірусів у культурі клітин супроводжується цитопатичною дією (ЦПД), яка викликає тотальну круглоклітинну дегенерацію всіх клітин моношару (рис. 20.4).

Під агаровим або бентонітовим покриттям ентеровіруси здатні формувати бляшки.

Деякі серотипи ентеровірусів, наприклад, більшість вірусів Коксаки А, в культурі клітин не культивуються, особливо при первинному виділенні. Проте ними легко інфікувати новонароджених мишей-сисунців або сисунців бавовникових щурів.

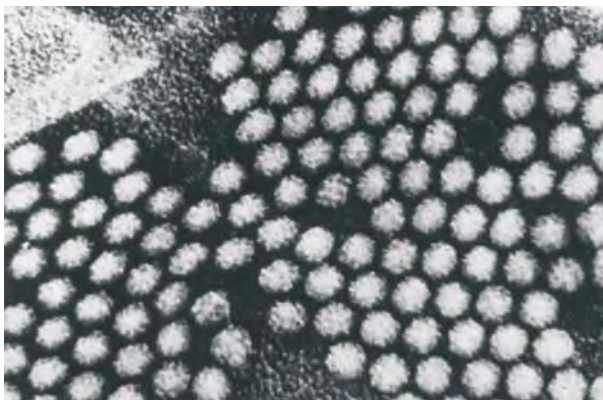


Рис. 20.3. Віруси Коксакі. Електронограма

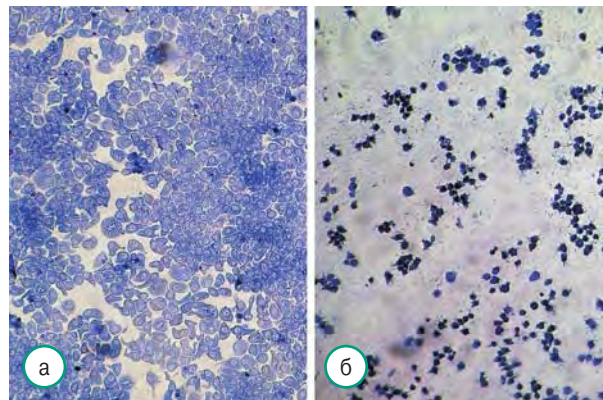


Рис. 20.4. ЦПД ентеровірусів у культурі HEp-2.

а – контроль, б – дослід

Віруси Коксакі В добре культивуються на сисунцях білих мишей. Віруси ЕСНО непатогенні для будь-яких лабораторних тварин.

Антигенна структура. Ентеровіруси мають загальний для всього виду групоспецифічний (С) і типоспецифічний (D) антигени. Типоспецифічний антиген представлений повною вірусною частинкою, антиген С – вірусною частинкою, позбавленою нуклеїнової кислоти (табл. 20.2).

Антиген D переходить в антиген С при тривалому зберіганні ентеровірусів, при їх прогріванні при 60 °С і вище.

Резистентність. Ентеровіруси стійкі до дії багатьох чинників навколишнього середовища. Тривало зберігаються в умовах доквілля при низьких температурах у водопровідній, стічній воді та поверхневих водах. Стійкі до дії кислого та лужного середовищ у діапазоні рН від 3,0 до 10,0. Стійкі до дії спиртів, фенолу, ефіру, хлороформу, поверхнево-активних речовин.

Ентеровіруси інактивуються при дії УФ-випромінювання, висушування, формаліну, окислювачів,

температур вище +50 °С (інактивуються за 30 хв.). При кип'ятінні інактивуються за кілька секунд. У воді знешкоджуються вільним хлором за концентрації 0,1 %.

Епідеміологія. Ентеровіруси мають повсюдне поширення. Основним джерелом збудника ентеровірусної інфекції є хворі чи вірусоносії. Хворі створюють особливу небезпеку для оточуючих в останні дні інкубаційного періоду та у перші дні захворювання, коли вірус активно репродукується і виділяється з носоглотковим слизом при експіраторних актах та з фекаліями. Із організму вірусоносія вірус переважно виділяється з фекаліями. Висока частота вірусоносійства і його тривалість створюють значну епідемічну небезпеку для оточуючих.

Механізм передачі збудників ентеровірусних інфекцій – фекально-оральний та краплинний.

Тривале виділення вірусів з фекаліями, висока концентрація вірусу у фекаліях, стійкість до дії фізико-хімічних чинників зовнішнього середовища сприяють поширенню ентеровірусів. Чинниками

Таблиця 20.2. Антигени ентеровірусів

Структура	Назва	Виявлення	Специфічність
	D-антиген (density)	В реакції віруснейтралізації	Типова
	C-антиген (coreless)	В реакції зв'язування комплементу	Групова

передачі виступають вода, ґрунт, продукти харчування, предмети побуту).

Клінічні прояви. Ентеровіруси зумовлюють захворювання, що характеризуються надзвичайно

різноманітними клінічними проявами (табл. 20.3). Маніфестація ентеровірусної інфекції може проявлятися у вигляді менінгіту, енцефаліту, пневмонії, кон'юнктивіту, міокардиту тощо.

Таблиця 20.3. Захворювання, які спричиняють неполіомієлітні ентеровіруси у людини

Захворювання	Коксакі А	Коксакі В	ЕCHO	68,69,70,71
Серозний менінгіт	1–11, 14, 16–18, 22, 24	1–6	1–7, 9, 11–21, 25, 27, 30, 31	70, 71
Поліомієлітоподібне захворювання	2, 4, 7, 9, 10	1–5	1–4, 6, 7, 9, 11, 13, 14, 16, 18, 30, 31	71
Поліневрит	2, 5, 6, 9	–	6, 22	–
Енцефаліт	2, 5, 6, 7, 9	1–5	2–4, 6, 7, 11, 14, 18, 19, 30, 33	71
Екзантема	2, 4–6, 9, 16	1, 3–5	1–7, 9, 11, 12, 14, 16, 18, 19, 20, 25	71
Мозочкова атаксія	4, 9	–	9	–
Герпангіна	1–6, 8, 10, 22	–	–	–
Кон'юнктивіт	9, 10, 16	5	1, 4, 6, 9, 16, 20	70
Плевродинія	4, 6, 10	1–5	1, 6, 9	–
Міокардит новонароджених	4, 9, 16	1–5	6, 9	–
Перикардит	1	1–5	1, 9, 19	–
Пневмонія	9, 16	4, 5	1, 4, 6, 9, 16, 20	68, 71
Гастроентерит	–	–	8, 11, 20, 28	

Імунітет. Після перенесеної ентеровірусної інфекції формується стійкий і типоспецифічний імунітет.

Вірусологічна діагностика. Основні труднощі діагностики ентеровірусних інфекцій пов'язані з існуванням великої кількості серотипів збудника. Матеріалом для дослідження служать: змиви з носової частини глотки, фекалії, СМР, кров, сироватка крові, виділення з кон'юнктиви, вміст везикул, сеча, секційний матеріал.

Методи діагностики: вірусологічні, серологічні, молекулярно-генетичні та інші.

Для виділення ентеровірусів у культурі клітин застосовують перещеплювані культури клітин людини і приматів, у яких вони добре репродукуються, наприклад, в HEp-2, RD, HeLa, KB. Ідентифікацію неполіомієлітних ентеровірусів здійснюють у реакції нейтралізації (РН) мікрометодом із стандартними імунними сироватками.

Серологічним методом досліджують парні сироватки крові. Діагностичним є зростання титрів антитіл у 4 і більше разів.

Нині у світі поряд з класичним вірусологічним методом для індикації ентеровірусів розроблені і застосовуються молекулярно-генетичний (ЗТ-ПЛР, метод секвенування, ДНК-чипів), МФА, ІФА.

Лікування. Застосовується тільки патогенетична і симптоматична терапія.

Профілактика. За виключенням поліомієліту, для профілактики ентеровірусних інфекцій специфічні засоби не розроблені.

20.1.1.1. Віруси поліомієліту

Таксономія. Віруси поліомієліту відносяться до родини Picornaviridae, роду Enterovirus, виду poliovirus.

Структура. Віруси поліомієліту є типовими представниками роду ентеровірусів з відповідною морфологією.

Антигенні властивості. Відомі три серологічних варіанти вірусу, які відповідно позначаються як 1, 2, 3.

Резистентність. Поліовіруси стійкі до дії багатьох чинників навколишнього середовища. Тривало зберігаються у зовнішніх умовах при низьких температурах. При температурі +4 °С та +10 °С у стічній воді зберігається 65–100 днів, у річковій (поверхневій воді) – 130 днів. Стійкі до дії кислото- та лужного середовища (рН від 3,0 до 10,0). Інактивуються активним хлором у концентрації 15–20 мг/л.

Стратегія вірусного геному та репродукція поліовірусів. Поліовіруси взаємодіють зі специфічними рецепторами чутливих клітин ICAM-1, які є на поверхні багатьох епітеліальних, ендотеліальних та фібробластних клітин. Проникнення відбувається шляхом рецепторного ендоцитозу. Всі основні етапи репродукції поліовірусів укладаються в загальну схему репродукції пікорнавірусів. Стратегія вірусного геному зводиться до формули “РНК – білок”.

Патогенез та клініка поліомієліту. Поліомієліт – гостре інфекційне захворювання людини, яке при тяжких формах перебігу характеризується ураженням сірої речовини спинного мозку (від грецьк. *polios* – сірий) та інших відділів ЦНС з розвитком атрофічного паралічу та парезу кінцівок і тулуба. Вірусну природу поліомієліту вперше довели лікарі з Відня – К. Ландштейнер та Е. Поппер у 1909 році.

У патогенезі поліомієліту важливу роль відіграє здатність поліовірусів розмножуватись у клітинах слизової оболонки верхніх дихальних шляхів (ВДШ), епітелію травного каналу, інших екстра-невральних тканинах і нейронах ЦНС. Вхідними воротами для поліовірусів є слизова оболонка ВДШ і травного каналу. У слизовій оболонці носоглотки (навкологлоткового лімфатичного кільця) вірус первинно розмножується. Основна маса збудника потрапляє у кишечник і розмножується у пейєрових пляшках і мезентеріальних лімфатичних вузлах. Далі вірус проникає у лімфатичні шляхи та у кров (первинна вірусемія), розноситься кров'ю і проникає до ЦНС, інших органів і систем, долаючи захисні бар'єри. Місцями найактивнішої репродукції збудника стають печінка, селезінка, надниркові залози, лімфатичні вузли. Віруси поліомієліту здатні уражувати рухові нейрони передніх рогів спинного мозку з подальшим розвитком паралічів.

Крім того, вони уражують вестибулярний апарат, мозочок, інші відділи ЦНС і нерідко призводять до розвитку менингеальних та бульбарних симптомів.

На паралітичний поліомієліт хворіють 1 % інфікованих вірусом осіб, на абортивну форму (*син.*: мала хвороба) хворіють біля 9 % інфікованих вірусом осіб. Решта, майже 90 % осіб, – не мають клінічних проявів захворювання і активно розповсюджують вірус.

Інкубаційний період 7–14 діб. Захворювання починається гостро з підвищення температури, загальної слабкості, головного болю, блювання, болю у горлі. Виділяють три клінічні форми поліомієліту: паралітичний, менингеальний та абортивний поліомієліт. Паралітичний поліомієліт найчастіше викликає поліовірус 1 серотипу.

Імунітет. Після перенесеного захворювання формується пожиттєвий типоспецифічний імунітет. Після активної імунізації інактивованою поліомієлітною вакциною формується напружений гуморальний типоспецифічний імунітет. Після щеплення живою оральною вакциною формується гуморальний імунітет та місцева резистентність клітин ШКТ і ВДШ. Здатність живої оральної поліомієлітної вакцини формувати резистентність травного каналу до вірусу відіграє провідну роль у перериванні передачі “дикого” поліовірусу і лімітує його циркуляцію серед населення.

Вірусологічна діагностика. Матеріалом для дослідження слугують фекалії та парні сироватки крові. У випадках з летальним завершенням захворювання досліджують секційний матеріал: шматочки головного та спинного мозку, лімфатичні вузли. Віруси поліомієліту виділяють на двох лініях перещеплюваних клітин – RD та L20B. Культура клітин RD має походження від рабдоміосаркоми людини. Культура клітин L20B – лінія мишачих клітин, яким генноінженерним шляхом надана здатність експресувати на своїй поверхні специфічний до поліовірусу рецептор. Використання цих двох ліній для лабораторної діагностики поліомієліту забезпечує високу чутливість і специфічність дослідження.

Вірус виявляють за ЦПД на моношар клітинної культури. Ідентифікацію вірусу здійснюють в РН мікрометодом із типоспецифічними стандартними сироватками до трьох типів поліовірусу. В Україні усі виділені поліовіруси направляють до Центральної лабораторії з діагностики поліомієліту, де і здійснюють підтверджуючі дослідження. Проведення внутрішньотипової диференціації поліовірусів здійснюють в Регіональній референс-лабораторії ВООЗ.

Серодіагностику здійснюють при дослідженні парних сироваток крові з метою виявлення наростання титрів антитіл. Використовують РЗК з антигенами трьох типів, РН із стандартними штамами вірусу. Вміст імуноглобулінів класів IgG, IgM, IgA визначають методом радіальної імунодифузії за Манчіні.

Лікування. Для лікування застосовують патогенетичну та симптоматичну терапію. Етіотропна терапія не розроблена. Імуноглобуліни гомологічні застосовуються тільки для попередження розвитку паралітичних форм захворювання.

Особливості епідеміології та специфічна профілактика. У поширенні поліомієліту ретроспективно виділяють кілька періодів. До середини XIX століття це захворювання зустрічалось переважно у вигляді спорадичних випадків у країнах Європи та Америки. Наприкінці XIX і на початку XX століття масові епідемії поліомієліту в різних країнах Європи, Північної Африки та Америки охоплювали десятки тисяч людей, при цьому майже 10 % з них помирали, а біля 40 % – ставали інвалідами. Після другої світової війни поліомієліт набуває епідемічного поширення практично у всіх країнах світу. Після впровадження специфічної профілактики поліомієліту захворюваність почала спадати і він став керованою інфекцією. У 1988 році ВООЗ прийняла план дій з глобальної ліквідації поліомієліту, що передбачав: високий рівень імунізації дітей у всьому світі оральною поліомієлітною вакциною (ОПВ); відсутність випадків захворювання на поліомієліт, спричинених дикими штамми поліовірусів; відсутність дикого вірусу поліомієліту в усіх

клінічних зразках та зразках, відібраних із об'єктів навколишнього середовища в будь-якому регіоні світу; ідентифікацію всіх циркулюючих вакцинних та диких штамів поліовірусів. Досить високий відсоток охоплення щепленнями ОПВ дитячого населення планети (біля 90 %), у багатьох країнах світу, в тому числі і в Україні, призвели до повного зникнення випадків поліомієліту в розвинутих країнах та різкого зниження захворюваності на поліомієліт у країнах, що розвиваються. На початку XXI століття Україна отримала статус країни, вільної від циркуляції "дикого" (вірулентного) поліовірусу.

Історія специфічної профілактики поліомієліту починається з першої інактивованої вакцини, яка була розроблена американським ученим Дж. Солком у 1953 р. Через три роки А. Себін отримав атенуйовані штами вірусів поліомієліту всіх трьох типів. У 1958р. М. П. Чумаков та О. О. Смородинцев розробили першу живу культуральну вакцину, використовуючи в якості вакцинних штамів Себіна трьох типів. У сучасних умовах застосовують ОПВ та ІПВ (інактивована поліомієлітна вакцина). До складу ОПВ входять живі ослаблені віруси поліомієліту штамів Себіна типу 1 (LS-с, 2ab), типу 2 (P712, Ch, 2ab), типу 3 (Leon, 12α,β). Віруси культивовані у первинно-трипсинізованих культурах нирок мавпи або у перещеплюваній культурі VERO. До складу ІПВ входять віруси поліомієліту 1, 2, 3 типів, культивовані в клітинах VERO та інактивовані формаліном.

У таблиці 20.4 подано порівняльну характеристику живої та інактивованої вакцини проти поліомієліту.

Таблиця 20.4. Порівняльна характеристика вакцин Солка і Себіна

Переваги	Недоліки
<i>Убита вакцина (Солка)</i>	
Відсутність можливості реверсії	Вводиться парентерально Не створює місцевого імунітету Потребує багатьох ревакцинацій
<i>Жива вакцина (Себіна)</i>	
Вводиться перорально Створює місцевий і загальний імунітет Потребує меншої кількості ревакцинацій	Можлива реверсія вірулентності? Не виключена фетопатогенність

20.1.1.2. Віруси Коксакі А і В

Таксономія. Віруси Коксакі вперше були виділені у 1948 р. G. Dalldorf і G. M. Sickles під час епідемічного спалаху поліомієлітоподібного захворювання в американському містечку Коксакі, звідки і пішла їх назва. Віруси Коксакі – маленькі РНК-вмісні віруси із родини пікорнавірусів та роду ентеровірусів. Відповідно до нової класифікації, яка враховує не тільки фізико-хімічні, морфологічні, біологічні та серологічні властивості вірусів, а в першу чергу геномні характеристики, Коксакі увійшли до наступних видів ентеровірусів: ентеровірус людини А (Коксакі А2–8, 10, 12, 14, 16), ентеровіруси людини В (Коксакі А9, Коксакі В 1–6), ентеровіруси людини С (Коксакі А 1, 11, 13, 15, 17–22, 24).

Структура. Віруси Коксакі А і В є типовими представниками роду ентеровірусів з відповідною морфологією.

Патогенез та клінічні прояви. Первинна репродукція вірусів Коксакі відбувається у слизовій оболонці носоглотки, що супроводжується симптоматикою герпангіни з висипаннями на задній стінці глотки, фарингітом тощо, та у лімфоїдній тканині кишечника з екскрецією вірусу з фекаліями протягом 3–4 тижнів. За первинною репродукцією у місці вхідних воріт розвивається вірусемія, внаслідок чого вірус потрапляє в головний та спинний мозок, у легені, серце, печінку та інші

органи і системи. В уражених органах формуються осередки некрозу. Ураження вірусом спинного мозку призводить до розвитку поліомієлітоподібних захворювань. Доведена роль персистуючих вірусів Коксакі у виникненні цукрового діабету, міокардиту, інфаркту міокарда. Тривалість інкубаційного періоду при гострій Коксакі-вірусній інфекції коливається від 2 до 10 діб.

Імунітет. Після перенесеного захворювання з'являються типоспецифічні віруснейтралізуючі антитіла, що зберігаються протягом усього життя.

Вірусологічна діагностика Коксакі-вірусної інфекції здійснюється шляхом виділення вірусу в культури клітин або через організм новонароджених мишей-сисунів. Для ефективного виділення вірусів використовують 2–3 лінії чутливих культур. Виділення вірусів на мишах має свої особливості. Це мають бути миші віком 1–3 дні, оскільки із збільшенням віку їх чутливість до вірусів зменшується. Щоденне спостереження за тваринами проводять упродовж 14 днів від моменту зараження. Клінічні прояви, зумовлені вірусом Коксакі А, виникають на 2–5 день і характеризуються появою парезів і м'явих паралічів м'язів спини та кінцівок. Клінічні прояви, зумовлені вірусом Коксакі В, виникають на 4–9 день і характеризуються появою спастичних паралічів. Інколи паралічі реєструються при інфікуванні підліткових або дорослих мишей (рис. 20.5).

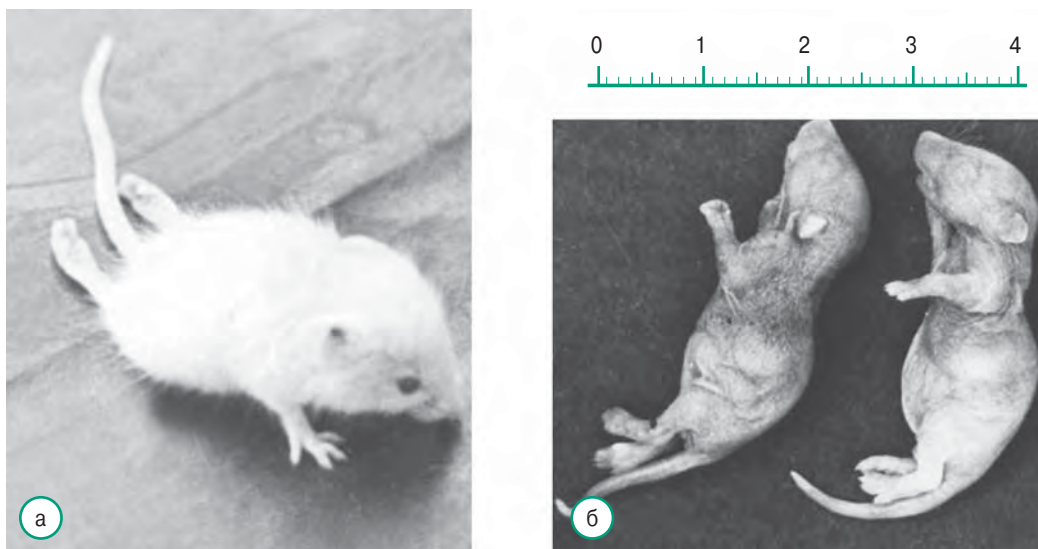


Рис. 20.5. Коксакі-інфекція у мишей.

а – доросла миша з в'ялим паралічем задніх кінцівок; б – в'ялі паралічі у новонароджених мишей

Серологічна діагностика здійснюється з метою виявлення специфічних антитіл у парних сироватках крові хворих.

Застосування ЗТ-ПЛР при діагностиці Коксаки-вірусних інфекцій доцільне при виділенні штамів, що не культивуються у клітинних культурах.

Профілактика. Специфічна профілактика не розроблена.

20.1.1.3. Віруси ЕСНО

Таксономія. Віруси ЕСНО вперше були виділені на початку 50-х років XX століття у США *M. Ramos-Alvarez* і *A. Sabin* при широкому застосуванні методу культури клітин. Виділені віруси отримали назву кишечних цитопатогенних людських вірусів-сиріток, оскільки їх роль у патології людини ще не була визначена (від англ. **E**nteric **C**ytopathogenic **H**uman **O**rphans viruses). Відповідно до сучасної класифікації віруси ЕСНО відносяться до родини Picornaviridae, роду Enterovirus, виду Human enterovirus B. Загальне число серотипів – 28 (1–7, 9, 11–21, 24–27, 29–33).

Клінічні прояви. Віруси ЕСНО нерідко перебувають у кишечнику дітей та дорослих без будь-яких проявів захворювання. Разом з тим, накопичено величезний матеріал про їх здатність, подібно до вірусів Коксаки, уражувати різні паренхіматозні органи, нервову систему. Найчастіше реєструють ЕСНО-вірусні асептичні менінгіти, які частіше уражують дітей і поширюються у вигляді спалахів. Останніми роками доведена роль деяких ЕСНО-вірусів спричиняти важкі форми увеїтів. Спалахи ЕСНО-вірусного увеїту спочатку були зареєстровані в Росії і мають тенденцію до епідемічного поширення.

Вірусологічна діагностика ЕСНО-вірусної інфекції здійснюється шляхом виділення вірусів у культурі клітин, серологічним методом і за допомогою ЗТ-ПЛР та молекулярної гібридизації.

Профілактика. Специфічна профілактика на сучасному етапі не проводиться. Для локалізації спалахів захворювання вдаються до щеплень ОПВ, оскільки атенуйовані штами Себіна інтерферують з вірусами ЕСНО, що обмежує їх репродукцію у кишечнику.

20.1.1.4. Ентеровіруси 68, 69, 70, 71, 73

Клінічні прояви та симптоми, з якими пов'язують віруси даної групи, різноманітні. Це можуть бути пневмонії (Е68), асептичний менінгіт (Е70, Е71),

менінгоенцефаліт (Е70, Е71), паралічі (Е70, Е71), екзантема (Е71), набряк легенів із летальним завершенням (Е71), гарячка з конвульсіями (Е73), гострий геморагічний кон'юнктивіт (Е70).

Вірусологічна діагностика. Методи лабораторної діагностики подібні до інших ентеровірусів.

Лікування. Патогенетична і симптоматична терапія.

20.1.2. РИНОВІРУСИ

Риновіруси людини (від лат. *rhinus* – ніс) уперше були виділені *D. A. Tyrrell* у 1960 році із носоглоткових змивів хворих на гострий риніт. Риновіруси людини належать до родини Picornaviridae, роду Rhinovirus. До останнього входять понад 100 серотипів риновірусів, з яких 18 серотипів – риновіруси людини А (1, 2, 7, 9, 11, 15, 16, 21, 29, 36, 39, 49, 50, 58, 62, 65, 85, 89), 3 серотипи – риновіруси людини В (3, 14, 72) та 82 некласифіковані серотипи (риновіруси людини серотипів 4–6, 8, 10, 12, 13, 17–20, 22–28, 30–38, 40–48, 51–57, 59–61, 66–71, 73–84, 86–88, 90–100 та риновіруси великої рога-тої худоби 1–3). Прототипний представник – риновірус людини штам HRV-A. Риновіруси людини належать до провідних збудників гострих респіраторних вірусних захворювань верхніх дихальних шляхів.

Морфологія. Риновіруси належать до простих РНК-вмісних вірусів і за морфологією, структурними особливостями та хімічним складом майже ідентичні ентеровірусам.

Культивування. Риновіруси не розмножуються в організмі лабораторних тварин і не викликають у них будь-яких клінічних проявів. Риновіруси не культивуються у перещеплюваних клітинних культурах.

Риновіруси здатні до культивування у первинно-трипсинізованих та диплоїдних культурах клітин нирок і легенів ембріона людини, а також в органій культурі трахеї ембріона людини. Спільним рецептором для всіх риновірусів є міжклітинна адгезивна молекула I (ICAM-I), що експресується на поверхні епітеліальних, фібробластних та ендотеліальних клітин. Оптимальна температура культивування +33–34 °С.

Резистентність. На відміну від ентеровірусів, риновіруси чутливі до дії кислих значень рН – швидко інактивуються при рН 3,0–5,0, холодолюбні – оптимальна температура для їх репродукції +33 °С. Риновіруси стійкі до дії багаторазового

заморожування та розморожування, тривало зберігаються при температурі 50–60 °С. Порівняльні

біологічні характеристики ентеровірусів і риновірусів представлені у таблиці 20.5.

Таблиця 20.5. Диференціація ентеро- і риновірусів за біологічними ознаками

Властивість	Ентеровіруси	Риновіруси
Тропізм	Кишечник	Верхні дихальні шляхи
Оптимум росту	36–37 °С	33–34 °С
Стійкість при рН 3,0	Стійкі	Руйнуються
Аерація при культивуванні	Не потрібна	Необхідна

Епідеміологія. Риновіруси мають повсюдне поширення. Спорадична захворюваність у дорослих і дітей реєструється впродовж усього року. Сезонний підйом захворюваності в країнах помірного клімату реєструється двічі на рік і співпадає з холодним періодом на початку осені та пізньої весни. Джерело збудника при риновірусній інфекції – хвора людина, яка починає виділяти вірус в кінці інкубаційного періоду за 1–2 дні до початку клінічних проявів захворювання та впродовж перших 2–3 діб гострого періоду захворювання. Основний механізм передачі збудника – краплинний. Особливо швидко захворювання поширюється серед дітей в організованих та закритих колективах.

Клінічні прояви. Інкубаційний період при риновірусних інфекціях складає 2–5 діб. Захворювання починається гостро і найчастіше реєструється як ГРВІ або ГРЗ (у народі захворювання більш відоме як “застуда”). Особливістю клінічного перебігу риновірусної інфекції є ринорея та переважання місцевих проявів над загальноінфекційними симптомами. У дітей захворювання може супроводжуватись високою температурою тіла, проте у дорослих людей підвищення температури спостерігається рідко або дуже рідко. Тривалість захворювання зазвичай складає 7 діб, рідко – 14 діб. У дітей раннього віку риновірусні риніти нерідко ускладнюються отитом, гострим синуситом, трахеобронхітом або навіть пневмонією.

Вірусологічна діагностика риновірусної інфекції здійснюється шляхом виділення вірусів із носоглоткових змивів у спеціальних лініях первинно-трипсинізованих або диплоїдних клітин. У разі первинного виділення риновірусів цитопатичні зміни у клітинах реєструються на 2–7 день, іноді пізніше. Заражені культури клітин спостерігають

протягом трьох тижнів. ЦПД вірусу характеризується появою у моношарах заокруглених клітин із зміненим світлозаломленням.

Серологічна діагностика здійснюється шляхом дослідження парних сироваток крові у РН, проте через велику кількість серотипів риновірусів практично не застосовується.

Для експрес-діагностики методом непрямої імунофлуоресценції матеріалом для дослідження слугують носоглоткові змиви та мазки з порожнини носа.

Останнім часом значного впровадження набули молекулярно-генетичні методи дослідження (ЗТ-ПЛР, ПЛР у реальному часі).

Лікування. Засоби специфічної противірусної терапії не розроблені. Застосовується тільки симптоматична терапія.

Профілактика. Специфічна профілактика не розроблена, що пов'язано з великою кількістю серотипів риновірусів.

20.1.3. АФТОВІРУСИ

До роду Aphthovirus родини Picornaviridae входять віруси, що переважно спричиняють захворювання у тварин і дуже рідко – у людини. Це вірус ящуру (7 серотипів) та віруси риніту коней А (1 серотип). Прототипний штам – FMDV (foot-and-mouth disease virus).

Віруси ящуру викликають зоонозну інфекційну хворобу парнокопитних тварин. Захворювання тварин відзначається в усіх країнах Європи, Азії, Африки та Америки. Епізоотії бувають значними і завдають великих збитків тваринництву. Люди хворіють рідко. Ящур (син.: епідемічний стоматит; лат. – *aphthae epizooticae*) у людини клінічно про-

являється гарячковою реакцією, афтозним ураженням слизової оболонки рота, шкіри рук, а також шкіри ступень.

Морфологія. Афтовіруси належать до простих РНК-вмісних вірусів і за морфологією, структурними особливостями та хімічним складом майже ідентичні ентеровірусам.

Резистентність. Вірус ящуру стійкий до дії етилового спирту, ефіру та хлороформу. У висушеному стані вірус ящуру тривало зберігає свою інфекційну активність (18–35 днів), швидко руйнується 2–3 % розчином NaOH, при кислих значеннях рН середовища, під дією 2 % розчину формаліну, хлорного вапна. При температурі 85 °С вірус інактивується за 30 хвилин, при 100 °С – миттєво. У молоці при 37 °С вірус ящуру зберігає інфекційну активність до 12 годин.

Епідеміологія. Джерелом збудника у природі найчастіше бувають сільськогосподарські тварини та дикі парнокопитні. Вірус ящуру виділяється з афту слини і з останньою потрапляє у навколишнє середовище. Важливо відзначити, що у хворої тварини всі органи та всі біологічні рідини (кров, молоко, сеча тощо) містять вірус. Людина найчастіше заражається від хворих тварин при споживанні молока та молочних продуктів, виготовлених із сирого молока (у 65,5 % випадків). Можливе зараження через мікротравми та тріщини у разі потрапляння вірусу на uszkodжену шкіру та слизові оболонки при догляді за тваринами. Після підсихання сечі хворих тварин вірус може з пилом потрапляти у повітря й аерогенним шляхом інфікувати людину.

Встановлено, що людина малочутлива до вірусу ящуру; але при цьому дорослі менш чутливі, ніж діти. Найчастіше на ящур хворіють доярки, люди, що доглядають за тваринами, ветеринари, працівники боєнь. Діти й жінки інфікуються при вживанні в їжу сирого молока та при обробці м'яса від хворих тварин.

Більша частина захворювань на ящур серед людей у нашій країні припадає на літні місяці року.

Імунітет після перенесеного захворювання має типоспецифічний характер і зберігається не більше 1 року.

Вірусологічна діагностика основана на виділенні вірусу ящуру з матеріалу хворого (вміст афту, слина, кров) у культурі клітин нирок тварин.

Для серологічної діагностики досліджують парні сироватки крові на предмет зростання титрів специфічних антитіл у 4 і більше разів у РН, РЗК, РНГА, ІФА.

У ветеринарній практиці широко застосовується біологічна проба на мишах, щурах, морських свинках та ін.

Лікування. Засоби специфічної противірусної терапії не розроблені. Застосовується тільки симптоматична терапія. Антибіотикотерапія неефективна.

Профілактика. Специфічна профілактика для людини не розроблена. У ветеринарній практиці для імунізації тварин використовують інактивовані та живі атенуйовані вакцини. Протиєпідемічні заходи в осередках ящуру носять переважно ветеринарний характер і спрямовані на ліквідацію хворих тварин та недопущення нових захворювань.

20.2.

РОДИНА REOVIRIDAE (РЕОВІРУСИ)

Термін “реовіруси” був введений у 1959 році Себіном і походить від англ. слів *respiratory, enteric, orphan*, що означає механізм передачі інфекції, локалізацію в організмі та певну невизначеність щодо захворювання, зумовленого цим збудником.

Таксономія. До родини реовірусів належать віруси, що дуже схожі поміж собою за основними ознаками віріонів, геному і структури капсиду. Унікальність вірусів цієї родини багато в чому пов'язана з унікальністю геному цих збудників – двонитковою фрагментованою РНК. До родини входять понад 500 вірусів, здатних уражувати

тварин та рослини, а також деякі арбовіруси. Віруси, патогенні для людини, відносяться до родів ортореовірусів (*Orthoreovirus*), орбівірусів (*Orbivirus*), колтівірусів (*Coltivirus*) та ротавірусів (*Rotavirus*). Вони викликають велику кількість респіраторних і кишкових захворювань. Деякі передаються комахами і належать до групи арбовірусних інфекцій.

Рід *Orthoreovirus* (від грец. *orthos* – правильний) представлений вірусами трьох серотипів, які широко розповсюджені та викликають як респіраторні, так і кишкові захворювання у людини.

Рід *Orbivirus* отримав свою назву з урахуванням того, що капсомери орбівірусів мають форму кільця (від лат. *orbis* – кільце). До цього роду входять віруси-збудники арбовірусних інфекцій: вірус Кемерово (переноситься кліщами та викликає кеме-ровську гарячку), вірус синього язика овець (переноситься мокрицями).

Рід *Coltivirus* (від англ. *Colorado thick encephalitis* – колорадський кліщовий енцефаліт) включає в себе арбовіруси, переносниками яких виступають кліщі. До колтівірусів належить збудник колорадської кліщової гарячки.

Рід *Rotavirus* (від лат. *rota* – колесо) включає в себе віруси-збудники гострих гастроентеритів у людей, тварин і птахів.

Структура. Реовіруси мають сферичну форму та розміри 60–85 нм. У реовірусів два або три білкові капсиди, які мають кубічний тип симетрії. Кількість білкових капсидів є відмінною характерною рисою кожного роду в родині реовірусів. Суперкапсидної оболонки немає. Внутрішній капсид і геномна РНК формують серцевину реовіруса. Серцевина вірусів містить у собі двониткову лінійну фрагментовану РНК (10–12 фрагментів). Внутрішній капсид реовірусів містить у собі систему транскрипції, білки лямбда-1, лямбда-3, мю-2. Від серцевини відходять шипи, представлені білком лямбда-2 (шипи серцевини). Зовнішній капсид представлено білками сигма-1, сигма-3, мю-1с. Лямбда-2, що формує шипи серцевини, пронизує зовнішній капсид і виступає назовні. Білок сигма-1 виявляє властивості гемаглютиніну та виконує функцію прикріплюючого білка. Білок мю-1с якимось чином пов'язаний з вірулентністю реовірусів і визначає їх здатність уражувати клітини ШКТ або ЦНС (рис. 20.6). До складу реовірусу входить РНК-залежна РНК-полімераза.

Репродукція. Процеси репродукції реовірусів багато в чому унікальні. Адсорбція реовірусів

здійснюється за рахунок взаємодії білків зовнішнього капсиду (сигма-1) з рецепторами чутливих клітин. Проникнення вірусу відбувається шляхом рецепторного ендоцитозу в цитоплазму клітини. Можливе проникнення вірусу за іншим механізмом, наприклад, за умови протеолітичної активації. Роздягання (часткова депротейнізація) відбувається в лізосомах, в яких завдяки ферментам вірус втрачає зовнішній капсид, після чого активізується РНК-залежна РНК-полімераза і в складі нуклеокапсиду починається транскрипція вірусної РНК, причому зчитується тільки одна нитка РНК (РНК-). Транскрипція геному відбувається у дві фази. На ранній фазі здійснюється транскрипція тільки частини геному (транскрибуються 4 із 10 фрагментів геному, що становить 40 %), але синтез іРНК йде у великих кількостях, причому з кожного фрагменту геномної РНК зчитується індивідуальна іРНК. Інформаційні РНК виходять (виштовхуються) із нуклеокапсиду і після модифікації з'єднуються з рибосомами клітини, тим самим забезпечуючи синтез вірусних білків. На пізній фазі транскрипції зчитується весь геном і утворена нитка РНК (РНК+) стає матрицею для синтезу дочірніх молекул вірусної РНК. Реплікація здійснюється за консервативним типом. Вихід вірусу з клітини відбувається одночасно при її руйнуванні (лізисі).

Ортореовіруси добре розмножуються у культурі клітин людини або мавп із розвитком ЦПД. У клітинах виявляються включення, що відповідають вірусним “фабрикам”. Орбівіруси можна культивувати на новонароджених мишах-сисунках при внутрішньомозковому введенні, у культурі клітин, деякі серотипи – в курячому ембріоні. Найбільші труднощі при культивуванні у клітинних культурах виникають при спробах виділення і накопичення ротавірусів людини.

Вірусологічна діагностика базується на виділенні збудника в культурі клітин або в організмі мишей-сисунців при інтрацеребральній інюкуляції матеріалу. За допомогою серологічного методу у реакціях нейтралізації, зв'язування комплекменту, непрямой гемаглютинації виявляють антитіла у парних сироватках крові хворих. Діагностика ротавірусної інфекції представлена у наступному підрозділі.

20.2.1. РІД ROTAVIRUS (РОТАВІРУСИ)

Таксономія. Ротавіруси (РВ) належать до родини Reoviridae та роду *Rotavirus*, який об'єднує вели-

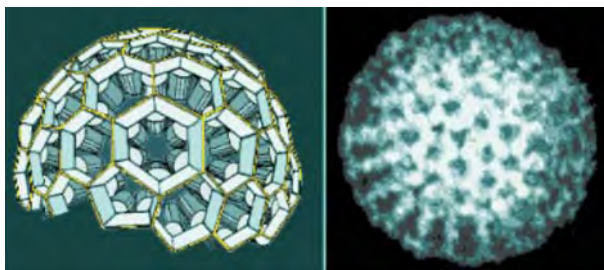


Рис. 20.6. Схематичне зображення реовірусів

ку кількість схожих за морфологією та антигенною структурою вірусів, що викликають діарейні захворювання переважно у новонароджених та дітей раннього віку, а також у новонароджених поросят, телят, коней, оленів, собак, котів, овець, кролів, мишей і птахів. Так, до роду *Rotavirus* входять ротавірус А (мавп), ротавірус В, ротавірус С (людини С/Bristol), ротавірус D (курей), ротавірус Е (поросят), ротавірус F (курей, F/A4), ротавірус G (курей, G555). Типовим представником роду є ротавірус мавп, штам SA11.

Структура. При електронномікроскопічному дослідженні вірус являє собою сферичну частинку діаметром 70 нм, із характерною морфологією, що нагадує колесо від дитячої машинки (від лат. *rota* – колесо), триметричну структуру з лівообертальною ікосаедральною симетрією нуклеокапсиду і триангуляційним числом Т-13. Вірус має серцевину, що містить генетичний матеріал та внутрішні білки, і три білкові оболонки – внутрішній, середній та зовнішній капсиди (рис. 20.7).

Внутрішній капсид оточує серцевину вірусу, його діаметр складає 15–20 нм. Він побудований із 60 димерів білка VP2 з молекулярною масою 102 кДа. Протеїни VP1, VP2, VP3 та РНК-овий генном разом формують нуклеокапсид РВ. Середній

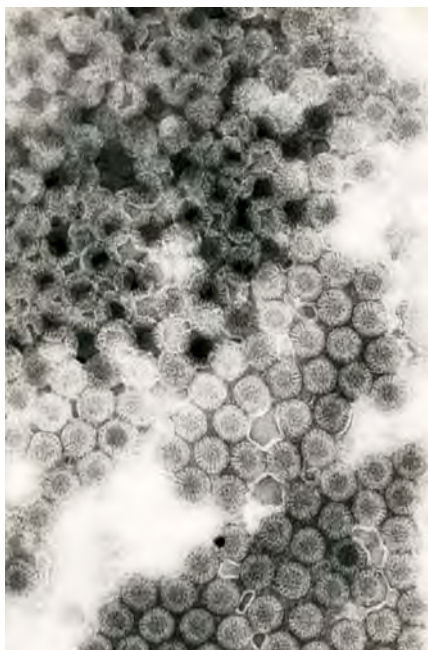


Рис. 20.7. Ротавіруси у фекаліях хворих. Електроннограма. Негативне контрастування

капсид знаходиться між внутрішнім та зовнішнім капсидами і побудований з 260 тримерів білка VP6 з молекулярною масою 41 кДа. Зовнішній капсид, товщиною 10 нм, складається з 780 одиниць глікопротеїну VP7 (37 кДа) та 60 шипів довжиною 12 нм, що утворюються димерами VP4 (87 кДа).

Характерним для будови РВ є наявність 132 каналів, які пронизують зовнішню та середню оболонки у 5 і 6 координатних позиціях. Більша частина каналів (120) проходять уздовж 6, а 12 каналів – уздовж 5 координатних центрів. Залежно від розмірів та розташування у просторі, розрізняють три види каналів, які відповідно позначають I, II, III. Маючи довжину 14 нм, канали занурюються всередину вірусу, звужуються, а потім розширюються і досягають поверхні білків внутрішньої оболонки вірусу. Розміри зовнішнього отвору каналів I і II типів складають приблизно 4 нм, у каналів III типу – 5,5 нм. Канали відіграють важливе значення у транспортуванні субстратів до геномної РНК і від неї – продуктів транскрипції, що утворилися за участю вірусної РНК-полімерази, локалізованої у серцевині вірусу.

Унікальний геном РВ представлено фрагментованою двонитковою РНК, яка має 11 фрагментів (генів). Фрагментований геном РВ за рахунок феномену рекомбінації забезпечує виникнення нових штамів, що має величезне біологічне значення для РВ. При електрофорезі у поліакриламідному гелі (ПААГ) 11 фрагментів вірусної РНК розміщуються чотирма групами, що мають 4, 2, 3 і 2 фрагменти відповідно. Кожний фрагмент кодує індивідуальний білок. Фрагменти геномної РНК 4-ї групи (10-й та 11-й гени) відрізняються у різних штамів за молекулярною масою і зумовлюють формування “короткого” і “довгого” електрофоретичних РНК та типи міграції. Електрофоретичний РВ корелює з патогенністю вірусу і, відповідно, з характером клінічних проявів інфекції (рис. 20.8).

Білки РВ (*viral protein* – VP) представлені 6 структурними поліпептидами: 4 білки серцевини і внутрішнього та середнього капсидів (VP1, VP2, VP3, VP6), 2 структурними поліпептидами зовнішнього капсиду (VP4, VP7) і 5 неструктурними поліпептидами (NSP1–NSP5). Два структурних білки VP7 (глікопротеїн або G-білок) та VP4 (білок, що розщеплюється протеазами, або Р-білок) формують зовнішній капсид. Крім того, гліколізований білок VP7 є носієм типоспецифічних антигенних детермінант та основним протективним антигеном, на який в організмі виробляються віруснейтралізуючі антитіла.

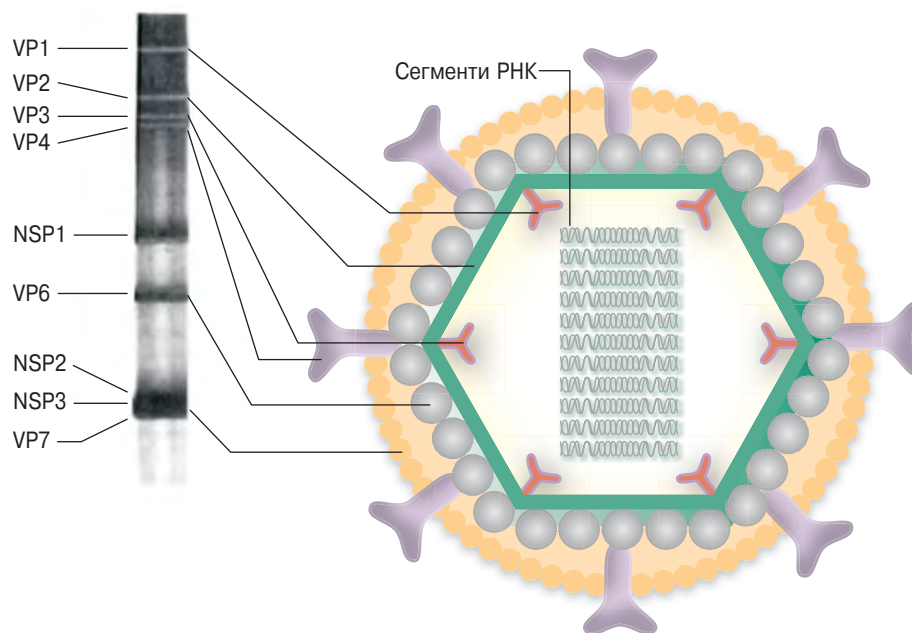


Рис. 20.8. Електрофорез РНК ротавірусів та білки, які кодуються відповідними ділянками РНК

Білок VP4 (негліколізований) є носієм типоспецифічних антигенних детермінант і синтезується у вигляді неактивного попередника, який нарізається протеазами клітини-хазяїна на 2 субодиниці – VP5 і VP8. Процес нарізання забезпечує функціональну активність, проникнення в чутливу клітину, інфекційність та вірулентність. Структурні білки VP1, VP2, VP3 і VP6 кодуються відповідно генами 1, 2, 3 і 6 і забезпечують антигенні зв'язки між різноманітними штамами РВ людини і тварин.

Із неструктурних білків РВ (NSP1, NSP2, NSP3, NSP4, NSP5, NSP5A) найбільше значення має NSP4, який має властивості ентеротоксину і зумовлює розвиток секреторної діареї. До складу РВ входить фермент ендогенна РНК-полімераза.

Сучасна класифікація РВ базується на використанні імунологічних, молекулярно-генетичних, електрофоретичних методів дослідження та визначенні первинної структури геному методом секвенування. Серологічна класифікація базується на виявленні типоспецифічних антигенів в РН або методом ІФА. Відповідно до критеріїв серологічної класифікації, РВ формують 7 груп, які позначаються латинськими буквами від А до G (табл. 20.6).

Білки зовнішнього капсиду VP7 (G) та VP4 (P) визначають процес проникнення вірусу у клітину, а також клітинний тропізм та вірулентність РВ. Саме по

цих двох білках розроблено типування РВ. Оскільки VP7 є головним антигеном зовнішньої оболонки, то серотип, що визначається ним, позначається як G-тип (глікопротеїн). Другий білок зовнішнього капсиду VP4 позначається як P-тип, тобто чутливий до протеїнази. Таким чином, РВ типуються за G- та P-антигенами. У світі найбільше поширені G-серотипи 1–4 (G1, G2, G3, G4) та P-серотипи 8, 4 (P8, P4). В різних країнах світу реєструються різні штами РВ. Так, наприклад, встановлено, що в Аргентині, Парагваї, Камеруні, Великій Британії поширений G5-серотип; в Італії, Болгарії, США, Австралії – G6, в Індії й Таїланді – G10. У Бразилії одна третина всіх випадків ГКІ ротавірусної природи викликається серотипами [P6 G1], [P6 G3], [P6 G4], [P3 G1]. У Бангладеш 10 % штамів РВ людини мали комбінацію [P4 G1] або [P4 G4]. У Південній Африці та Гвінеї-Бісау реєструється переважно Р6-серотип. В Україні найчастіше діти інфіковані ротавірусом групи А серотипами [P8 G3] та [P6 G1]. Дослідження 2000–2006 років показали, що ті серотипи РВ, що вважалися дуже рідкісними, набули тенденції до більшого поширення. Так, зареєстровано циркуляцію G9-серотипу РВ у Бангладеш, Великій Британії, США, Україні та деяких інших країнах світу. Цілком можливо, що G9-серотип стане п'ятим із глобально важливих серотипів, які

Таблиця 20.6. Класифікація РВ за G- та Р-серотипами

Родина	Reoviridae
Рід	Rotavirus
Група	A, B, C, D, E, F, G...
Підгрупа (VP6)	I, II; I+II, ні I ні II
G-серотип (VP7)	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14
P-серотип (VP4)	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11

сформувались нещодавно або раніше не були визначені через недоліки у діагностиці.

Резистентність. РВ характеризуються стабільністю у фекаліях і відносною резистентністю до найчастіше застосовуваних дезінфекційних засобів. На різних об'єктах довкілля вони зберігають життєздатність від 10–15 діб до 1 місяця, у фекаліях – від кількох тижнів до 7 місяців. Віруси стійкі до дії ефіру, хлороформу та інших органічних розчинників, до дії ультразвуку. Ефективним дезінфектантом є 96 % розчин етанолу, менш ефективні – 4–10 % розчин формальдегіду, натрію гіпохлориду. РВ повністю інактивуються при УФ-опромінюванні за 15 хв., при дії 8 % розчину формальдегіду за 5 хв. та 70 % етанолу за 30 хв., 2 % розчину лізолу, 2 % розчину фенолу або 1 % розчину H_2O_2 за 1 годину. РВ втрачають інфекційну активність під час кип'ятіння протягом 30 хв. та після обробки розчинами з рН більше ніж 10 і менше ніж 2. Інфекційність РВ підвищується в разі використання протеолітичних ферментів – трипсину або панкреатину (так звана протеолітична активація РВ).

Репродукція. Ротавіруси можуть приникати у клітину шляхом рецепторного ендоцитозу, як інші представники родини реовірусів. Вважається, що такий шлях хибний і неефективний для ротавірусів. Найефективнішим є проникнення вірусу за умови протеолітичної активації збудника трипсиноподібними ферментами, утворення інфекційних субвіріонних частинок, що проникають крізь мембрану у цитоплазму клітини. Ферменти серцевини ініціюють продукцію іРНК, використовуючи в якості матриці РНК з негативною полярністю. Білки VP7 та NS28 синтезуються як глікопротеїни та експресуються в ендоплазматичному ретикулумі. РНК+ одночасно виконує функції іРНК. Вона включається всередину капсидів як матриця для реплікації +/- фрагментованого геному. Капсиди ротавірусів агрегують, зв'язуються з білком NS28 в ендоплазматичному ретикулумі та долу-

чають VP7. Вірус виходить з клітини при її лізисі (рис. 20.9).

Епідеміологія. Систематичне вивчення РВ людини почалося з 1973 р., коли група австралійських дослідників – R. F. Bishop, G. P. Devidson, J. H. Holmes – виявила невідомий вірус, що спричиняв гострий гастроентерит у дітей Австралії.

До особливостей епідемічного процесу при ротавірусній інфекції (РВІ) на сучасному етапі можна віднести: повсюдне поширення; виражену зимову та зимово-весняну сезонність підйому захворюваності; низьку інфікуючу дозу збудника (10–100 вірусних частинок); високу вогнищевість в організованих колективах; сприйнятливості осіб усіх вікових категорій; частіше ураження дітей віком до двох років, з максимумом захворювань серед дітей у віці від 6 до 12 міс; високу активність водного і побутового факторів передачі; безсимптомне вірусоносійство серед дітей та дорослих; можливість внутрішньолікарняного розповсюдження; феномен подолання міжвидового бар'єра.

Джерелом збудника при РВІ є хворий на гастроентерит, який виділяє вірус із фекаліями. Епідемічно небезпечними є особи без клінічних проявів захворювання і здорові вірусоносії. Рівень вірусоносійства серед населення досягає 9 %, а серед контактних осіб під час спалаху – понад 30 %. Найчастіше вірусоносіями стають діти віком від 2-х років та дорослі.

Серед госпіталізованих новонароджених дітей виділення РВ не супроводжується діареєю у 70 % випадків. Серед госпіталізованих дітей віком від 1 міс. до 2 років рівень вірусоносійства складає 26–50 %.

Основний механізм передачі – фекально-оральний. Чинники передачі – водний, харчовий, контактно-побутовий.

Масивне виділення РВ з фекаліями відбувається з перших днів і навіть годин від початку розвитку клінічних ознак РВІ, максимум його виділення

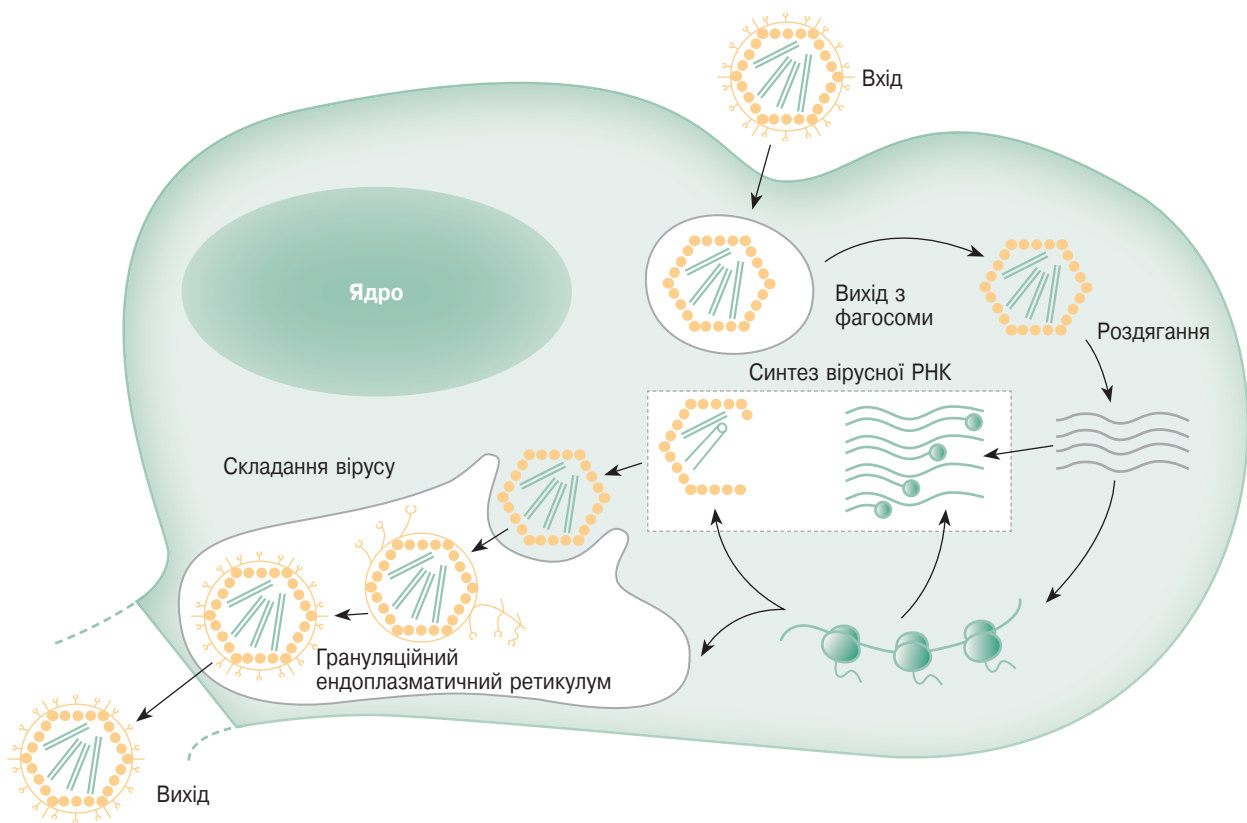


Рис. 20.9. Схема репродукції ротавірусів

спостерігається у перші 3–5 днів від початку хвороби. У ці дні хворий являє собою найбільшу небезпеку для оточуючих. При цьому кількість вірусів сягає 10^9 – 10^{12} вірусних часток в 1 г фекалій, а інфікуюча доза становить всього 10–100 вірусних часток. Тривалість виділення вірусу класично складає 7–8 днів від початку захворювання. Проте іноді екскреція вірусу триває протягом 2–3 тижнів і часто не корелює з тяжкістю перебігу захворювання.

РВІ є висококонтагіозним захворюванням. Інфікування під час контакту з хворим відбувається практично у 63 % випадків. У дітей і дорослих інфекція може проявлятися у вигляді спорадичних випадків, локальних групових захворювань і масових спалахів з охопленням різних груп населення на значних територіях.

РВІ поширена на всіх континентах. Її водні, харчові та контактнo-побутові спалахи реєструються в усіх регіонах світу, проте найбільша кількість – у країнах, що розвиваються. Щорічно у світі реєструється майже 1 млн летальних випадків РВІ серед дітей віком до 5 років.

Спорадичні випадки захворювань на РВІ реєструються у країнах з помірним кліматом протягом усього року, проте у зимово-весняний період спостерігається сезонний підйом захворюваності. Серед дітей до двох років з ГКІ у зимовий період питома вага РВІ коливається від 76 до 95 % випадків. В Україні основна кількість випадків реєструється з січня по березень включно.

Суттєвої різниці в розподілі хворих за статтю як серед дітей, так і серед дорослих не виявляється.

Статистичний облік випадків захворювання на РВІ в Україні введено на початку 90-х років ХХ століття. Показники захворюваності в окремі роки коливались від 0,94 до 3,18 на 100 тис. населення, проте щороку велика кількість гострих гастроентеритів залишається етіологічно не розшифрованою (близько 45 %).

Патогенез і клініка. Відповідно до класифікації ВООЗ, усі діарейні захворювання людини поділяють на інфекційні та неінфекційні. У свою чергу, інфекційні діареї поділяють на інвазивні (запальні, кров'янисті) та секреторні (незапальні, водянисті).

Патогенез діареї при ГКІ за механізмом розвитку діарейного синдрому наразі поділяють на осмотичний, секреторний та ексудативний. Осмотичний механізм діареї переважає при вірусних ГКІ і в першу чергу при РВІ. Вважається, що події при РВІ відбуваються таким чином: наявність у РВ білкових капсидів робить їх стійкими до дії кислого середовища шлунка, жовчі, протеолітичних ферментів організму людини. Останні ще й здатні активізувати РВ (феномен протеолітичної активації), тому віруси потрапляють в організм через ротову порожнину і без перешкод досягають тонкої кишки, де й починають розмножуватися у зрілих ентероцитах, що містяться на верхівках ворсинок дванадцятипалої кишки. Репродукція РВ у диференційованих ентероцитах призводить до їх руйнування і злущування у прозір кишки, внаслідок чого верхівки ворсинок оголюються, набрякають, змінюють форму, стають короткими, збільшується глибина крипт і зменшується довжина ворсинок. Злущені клітини разом з величезною кількістю вірусу та залишками їжі накопичуються у кишках, а потім просуваються у нижні відділи травного каналу і потрапляють у зовнішнє середовище з фекаліями хворої дитини. Оскільки високодиференційовані ентероцити ворсинок тонких кишок у нормі продукують ферменти, дисахаридази і лактазу включно, то під час інфекції формується функціональна недостатність ферментів, наслідком якої є незасвоєння простих та накопичення складних цукрів у ШКТ. Гістохімічно підтверджено, що активність дисахаридаз при РВІ пригнічена. Дослідження *in vitro* довели ще й наявність порушень натрій-калієвого насоса, який відновлюється лише після введення глюкози. У товстій кишці дисахариди та прості цукри порушують осмотичну рівновагу, що призводить до транспорту води із тканин організму у прозір кишок, внаслідок чого частота випорожнень становить 12–15 разів на добу, а тривалість діареї в середньому складає біля 5 діб, що призводить до дегідратації організму.

Дослідження патогенезу РВІ в модельних умовах на тваринах-гнотобіотах не тільки підтверджує наявність осмотичного механізму діареї, але й вказують на можливість реалізації секреторного (ентеротоксичного) механізму розвитку діареї та його зв'язку з білком NSP4, що відіграє роль вірусного ентеротоксину. Отримано певні докази участі інших білків РВ у формуванні та розвитку секреторної діареї.

Інкубаційний період при РВІ складає від 15 год. до 5 діб. Клінічні прояви характеризуються гострим

початком, підвищенням температури до 37,5–39 °С, водянистою діареєю, блюванням, інтоксикацією. Найхарактернішим клінічним проявом РВІ є діарея. У новонароджених дітей РВІ може починатися гостро з проявів загальної інтоксикації, а саме: з пригнічення, зниження тону м'язів, блідості шкіри, млявого ссання або відмови від харчування. Першими клінічними проявами РВІ у новонароджених та недоношених дітей можуть бути гастроінтестинальні розлади: зригування, блювання (здебільшого молоком, але можуть бути домішки слизу, жовчі), здуття живота, поява частих та водянистих випорожнень, дегідратація. Підвищення температури тіла у новонароджених та недоношених дітей з РВІ спостерігається рідко, не перевищує 38 °С і триває протягом першого-другого днів захворювання.

Імунітет. Специфічний активний імунітет формується при будь-якій формі РВІ, а також в результаті імунізації. Специфічні імуноглобуліни IgM з'являються на першому тижні, а через 6–10 тижнів зникають. Пізні антитіла класу IgG з'являються наприкінці першого тижня, набувають максимальних значень через 2–3 тижні та, поступово знижуючись, зберігаються протягом 40 тижнів і більше. Імунітет достатньо стійкий. До 6 років антитіла виявляються практично у 90 % дітей. Захисне значення мають секреторні антитіла IgA, що захищають слизову оболонку ШКТ. Секреторні антитіла IgA з'являються через 2 тижні після початку захворювання, досягають максимальних значень через кілька тижнів, і в подальшому їх рівень поступово знижується. Ці ж антитіла спричиняють пасивний імунітет першого півріччя життя при грудному вигодовуванні.

Вірусологічна діагностика. Передбачає використання класичного вірусологічного методу, експрес-діагностики, серологічних методів. Матеріал для дослідження – фекалії та сироватка крові. РВ та їх антигени виявляють у фекаліях методами ЕМ, ІЕМ, ІФА, реакції коагуляції, простими/швидкими тестами різного формату, в тому числі в РЛА, РНГА, в ІХА-тестах. Геномну РНК виявляють методом ПЛР із зворотною транскрипцією (ЗТ-ПЛР).

Виділення РВ із фекалій здійснюють у первинно-трипсинізованих культурах клітин нирки африканської зеленої мавпи, нирки макаки-резуса, нирки ембріона свині та у перещеплюваних культурах клітин РАМТ, 4647, СНЕВ, МА-104, VERO за умови протеолітичної активації трипсином і при ролерному культивуванні. Чутливість до РВ людини притаманна також таким лініям культур клітин, як клітини

карциноми прямої кишки людини HT-29, карциноми товстої кишки Сасо-2, нирки великої рогатої худоби GBK. Ідентифікацію проводять в РН.

У сироватці крові виявлення специфічних протиротавірусних антитіл та наростання титрів антитіл проводять серологічним методом у РГНГА, ІФА, РН, РНГА, РІФ.

Лікування. Етіотропна терапія не розроблена. Комплексна патогенетична терапія спрямована на регідrataцію, дезінтоксикацію організму та нормалізацію мікробіоценозу кишечника. Обов'язковим компонентом лікування є дієтотерапія з урахуванням дисахаридазної недостатності. В останні роки регідраційну терапію доповнюють ентеральною сорбцією, використовуючи ентеросорбенти.

Профілактика. Основними заходами при РВІ є санітарно-гігієнічні, спрямовані на розрив

фекально-орального механізму передачі, забезпечення населення водою гарантованої якості, доброякісними продуктами харчування, безпечними в епідемічному відношенні, на виконання умов, які гарантують додержання санітарних вимог стосовно умов приготування, транспортування, зберігання, реалізації продуктів харчування, забезпечення виконання санітарно-технічних норм та санітарно-протиепідемічного режиму у дитячих дошкільно-шкільних, середньоосвітніх, оздоровчих закладах, правил особистої гігієни, проведення гігієнічного навчання.

Специфічна профілактика – розроблені і впроваджуються дві оральні живі атенуйовані ротавірусні вакцини для застосування у дітей. Вакцини пройшли реєстрацію вже у 60 країнах світу, одна з них – в Україні.

20.3.

РОДИНА BUNYAVIRIDAE (БУНЬЯВІРУСИ)

Родина Bunyaviridae об'єднує понад 250 серотипів вірусів, більшість з яких входять до 5 родів: Bunyavirus, Hantavirus, Nairovirus, Phlebovirus, Tosrovirus. За кількістю вірусів це найчисельніша родина у царстві Vira. Типовими представниками даних родів є: вірус Буньямвера, вірус москитної гарячки Сицилія (вірус сицилійської гарячки), вірус хвороби овець Найробі, вірус Хантаан. Тосповіруси непатогенні для людини.

Буньявіруси – це типові арбовіруси, що циркулюють у природних осередках та передаються членистоногими. Вони поширені по всій земній кулі, і особливо на території країн з тропічним та субтропічним кліматом. В Україні буньявіруси зустрічаються у Поліссі, Карпатах, Причорномор'ї та АР Крим.

Прототипом вірусів цієї родини став перший її представник, виділений у Центральній Африці – вірус Буньямвера (назва вірусу дана від назви місцевості Буньямвера в Уганді).

Структура. Буньявіруси – це РНК-вмісні віруси складної будови. Віріони буньявірусів мають сферичну або овальну форму, діаметр 80–120 нм.

Геном представлений унікальною однонитковою молекулою РНК з негативною полярністю (мінус-РНК), фрагментованою на три сегменти. Три сегменти РНК у складі нуклеокапсиду мають

різні розміри і позначаються відповідно: L (long) – довгий, M (medium) – середній, S (short) – короткий. Геномна РНК неінфекційна. На відміну від інших РНК-вмісних вірусів з негативним геномом (Orthomyxoviridae, Paramyxoviridae, Rhabdoviridae), буньявіруси не мають М-білка, що відповідно робить їх пластичнішими. Серцевина віріона містить три РНП та оточена подвійним шаром ліпідів. На поверхні віріона є невеликі схожі на маленькі палички шипи (ості), сформовані глікопротеїнами G1 та G2 (рис. 20.10).

Поверхневі глікопротеїни G1 та G2 кодуються сегментом М геномної РНК, мають гемаглютинуючі властивості, та виконують функцію типоспецифічних протективних антигенів. Білок N має властивості групоспецифічного антигену.

Репродукція буньявірусів. Віруси проникають у чутливу клітину шляхом рецепторного ендоцитозу. Репродукція відбувається у цитоплазмі. Віріонна РНК-залежна РНК-полімераза здійснює транскрипцію вірусного геному з утворенням іРНК трьох видів. Кожна іРНК кодує відповідно поліпептид L (полімеразу), білок N та білок-попередник, що потім нарізується на G1 та G2. Вірусспецифічні білки в інфікованій клітині синтезуються досить швидко. Так, білок N виявляється вже через 2 год, а G1 та G2 – через 4 та 6–8 год. відповідно. Нуклеокапсид

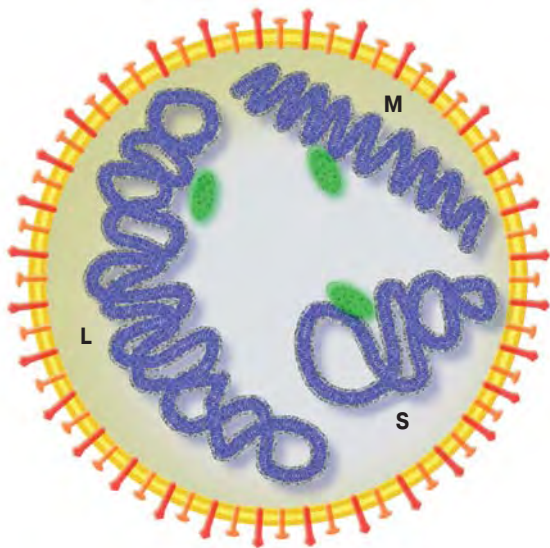


Рис. 20.10. Схема будови буньявірусів

утворюється шляхом самозбирання. Приєднання суперкапсидної оболонки відбувається під час проходження РНП крізь мембрани везикул апарату Гольджі, куди перед тим вбудовуються вірусні глікопротеїни. Вихід вірусу здебільшого відбувається шляхом екзоцитозу, рідше – при лізисі клітин.

Буньявіруси добре розмножуються в організмі новонароджених білих мишей, білих щурів, хом'яків. Добре культивуються у клітинних культурах різного походження, в тому числі у клітинах слинних залоз комарів. У перещеплюваній культурі клітин ВНК-21, у первинно-трипсинізованій культурі ФЕК (фібробласти ембріона курей), культурі клітин нирок ембріонів людини формують чіткий цитопатичний ефект. Буньявіруси, як і всі інші арбовіруси, мають здатність до репродукції при різних температурних режимах: при $+36-40^{\circ}\text{C}$ та при $+22...25^{\circ}\text{C}$, що дозволяє їм розмножуватись як в організмі ссавців, так і в організмі членистоногих. Буньявіруси можна культивувати в курячих ембріонах.

Резистентність. Віруси цієї родини чутливі до дії ефіру, детергентів, інактивуються при температурі 56°C упродовж 30 хв., практично негайно при температурі 100°C (при кип'ятінні), під дією найпоширеніших у медичній практиці дезінфектантів.

Буньявіруси стійкі до дії низьких температур і тривало зберігають свою інфекційну активність при заморожуванні. Стабільні у зовнішньому середовищі при рН 6,0–9,0.

Екологія та епідеміологія. Природні осередки інфекцій, що викликаються буньявірусами, прив'язані до певних еколого-географічних зон. Більша частина представників цієї родини відноситься до екологічної групи арбовірусів (від англ. *arthropod-borne-viruses* – вірус, породжений членистоногими). Резервуаром інфекції є гризуни (для половини видів вірусів), птахи (для четвертої частини вірусів), та жуйні тварини (решта). Переносники – переважно комарі родини Culicinae, кліщі (Nairovirus) та москити (Phlebovirus). Для хантавірусної інфекції у США резервуаром виступають бавовникові щурі, а передача здійснюється контактно через контаміновані екскрементами тварин об'єкти. Основні регіони, де виявлені ці віруси, – Центральна Африка, США, Мексика, Центральна та Південна Америка, Далекий Схід (Корея, Китай, Росія), Центральна та Південна Азія (Китай, Пакистан, Індія). У Європі буньявіруси виявлені у басейнах Середземного та Чорного морів, у північній Європі (зона лісів), у Карпатах.

Патогенез та клініка. У населення більшості регіонів буньявіруси викликають переважно безсимптомні форми інфекції, що виявляються при проведенні серологічних досліджень. Деякі з них викликають гарячкові стани, інші геморагічні гарячки та енцефаліти. В цілому клінічні прояви буньявірусних інфекцій можна згрупувати у такі синдроми: гарячка з розвитком енцефалітів, менінгітів, менінгоенцефалітів (каліфорнійський енцефаліт); геморагічні гарячки (Крим-Конго, хантавірусна геморагічна гарячка, ГГНС); ураження легень з розвитком синдрому хантавірусної пневмонії, інфекційного шоку та дистрес-синдрому (хантавіруси у степових районах США, "хвороба чотирикутників" у штатах з кордонами, що мають прямокутну форму); гарячки із переважно сприятливим перебігом захворювання і прогнозом (флебовіруси та укуніємівіруси – сицилійська, неаполітанська, тосканська гарячки).

Найбільше медичне значення мають: вірус каліфорнійського енцефаліту, вірус Тягиня (рід Bunyavirus), віруси москітної гарячки Сицилія, Неаполь, Ріфт-Валлі (рід Phlebovirus), вірус геморагічної гарячки Крим-Конго (рід Nairovirus), вірус геморагічної гарячки з нирковим синдромом – ГГНС (рід Nairovirus). Найвищою патогенністю для людини відзначаються вірус москітної гарячки Ріфт-Валлі, вірус геморагічної гарячки Крим-Конго та вірус геморагічної гарячки з нирковим синдромом.

Імунітет. Після перенесеного захворювання залишається стійкий, тривалий типоспецифічний

імунітет за рахунок накопичення протівірусних нейтралізуючих антитіл.

Вірусологічна діагностика. Діагностика буньявірусних інфекцій базується на виділенні вірусу в культурі клітин або в організмі лабораторних тварин та виявленні наростання титрів антитіл у парних сироватках крові.

Класичний вірусологічний метод – виділення вірусу шляхом внутрішньомозкового зараження новонароджених мишенят. Матеріал для дослідження – кров хворого у перші дні захворювання (при клінічно виражених формах буньявірусних інфекцій спостерігається віремія). У летальних випадках вірус виділяють з мозку, печінки, нирок та легень. При епідеміолого-екологічних дослідженнях віруси виділяють від тварин та переносників, в останньому випадку застосовують метод “підсадок” – новонароджених мишенят залишають у місцях найвищої концентрації переносників у відповідний час доби. У такий спосіб виділено багато патогенних та непатогенних для людини вірусів. Ідентифікацію виділеного агента здійснюють у РН на мишах. При виділенні вірусів в умовах ін вітро в культурі клітин, останні формують чітку ЦПД. Ідентифікацію також проводять у культурі клітин в РН. Віруси, що мають виражені гемаглютинуючі властивості, виявляються в РГА та ідентифікуються в РГГА з типовими сироватками.

Оскільки віруси цієї родини належать до другої групи патогенності, виділення їх можливе тільки в режимних лабораторіях!

Серологічна діагностика у парних сироватках здійснюється в РГГА, РН, РЗК. Розроблені ІФА-тест-системи для виявлення антитіл класів IgG та IgM.

Для експрес-діагностики використовують РІФ, ІФА, РІА. Із молекулярно-генетичних методів застосовують ЗТ-ПЛР та молекулярну гібридизацію.

Лікування. Препарати для специфічного лікування не розроблені.

Профілактика. Профілактика базується на захисті від комарів, кліщів та інших членистоногих. Для специфічної профілактики розроблені інактивовані вакцини.

20.3.1. ВІРУС ГАРЯЧКИ РІФТ-ВАЛЛІ

Вірус гарячки Ріфт-Валлі уперше був виділений у 1930 році в Кенії в долині Ріфт, звідки і з'явилася його назва. Вірус відноситься до роду Phlebovirus родини Bunyaviridae. Це один із найбільш патоген-

них для людини вірусів родини Bunyaviridae. Цей вірус може тривало зберігатися без втрати своєї інфекційної активності у середовищі, що містить сироватку крові, при температурі +4 °С. Вірус витримує прогрівання при температурі 56 °С упродовж 3 год. Тривало зберігається у висушеному (ліофілізованому) стані та у складі аерозолі. Вірус інактивується протягом 3 діб під дією 0,1 % бета-пропіолактону при рН 9,0; під дією 0,25 % розчину формаліну при +4 °С. Вірус не витримує значень рН нижче 6,8.

Штами вірусу Ріфт-Валлі, що були виділені у ПАР та Родезії в 1975 і 1978 рр., в Єгипті та у Мавританії у 1978 році, відрізняються від інших африканських вірусів, що були виділені в різні часи, за своїми антигенними та біологічними властивостями, патогенністю стосовно людини і лабораторних тварин. Вірус Ріфт-Валлі добре репродукується у клітинних культурах з розвитком характерної ЦПД. При внутрішньочеревному зараженні новонароджених мишей призводить до їх загибелі.

Резервуаром та джерелом збудника у природі є кровосисні комахи, передусім комарі роду *Culex* та *Aedes*, велика і мала рогата худоба, верблюди, коні, мавпи, антилопи, летючі миші. Комарі долучаються у біологічний цикл вірусу завдяки тривалій вірусемії, що спостерігається у хворих тварин. В результаті трансваріальної передачі вірус може тривалий час зберігатися в яйцях комарів. У період вірусемії людина також може виступити як джерело збудника інфекції для комарів, що, безсумнівно, впливає на ефективність епідемічного поширення захворювання. Як правило, епідемії гарячки, викликані вірусом Ріфт-Валлі, розвиваються після спалахів серед домашніх тварин (овець, кіз, великої рогатої худоби тощо). Основний механізм передачі – трансмісивний. Можливий – контактний (при контакті з м'ясом та внутрішніми органами тварин на бійні) та аерогенний (у лабораторії при розпилюванні вірусмісного матеріалу, наприклад, культуральної рідини внаслідок аварії при центрифугуванні). Описані численні випадки зараження людей аліментарним шляхом при споживанні м'яса та молока хворих тварин або тварин, що загинули внаслідок інфекції. Встановлено, що в період лактації вірус виділяється з молоком, ось чому молоко в ендемічних зонах обов'язково має бути пастеризоване або стерилізоване перед вживанням.

До груп ризику при гарячці Ріфт-Валлі відносяться фермери, ветеринари, співробітники ветеринарних та вірусологічних лабораторій, робітники, що працюють у сільському господарстві.

Патогенез та клінічні прояви захворювання.

Вірус Ріфт-Валлі потрапляє в організм людини одним із вказаних шляхів, розмножується у місці вхідних воріт інфекції, далі поширюється в регіонарні лімфатичні вузли, потрапляє у кров та розноситься гематогенним шляхом по всьому організму людини (первинна вірусемія). Вірус характеризується пантропізмом, тому, досягнувши паренхіматозних органів, розмножується в їх клітинах і знову надходить у кров (вторинна вірусемія). Штами вірусу, що викликають геморагічну форму захворювання, здатні розмножуватися як у клітинах ендотелію судин, так і в клітинах паренхіматозних органів.

Інкубаційний період становить 3–7 днів. Розрізняють чотири клінічні форми захворювання: неускладнена, менінгоенцефалітична, геморагічна і захворювання з ураженням органів зору – ретиніт.

Неускладнена форма захворювання починається гостро і характеризується лихоманкою, головним болем, міалгією, артралгією, фотофобією, блюванням, діареєю, ураженням печінки (гепатит). Гострий період триває 2–7 днів і закінчується одужанням, проте остаточне видужання – це тривалий процес, який завершується тільки через 20–80 днів від початку захворювання.

Геморагічна форма захворювання характеризується наявністю жовтяниці та геморагічного синдрому. Це тяжка форма захворювання. Більшість хворих гине від гострої печінкової недостатності.

Менінгоенцефалітична форма захворювання розвивається лише у 5–30 % хворих і також має важкий перебіг.

Якщо внаслідок зараження вірусом Ріфт-Валлі у людини розвивається ретиніт, то лікування та відновлення зору займає 50–70 днів, а деколи й більше.

Імунітет після перенесеного захворювання типоспецифічний та нестійкий. Майже у 20 % осіб, що переохворіли на будь-яку форму гарячки Ріфт-Валлі, можливі повторні захворювання, викликані іншими серотипами збудника.

Вірусологічна діагностика включає у себе виділення вірусу в культурі клітин та його ідентифікацію у РН мікро- або макрометодом; виявлення вірусу та його антигенів у РІФ; виявлення специфічних антитіл і наростання титрів антитіл у парних сироватках крові. Специфічні антитіла визначають в РЗК, РГГА, РНГА, РНІФ, ІФА.

При роботі з вірусвмісним матеріалом слід уникати маніпуляцій, які можуть призводити до утворення аерозолів та випадкового попадання вірусу у навколишнє середовище!

Лікування. Специфічне лікування не розроблене. Досліджується можливість застосування препаратів рекомбінантних інтерферонів, індукторів інтерферону, рибавіріну, гетерологічного та гомологічного імуноглобулінів.

Профілактика. Для профілактики захворювання у людей застосовують культуральну інактивовану формолвакцину.

Оскільки захворювання може розвиватися у домашніх тварин, заходами профілактики інфекції можуть бути карантин і вакцинація великої рогатої худоби або інших тварин живими та інактивованими вакцинами.

20.3.2. ВІРУС ГЕМОРАГІЧНОЇ ГАРЯЧКИ КРИМ-КОНГО

Кримська геморагічна гарячка вперше була описана у 1944 році в Криму військовими лікарями серед солдат та переселенців, що займалися заготовкою сіна. У 1945 році М. П. Чумаков та його учні виділили вірус шляхом внутрішньомозкового зараження новонароджених мишей із крові хворих та від переносника – іксодових кліщів. У 1956 році в Африці від гарячкових хворих був виділений вірус Конго, який мав майже повну ідентичність виділеного штаму із збудником кримської геморагічної гарячки, що відобразилося у назві – вірус геморагічної гарячки Крим-Конго (*син.*: вірус Кримсько-Конголезької геморагічної лихоманки). Вірус відноситься до роду Найровірусів (Nairovirus). Крім АР Крим та Півдня України, вірус зустрічається в країнах Середземноморського басейну, в Росії (Краснодарський та Ставропольський краї, Астраханська, Волгоградська, Ростовська області, республіки Дагестан, Калмикія, Карачаєво-Черкесія).

Екологія кримської геморагічної гарячки пов'язана із циркуляцією вірусу серед зайців, їжаків та гризунів. У домашніх тварин інфекція перебігає безсимптомно, але вони можуть бути джерелом інфекції. Людина інфікується у природних осередках при укусі кліща (трансмисивний механізм передачі), описані контактні, в тому числі лабораторні зараження. Спалахи кримської геморагічної гарячки дуже часто пов'язані з екологічними катастрофами, війнами, кліматичними аномаліями.

Клінічно захворювання проявляється гриппоподібним синдромом, а також нудотою, блюванням, циркуляторними розладами за типом інфекційного шоку. Далі розвивається геморагічний синдром із кровотечами, з геморагічною висипкою на шкірі.

Захворювання має важкий перебіг та високу летальність (від 8 до 40 %).

Вірусологічна діагностика. Виділення вірусу із крові хворого проводиться шляхом зараження мишей-сисунців або новонароджених щурів. Вірус вдається виділити при зараженні і культивуванні у перещеплюваних клітинних культурах. Вірус можна виділити з патологоанатомічного матеріалу та від кліщів. Ідентифікація виділеного агента здійснюється в РН із стандартними сироватками, а також у РІФ.

Серологічна діагностика базується на дослідженні парних сироваток крові в РН, в РЗК, в ІФА.

Експрес-діагностика спрямована на виявлення вірусу в крові та аутопсійному матеріалі методами РНГА та РІФ із флуоресціюючою моноклональною мишачою сироваткою до вірусу. Можлива постановка ЗТ-ПЛР.

Лікування. Під час спалахів у 40-х роках застосовували сироватку крові реконвалесцентів. Нині для лікування кримської геморагічної гарячки назначають реаферон, рибавірин, а в перші 3 дні вводять гетерогенний специфічний імуноглобулін.

Профілактика. Специфічний імуноглобулін застосовується для екстреної профілактики інфекції у осіб, що мали контакт з кров'ю хворого. Для активної імунізації співробітників лабораторій з метою профілактики вводять формолвакцину, яку отримують з мозку заражених мишей-сисунців або сисунців білих щурів.

20.3.3. ВІРУСИ ГГНС ТА ХАНТАВІРУСНОЇ ПНЕВМОНІЇ

Історія хантавірусів бере свій початок від 1978 року, коли *H. W. Lee та співавт.* за допомогою методу флуоресціюючих антитіл виявили специфічний антиген вірусу – збудника геморагічної гарячки з нирковим синдромом (ГГНС) у криостатних зрізах легеневої тканини польових мишей *Apodemus agrarius*. Оскільки перший штам вірусу був виділений від польової миші, виловленої в ендемічному з ГГНС районі Південної Кореї, на території якого протікала річка Хантаан, то вірус, закріплений у послідовних пасажах на польових мишах, був зареєстрований у Міжнародному каталозі арбовірусів як прототипний штам під назвою Hantaan. Від назви цього вірусу походить і назва роду Hantavirus родини Bunyaviridae. Із 1982 до 1993 рр. у різних регіонах світу були виділені нові представники роду Hantavirus: Seoul, Puumala, Prospect Hill, Dobrava/

Belgrade, Thailand. Крім того, був охарактеризований і віднесений до роду хантавірусів вірус Thottapalayam, виділений у культурі клітин ще в 1971 році.

У 1993 році на території США було зареєстровано спалах захворювання, яке одержало назву “хантавірусний кардіопульмональний синдром”, або синдром “хантавірусної пневмонії”. У 1995–1996 рр. на території Росії та деяких країн Центральної Європи було виявлено нові хантавіруси: Tula, Khabarovsk, Topografov.

Рід хантавірусів містить уже понад 25 серологічно і генетично охарактеризованих збудників, які поділяються на віруси Старого Світу та віруси Нового Світу. Збудниками ГГНС є 4 із 25. Це: Hantaan, Seoul, Puumala, Dobrava/Belgrade. Роль інших у патології людини не встановлена. Назву ГГНС свого часу запропонував М. П. Чумаков, у 1982 році ця назва була рекомендована ВООЗ. Питання про реальну кількість існуючих у природі хантавірусів залишається відкритим, як і питання про епідемічну небезпеку ще не виявлених видів, їх природних резервуарів і носіїв.

Морфологічно хантавіруси суттєво не відрізняються від інших представників родини. Форма віріонів сферична, розміри 90–120 нм. Суперкапсидна оболонка має виступи або шипи, сформовані віріонними глікопротеїдами (рис. 20.11).

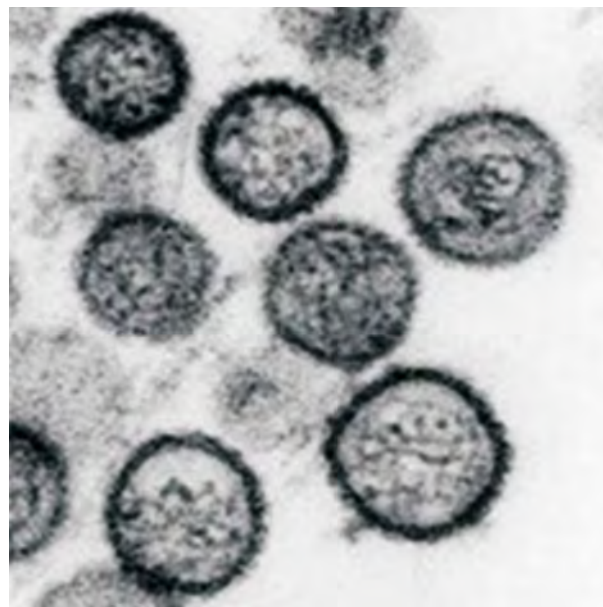


Рис. 20.11. Електронограма хантавірусу.

Геном хантавірусів представлений одонитковою сегментованою мінус-РНК. Три сегменти геному – великий, середній і малий – кодують відповідно фермент РНК-залежну РНК-полімеразу, G1 та G2, білок нуклеокапсиду N. Усі три сегменти РНК мають на 3'-кінцях ту саму характерну коротку послідовність 3'-AUCAU-CAUCUG-...-5', що відрізняє їх від інших буньявірусів.

Епідеміологія, патогенез і клініка хантавірусних інфекцій. Хантавіруси широко розповсюджені у природі. Природні осередки інфекції описані у багатьох країнах світу. За даними ВООЗ, у XXI сторіччі на планеті реєструється щорічно до 200 тисяч випадків захворювань людей на ГГНС. Причиною госпіталізацій 60–100 тисяч осіб на всіх континентах земної кулі виступає ГГНС, що дозволяє говорити про її пандемічне поширення. У Російській Федерації, яка посідає друге місце у світі за поширеністю ГГНС, захворюваність реєструється в 61 із 89 адміністративних регіонів країни і займає перше місце серед природноосередкових інфекційних захворювань, перевищуючи рівень захворюваності всіх інших зоонозів, разом узятих. Природні осередки ГГНС зареєстровані також в Угорщині, Чехії, Словаччині, Албанії, Болгарії, Румунії, Франції, Німеччині, Греції, у скандинавських країнах, у Монголії, на Тайвані. В Україні осередки ГГНС виявлені на Буковині, у Закарпатті, Івано-Франківській, Чернігівській, Харківській областях та АР Крим.

Сприйнятливість до вірусу-збудника ГГНС вважається високою, однаковою у чоловіків і жінок. Групами ризику щодо інфікування виступають молоді особи віком 20–40 років, які за характером роботи відвідують ліс, сінокоси, пасовища, а також будівельники та зв'язківці.

Для хантавірусних інфекцій характерна весняно-осіння сезонність. За умовами інфікування виділяють 6 типів осередків: виробничий, рекреаційний, садово-городний, сільськогосподарський, побутовий та випадково-лісовий.

Резервуаром і джерелом інфекції у природі виступають 80 видів дрібних гризунів. Встановлена відповідність між видом тварини та серотипом вірусу. Так, резервуаром вірусу Хантаан виступає польова миша, вірусу Добрава/Белград – жовтогорла миша, вірусу Пуумала – руда полівка, вірусу Тула – звичайна полівка тощо.

Основним механізмом передачі хантавірусів виступає аерогенний, який реалізується повітряно-крапельним і повітряно-пиловим шляхами. Можлива передача гамазовими кліщами трансмісивно та

передача вірусу фекально-оральним механізмом аліментарним або водним шляхами. Вертикальний шлях передачі доведений експериментально, а також виявлено випадки трансплацентарної передачі у вагітних, які проживали в активних природних осередках.

В основі патогенезу лежить ураження стінки судин, зумовлене вазотропною дією вірусів. Вазопатія, коагулопатія та виділення біологічно-активних речовин призводять до порушень мікроциркуляції. Поява осередків ішемії призводить до масової деструкції клітин з викидом аутоантігенів. Найбільш уразливими стають нирки, наднирники, гіпоталамус, міокард, кишечник, легені. Вірусемія триває 4–7 днів.

Відомі дві клінічні форми хантавірусної інфекції у людини – ГГНС та “хантавірусний кардіопульмональний синдром”, або “хантавірусна пневмонія”.

ГГНС (*син.*: геморагічний нефрозонефрит, скандинавський епідемічний нефрозонефрит, тульська, закарпатська, корейська, югославська геморагічна гарячка та інші). Інкубаційний період 7–45 днів. Захворювання починається гостро з високої температури, ін'єкції судин ока, гіперемії кон'юнктиви, обличчя, шиї, верхньої частини тулуба. Уже на 2–3 добу на слизових оболонках рота і на шкірі тулуба можна побачити петехіальну висипку, геморагії. У цей період буває кровотеча з носа, біль у попереку, позитивний симптом Пастернацького, олігурія, альбумінурія, мікрогематурія. Найважчі форми ГГНС пов'язані з вірусами Хантаан і Добрава, які призводять до 5–10 % летальності та супроводжуються тріадою симптомів: лихоманкою, геморагіями та ураженням нирок. У класичному перебігу розрізняють 5 фаз: лихоманки, гіпотензії, олігурії, поліурії, реконвалесценції. Смерть хворих пов'язана з шоком і недостатністю кровообігу у фазі гіпотензії чи уремії (уремічної коми) в олігуричному періоді. М'якший перебіг мають форми ГГНС, викликані вірусами Пуумала та Сеул, при яких геморагічний синдром і фаза шоку не виражені, а летальність не досягає 1 %.

“Хантавірусний кардіопульмональний синдром”. Інкубаційний період 6 тижнів. У класичному перебігу розрізняють 3 фази. Після короткої продромальної фази з лихоманкою захворювання швидко переходить до фази серцево-легеневої недостатності із пневмонією. Летальність сягає 50–60 %. Найважчі форми пов'язані з вірусом Сін Номбре та Нью-Йорк.

Імунітет. В результаті перенесеної інфекції розвивається досить напружений імунітет. Протективні

* Відвідування лісу (пікнік, гриби і т. д.).

антитіла після перенесеного ГГНС зберігаються майже 25 років.

Вірусологічна діагностика. Специфічна лабораторна діагностика хантавірусних інфекцій спрямована на виявлення антитіл, антигенів, вірусного геному у сироватках крові або інших тканинах. Виділення вірусу проводиться в обмеженій кількості спеціалізованих вірусологічних лабораторій, що мають допуск до роботи із збудниками 1–2 групи патогенності.

Серологічна діагностика у парних сироватках крові здійснюється в РНІФ, ІФА, простими/швидкими тестами на основі ІХА, інформативність яких сягає 98 %. Виявлення антигену та вірусного геному доцільно проводити тільки при дослідженні біологічного матеріалу від тварин-резервуарів хантавірусів.

“Золотим стандартом” лабораторної діагностики хантавірусних інфекцій стала ЗТ-ПЛР, а не вірусологічний метод виділення вірусу. ЗТ-ПЛР стала практично єдиним методом, що реалізує пряму детекцію вірусу.

При роботі з матеріалом від хворих на ГГНС або інші хантавірусні інфекції завжди необхідно дотримуватись розроблених правил безпеки!

Лікування та профілактика. Для лікування застосовують рибавірин та індуктори інтерферону. Раніше для специфічного лікування застосовували сироватку або плазму крові реконвалесцентів. Проти вірусу Хантаан розроблено специфічний людський імуноглобулін направленої дії. Найкращим методом профілактики вважається вакцинація населення ендемічних територій. У Росії розроблена інактивована вакцина проти ГГНС на основі штаму К-27 вірусу Пуумала, виділеного з крові хворого на ГГНС.

20.3.4. ВІРУСИ КОМПЛЕКСУ КАЛІФОРНІЙСЬКОГО ЕНЦЕФАЛІТУ

Віруси комплексу каліфорнійського енцефаліту відносяться до роду *Bunyavirus*. Із 12 представників вірусів цього комплексу 10 поширені в Америці, один (Тягиня) в Євразії та Африці і ще один (Інко) у Північній Європі. Із вірусів, що поширені в Америці, найбільше значення у патології людини мають вірус каліфорнійського енцефаліту, вірус Ла-Кросс, вірус Джеймстаун-каньон та вірус зайців-біляків.

Вірус каліфорнійського енцефаліту було виділено у 1943 році від комарів у Каліфорнії, а потім в інших штатах США та в Манітобі у Канаді.

Віруси комплексу каліфорнійського енцефаліту (віруси Тягиня, Інко, Гуароа та інші представники роду) спричиняють гарячкові стани та викликають енцефаліти у людей. Переносниками вірусів

комплексу каліфорнійського енцефаліту виступають комарі (*C. tarsalis*, *A. melanimon*, *A. dorsalis*, *A. vexans*, *A. nigromaculis*, *Psorophora signipennis*, *Culiseta inornata* та деякі інші), для яких характерна не тільки трансваріальна, але й венерична передача збудника захворювання.

Вірус гарячки Тягиня викликає захворювання у людей на території Європейської частини Російської Федерації, а також у Сибіру, на Далекому Сході. Цей вірус було ізольовано від 13 видів комарів. Резервуаром та джерелом збудника у природі є комарі, багато видів савців, у тому числі зайці-русаки, кабани, косулі, лисиці, різні гризуни. Із домашніх тварин – велика рогата худоба, кролі, свині. Механізм передачі – трансмісивний. Основний переносник – *A. vexans*.

Інкубаційний період становить 2–13 днів. Гарячка Тягиня (ГТ) має значний поліморфізм клінічних проявів. За перебігом захворювання вона може бути схожа на грип, або на фарингіт, або на бронхо-пневмонію, або навіть на гарячку з ураженням ШКТ чи асептичний менінгіт. Перебіг захворювання доброякісний і не завершується летально. Після перенесеного захворювання формується стійкий напружений гуморальний імунітет.

Вірусологічна діагностика базується на виділенні вірусу з крові або СМР шляхом зараження новонароджених білих мишей або чутливої культури клітин. Серологічна діагностика спрямована на виявлення специфічних антитіл у парних сироватках крові за допомогою РТГА, РНГА, РНІФ. Розроблені та широко застосовуються ІФА-тест-системи для виявлення антитіл класу IgM у сироватці крові та в СМР.

Специфічна терапія та профілактика не розроблені.

Вірус Ла-Кросс був виділений від багатьох видів комарів, а також від мухи *Hybomitra lasiophthalma*. Проте основним переносником вважається *A. triseriatus*. У комарів встановлена не тільки трансваріальна передача збудника, але й передача аліментарним шляхом (у личинок). Резервуаром та джерелом збудника у природі можуть бути кролі, бурундуки, білки. Людина заражається трансмісивно. Інкубаційний період складає 5–15 днів. Клінічно захворювання, що викликається вірусом Ла-Кросс, проявляється у вигляді гарячкового синдрому, часто з фарингітом та ураженням верхніх дихальних шляхів, або енцефаліту.

Летальність складає 0,05–2 %. Після перенесеного захворювання формується стійкий напружений гуморальний імунітет.

Специфічна терапія та профілактика не розроблені.

Назва родини *Togaviridae* (лат. *toga* – плащ, накидка) пов'язана зі складною будовою віріона, що містить суперкапсид. Два роди – *Alphavirus* і *Rubivirus* – включають патогенні для людини віруси. Альфа-віруси належать до групи особливо небезпечних трансмісивних вірусних інфекцій (від англ. *arthropod-borne viruses* – віруси, які передаються членистоногими), що об'єднують 8 антигенних комплексів. Із 34 вірусів цього роду патогенними для людини є 14, що викликають наступні захворювання: венесуельський енцефаломієліт коней (ВЕК), східний енцефаломієліт коней (СЕК), західний енцефаломієліт коней (ЗЕК), гарячку Сіндбіс, гарячку О'Ньонг-Ньонг, гарячку Росс-Рівер, гарячку Майяро, карельську гарячку, гарячку Гета, гарячку Бебару, гарячку Тонате, гарячку Мукамбо, гарячку лісу Семліки, гарячку Чикунгунья. Рід *Rubivirus* включає лише один патогенний для людей вірус краснухи, що належить до групи респіраторних інфекцій.

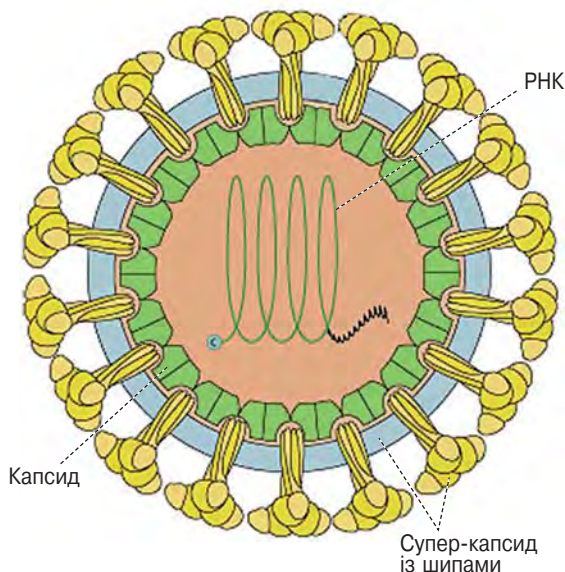


Рис. 20.12. Будова віріона тогавірусів

20.4.1. ВІРУСИ РОДУ ALPHAVIRUS

Прототипний представник – вірус Сіндбіс (SINV)

Морфологія, хімічний склад, репродукція.

Альфа-віруси належать до складно побудованих, сферичної форми, ікосаедральної симетрії ліпід-вмісних вірусів, діаметром 65–70 нм, масою 52–60 МДа (рис. 20.12).

Геном представлений одонитковою інфекційною РНК+ і оточений капсидним С-білком (32 капсомери), що відповідальний за резистентність до дії РНК-аз. РНК має дві відкриті рамки зчитування, які не перекриваються: 5'-ORF і 3'-ORF, при цьому реплікація супроводжується високим рівнем точкових мутацій. РНК кодує три структурних і 4 неструктурних білки. Зовнішня двошарова ліпопротеїдна оболонка містить глікопротеїди (E1-E2)₃, що досягають нуклеокапсиду. Проникнення віріона в чутливі клітини проходить шляхом рецепторного ендоситозу з подальшим роздяганням у цитоплазмі, де на рибосомах ендоситоплазматичного ретикулулу відбувається синтез і збирання структурних компонентів віріонів. Особливістю реплікативного циклу є утворення двох і-РНК: 49S-мРНК і 26S-мРНК, остання кодує синтез структурних білків С, (E1-E2)₃.

Сигналом для збирання віріонів є ліганд-рецепторна взаємодія білка С із E2. Ліпіди становлять до 30 % і включаються до складу віріона під час брунькування від клітинної цитоплазматичної мембрани. Темпи і рівні накопичення альфа-вірусів *in vitro* залежать від виду клітин, де реплікується вірус, і становить для альфа-вірусів 10–12 годин, з яких 3–4 години – латентний період.

Стійкість до фізико-хімічних впливів. Віріони чутливі до дії УФ-опромінення, ефіру, формаліну, детергентів, хлорвмісних дезінфектантів, інактивуються при дії температури 58 °С упродовж 15–20 хвилин. Віріони стійкі в межах рН 7,0–8,0 і при низьких температурах.

Антигенна структура. Родоспецифічним антигеном є білок С. Протективним антигеном є білок E2, що індукує синтез віруснейтралізуючих антитіл, бере участь в реакції нейтралізації. Глікопротеїн E1 володіє гемаглютинуючою властивістю, що проявляється зв'язуванням і лізисом еритроцитів в РГГА. Ця реакція визначає приналежність альфа-вірусів до антигенного комплексу.

Культивування вірусів *in vivo* та *in vitro*. Альфа-віруси добре реплікуються у первинних і пе-

рещеплюваних культурах клітин (КК) ФЕК, СПЕВ, ВНК-21 тощо, у курячих зародках, лабораторних тваринах (миші, щури, сірійські хом'ячки, кролі, мавпи). Оптимальними температурами для реплікації є 36–40 °С і 22–25 °С, останнє забезпечує можливість накопичення вірусів в організмі комах-переносників. Інфекційний цикл *in vivo* триває 6–8 годин, рівень інтенсивності продукції віріонів сягає 10⁴ БУО/кл. ЦПД має місце у всіх культурах клітин, за винятком культур клітин комах-переносників. Специфічна загибель курячих зародків настає на 2–3 день, тварин – у різні терміни, залежно від способу їх зараження. Миші-сисунці, у яких інфекція проявляється енцефалітом і є абсолютно летальною, використовуються для виділення і титрування вірусів. Титрування вірусу у культурі клітин проводиться за бляшкоутворенням.

Епідеміологія. Альфа-віруси виявлені на всіх континентах, географічне поширення конкретних видів альфа-вірусів визначається наявністю тварин-резервуарів, переносників (комарі, кліщі) і певних екологічних умов. Епідемії та епізоотії найпоширеніші в екваторіальному і субекваторіальному поясі, значно менше – у субтропіках і помірній кліматичній зоні. В Україні виявлена циркуляція вірусу Сіндбіс, що проявляється спорадичною захворюваністю серед людей.

Резервуарами вірусів є ссавці, птахи, гризуни, рептилії та комахи, останні також забезпечують їх трансмісію, переважно у спосіб специфічної інокуляції, та їм притаманна вертикальна (трансоваріальна) передача вірусів. Для більшості альфа-вірусів людина є глухим біологічним кутом, за винятком гарячки О'Ньонг-Ньонг і Чикунгунья, коли людина є джерелом збудників. Із птахами пов'язане трансконтинентальне поширення альфа-вірусів. Окрім трансмісивного механізму, що є природним для альфа-вірусів, вони можуть поширюватися повітряним механізмом (штучний шлях) при утворенні аерозолію. Інфікування людини можливе при перебуванні у природному осередку альфа-вірусів, при роботі зі збудниками в лабораторії, при штучно створеному епідемічному процесі (біотерористична атака).

Патогенез і клінічні прояви. Проникнення вірусу відбувається шляхом інокуляції з первинним накопиченням в ендотелії судин і подальшою дисемінацією гематогенно у внутрішні органи. В основі патогенезу є тропізм вірусів до ендотелію судин і клітин ЦНС, що клінічно проявляється енцефалітами, артритами, васкулітами. Для альфа-вірусів,

що викликають геморагічний висип, клітинами-мішенями є клітини шкіри, характерне також ураження опорно-рухового апарату, ЦНС із реплікацією у відповідних системах. Накопичення вірусів призводить до апоптозу клітин, а вторинна вірусемія проявляється гарячковим станом і виникненням моно- або поліорганної патології. Летальність при окремих нозоформах сягає 15–20 %. Типовим є формування хронічної інфекції з розвитком інвалідизації (до 20 %), пожиттєвої імуносупресії, поліорганної патології (ендокринної, кровотворної, нервової систем).

Перенесені захворювання формують стійкий імунітет. Віруснейтралізуючі антитіла і антигемаглютиніни зберігаються тривалий час, тоді як комплексів з'язуючі – 1–2 роки.

Лабораторна діагностика. Матеріалом для дослідження слугують кров, сироватка крові, спинномозкова рідина. Прискорена діагностика альфа-вірусних інфекцій проводиться шляхом виявлення у досліджуваному матеріалі геномів вірусів у ПЛР або антигенів в ІФА, РІФ, РНГА. Для верифікації діагнозу використовуються серологічні методи (ІФА, РНГА, РГГА, РН, РЗК). Виділення вірусів проводиться лише в лабораторіях особливо небезпечних інфекцій на моделях білих мишей-сисунів при мозковому їх зараженні та подальшій ідентифікації ізолятів в РН на культурі клітин або в ІФА, РНГА.

Специфічне лікування і профілактика. Для лікування використовують противірусні препарати (інтерферон, рибавірин), індуктори інтерферону (циклоферон, ларифан) і, в окремих випадках, гетерологічні імуноглобуліни чи сироватки реконвалесцентів. Для специфічної діагностики розроблені вакцини лише проти венесуельського енцефаломієліту.

20.4.1.1. Вірус гарячки Сіндбіс

Назва вірусу походить від місця його виділення у 1952 році від комарів роду *Culex* (округ Сіндбіс у Єгипті, що розташований на 30 км північніше Каїра). Нині його поширення встановлене практично у всіх державах Африканського континенту, а також у Південно-Східній Африці (Туреччина, Індія, Малайзія, Філіппіни), Австралії, Європі (Італія, Чехія, Україна, Росія). Сезонні осередки гарячки Сіндбіс в Україні переважно формуються у межах трансконтинентальних коридорів птахів, що мігрують з Африканського континенту. Резервуаром вірусу є птахи водного і навколводного комплексу і комарі, трансмісивний механізм передачі забезпечують

переважно комарі роду *Culex* і *Aedes*, але можуть бути і кліщі.

Вірус Сіндбіс є прототипом вірусу ЗЕК у західній півкулі, а також антигенно споріднений з вірусом карельської гарячки. За біологічними властивостями від є типовим представником альфа-вірусів, що викликає як клінічно виражені, так і безсимптомні форми хвороби. Захворювання у людей тривалістю 5–8 днів перебігають як гарячкові захворювання з вираженим м'язовим і суглобовим болям, висипом і є прогностично сприятливими.

Серологічна діагностика проводиться з використанням ІФА, РНГА, РЗК. Специфічна профілактика відсутня.

20.4.1.2. Вірус венесуельського енцефаломієліту коней

Вірус уперше виділено у 1938 році *V. Kubes* і *F. Rios* у Венесуелі під час епізоотії серед коней. Ареал поширення БЕК охоплює країни Південної і Центральної Америки, США (Флорида). Комплекс БЕК включає 7 вірусів, з яких три (Мукамбо, Тонате, Еверглейдс) уражують лише людей, а вірус БЕК – і людей, і тварин; останній поділяється на 6 варіантів (A-F). Збудник належить до групи особливо небезпечних інфекцій. Для людей найнебезпечніший варіант 1A-1B. Під час епізоотій циркулюють серотипи 1A, 1B, 1C, які спричиняють 20–80 % летальність коней. У міжепізоотичний період реєструється спорадична захворюваність тварин, зумовлена поширенням вірусів 1D, 1E, 1F. Резервуаром вірусу в природі є тварини (коні, кролі, кози, собаки, вівці тощо), птахи, гризуни, кажани, комарі. Трансмісивний механізм передачі забезпечується комарами роду *Aedes*, *Culex*, *Mansonia*, *Anopheles*, *Sabethes*, *Psorophora*, *Haemagogus*. Інфікування людини можливе також контактним і повітряним механізмом, оскільки вірус виділяється з усіма секретами тварин. Описані понад 150 випадків лабораторного зараження, вірус БЕК належить до потенційних агентів щодо використання в якості біологічної зброї.

Інкубаційний період становить у середньому 2–4 дні (1–6 днів). Початок хвороби раптовий, з гарячкою, нудотою, блюванням, діареєю, головним боєм, боєм у горлі, поперековим боєм. Менінгіт та енцефаліт реєструються у 1 % дорослих і 4 % дітей. Гострий період хвороби триває до 10–14 днів із подальшою тривалою астеноїзацією. Двохвильова гарячка є прогностично несприятливим

симптомом. Летальність дорослих сягає 6–9 %, дітей до 5 років – 35 %. Діагностика проводиться з використанням вищезначених для альфа-вірусів методів (вірусологічний, серологічний, молекулярно-генетичний). Для лікування використовується гетерологічний імуноглобулін проти БЕК, інтерферон, рибавірин, циклоферон. Специфічна профілактика проводиться живою (штам 230, TC-D3) та інактивованою (V84) вакцинами.

20.4.1.3. Вірус східного енцефаломієліту коней

Вірус СЕК виділено у США у 1933 році *C. Ten Broek*. Захворювання ендемічне для країн Центральної та Північної Америки і належить до групи особливо небезпечних природноосередкових хвороб. Резервуаром вірусу є птахи (горобцеві, водно-наколоводного комплексу), гризуни, рептилії, кажани, комарі. Трансмісію вірусу до людини забезпечують комарі *Culiseta melanura*, *Aedes spp.*, *Culex spp.*, *Psorophora confinnis*. Сезонність літньо-осіння (серпень – вересень) із переважним ураженням жителів сільської місцевості. Чинниками ризику зараження є перебування в ендемічних територіях, професійний ризик інфікування (лабораторії); збудник розглядається як потенційний агент у реєстрі біологічної зброї.

Початок захворювання схожий з БЕК, із подальшим розвитком симптомів ураження ЦНС (ступор, паралічі, кома). Співвідношення клінічних та інапартних форм коливається в межах 1:8–1:50. Тривалість гострого періоду в середньому 7–10 діб, летальність – 70–75 %. Інвалідизація має місце у 35 % переживілих (психічні розлади, парези). Лабораторне підтвердження діагнозу проводиться з використанням молекулярно-генетичних (ПЛР) і серологічних тестів (ІФА, РНГА, РЗК). Для специфічного лікування показані інтерферон, індуктори інтерферону, рибавірин. Активна імунопрофілактика інактивованими моно- і дивакцинами (ЗЕК + БЕК) проводиться для груп професійного ризику ураження (лабораторні робітники), подорожуючих в ендемічні регіони.

20.4.1.4. Вірус західного енцефаломієліту коней

Вірус ЗЕК було виділено у 1930 році, але епізоотії та епідемії, зумовлені ним, описані від XIX сторіччя.

Ендемічними територіями є країни Американського континенту (США, Канада, Мексика, Аргентина, Уругвай, Бразилія, Гайана, Куба). Природним резервуаром є птахи, у яких формується пожиттєве носійство, а також гризуни, рептилії, амфібії, комарі. Поширення вірусу ЗЕК відбувається трансмісивно комарами *Culex tarsalis*, *Culex quinquefasciatus*, *Aedes dorsalis*, *Aedes uniformatus*, *Culiseta melanura*, а також клопами *Rhodnius prolixus* і *Triatoma infestans*. Сезонність припадає на літні місяці та початок осені, можуть бути поодинокі випадки й епідемічні прояви, переважно у сільській місцевості.

Можливий симптомний і безсимптомний перебіг ЗЕК (1 : 58). Інкубаційний період становить у середньому 5–10 днів (4–21 день). Продромальний період триває до 3 днів (головний біль, сонливість, дисфункція ШКТ). Період клінічних проявів характеризується гарячкою, менінгеальними симптомами, м'язовим болям і триває 7–10 днів із розвитком у частини хворих енцефаліту. Залишкові явища (психоемоційні та неврологічні порушення) реєструються у 12–18 %, а летальність – у 8–15 %.

Лабораторна діагностика проводиться аналогічно до інших альфа-вірусів. Ефективного специфічного лікування не розроблено, використовують рибавірин, інтерферон, індуктори інтерферону. Вакцинація проводиться дивакциною (ЗЕК + ВЕК) за епідемічними показаннями.

20.4.1.5. Вірус гарячки лісу Семлікі

Вірус названо за місцевістю округу Бвамба в Уганді, де у 1942 році було зібрано комарів *Aedes abnormalis*, з яких *K. Smithburn* і *A. G. Hadow* його виділили. Збудник термостабільний (при 60 °C до 1 години), за рештою ознак схожий на вірус Сіндбіс. Вірус виявлено в Африці (Уганда, Кенія, Камерун), Росії, Казахстані. Резервуаром вірусу в природі є мавпи, птахи, комарі. Трансмісивний механізм передачі забезпечується комарами роду *Aedes*. Захворюваність спорадична, з літньо-осінньою сезонністю.

Початок хвороби раптовий – з гарячки, головного болю, діареї, згодом виникають енцефаліт або асептичний менінгіт. Тривалість хвороби – до двох тижнів з багаторічною астенизацією. Лабораторна діагностика базується на серологічному методі дослідження парних сироваток, СМР в ІФА. Препаратів для специфічної терапії та профілактики не розроблено.

20.4.1.6. Вірус гарячки Чикунгунья

Вірус виділено у 1956 році *R. W. Ross* у Танзанії з крові хворого. Назву вірус дістав за основним клінічним симптомом і перекладається як “та, що згинає”. Ареал поширення охоплює більшість країн Африки, Південно-Східну Азію, Океанію. Вірус належить до антигенного комплексу Семлікі, особливо небезпечних арбовірусних інфекцій. Резервуаром є птахи, кажани, примати, гризуни (джунглевий тип гарячки), а також домашні тварини (корови, коні, собаки) і людина (міський тип гарячки). Трансмісію забезпечують комарі родів *Aedes*, *Culex*, *Coquillettia*, можлива повітряна передача вірусу (лабораторні зараження).

Інкубаційний період 1–3 доби. Вірус спричиняє денгеподібне захворювання: двохвильова гарячка, макуло-папульозний висип, інтоксикаційний синдром, міалгії та артралгії, симптоми менінгіту, кровотечі – з тривалим періодом видужання. Летальність зумовлена геморагічним синдромом або ДВС-синдромом.

Лабораторна діагностика базується на серологічному методі (ІФА) і ПЛР. Ефективні профілактика і лікування відсутні.

20.4.1.7. Вірус гарячки О'Ньонг-Ньонг

Вірус виділили у 1959 році *M. C. Williams* і *J. P. Woodall* в Уганді і назвали за основним симптомом “дуже болючі та ослаблені кінцівки”. Збудник належить до антигенного комплексу Семлікі, є особливо небезпечною природноосередковою інфекцією з високим епідемічним потенціалом. Хвороба поширена у Південно-Західній, Центральній, Південно-Східній Африці. Резервуаром є примати і люди, трансмісивний механізм передачі забезпечується комарами роду *Anopheles*.

Початок хвороби несподіваний – з гарячки, головного і ретроорбітального болю, з подальшим ураженням суглобів, макуло-папульозним висипом, лімфаденопатією. Суглобовий біль триває до 2–6 місяців. Лабораторна верифікація проводиться серологічними методами (ІФА, РГГА). Ефективні лікування і профілактика відсутні.

20.4.2. РІД RUBIVIRUS

Рід *Rubivirus* включає на сьогодні лише одного представника, патогенного для людини, – вірус краснухи. Назва роду (лат. *rubrum* – червоний)

пов'язана з основним клінічним симптомом захворювання – червоним макуло-пустульозним висипом (рис. 20.13).

20.4.2.1 Вірус краснухи

Вірус краснухи належить до роду Rubivirus і був одночасно виділений двома групами вчених – T. H. Weller, F. A. Neva (1962) і P. D. Parkmann et al. (1962), хоча вперше хвороба була описана як короподібне захворювання у 1866 році. Вірус може спричинити гостре інфекційне захворювання – краснуху, вроджену краснуху (катаракта, глухота і вади серця) і прогресуючий краснушний паненцефаліт.

Морфологія, хімічний склад, репродукція.

Рубівірус має сферичну форму діаметром 60–70 нм, кубічний тип симетрії (рис. 20.14).

Геном представлений одонитковою РНК, оточений нуклеокапсидним С-білком з триангулярним числом T = 4. РНК вірусу має найвищий вміст

G + C (69,5 %). У ліпідну оболонку віріона вбудовані глікопротеїди E1 і E2. Взаємодія з чутливими клітинами відбувається шляхом рецепторного ендоцитозу. Вихід вірусу через внутріклітинні та цитоплазматичні мембрани зумовлює наявність фосфоліпідів і холестеролу до 30 % від його сухої ваги. Швидкість накопичення рубівірусу *in vitro* залежить від виду клітин і становить 30–48 годин, з яких 10–12 годин – латентний період.

Стійкість до фізико-хімічних впливів. Віріони чутливі до дії органічних розчинників, УФ-опромінення, сонячних променів, ефіру, формаліну, детергентів, хлорвмісних дезінфектантів, інактивуються при дії температури 100 °C за 2 хвилини, але стійкі в межах pH 7,0–8,0 і при низьких температурах.

Антигенна структура. Вірус має один серотип. Білок С є родоспецифічним антигеном. Як і в альфа-вірусів, білок E2 індукуює синтез віруснейтралізуючих антитіл, бере участь в реакції нейтралізації, а E1 володіє гемаглютинуючою властивістю, що



Рис. 20.13. Краснушний висип

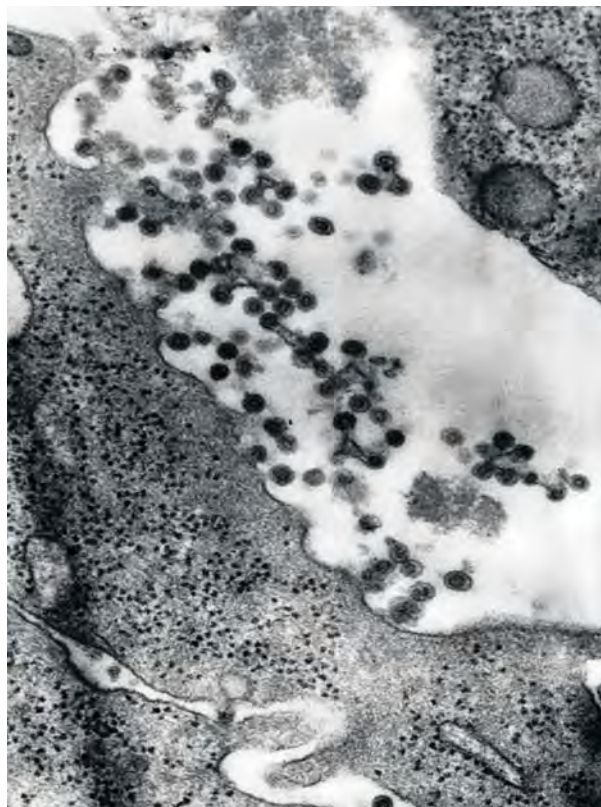


Рис. 20.14. Брунькування вірусу краснухи від клітинної мембрани

проявляється зв'язуванням і лізисом еритроцитів у РГГА.

Культикування вірусу *in vivo* та *in vitro*. Рубівірус добре реплікується в КК ВНК-21, РК-21, SIRC, Vero, ФЕК, де спричиняє ЦПД і утворення бляшок упродовж 12–15 годин. Рівень інтенсивності продукції віріонів сягає 0,1–1 БУО/кл. Також вірус культивується в курячих і качиних зародках, лабораторних тваринах (миші, щури, сірійські хом'ячки, кролі, мавпи), у останніх – як безсимптомна інфекція.

Епідеміологія. Рубівірус поширений на всіх континентах і належить до групи абсолютних антропонозів. Резервуаром і джерелом збудника є люди (хворі та носії). Період заразливості припадає на другу половину інкубаційного періоду і 7 днів від моменту висипу. Тривалість виділення вірусу у осіб з імунodefіцитними станами і вродженою краснухою може значно здовжуватися (до 2 років). Збудник поширюється вертикальним (трансплацентарно) і горизонтальним способом. Трансплацентарна передача у 1 триместрі вагітності найнебезпечніша щодо виникнення вродженої краснухи. Горизонтальне поширення відбувається повітряно-краплинним шляхом. Сприйнятливість до вірусу краснухи висока, групами ризику є діти в організованих колективах. Сезонність зимово-весняна, а періодичність коливається від 3 до 7 років.

Патогенез і клінічні прояви. Вхідними воротами для вірусу краснухи є епітелій верхніх дихальних шляхів (ВДШ), звідки він поширюється у регіональні лімфатичні вузли і далі гематогенно – до внутрішніх органів, лімфовузлів і шкіри. Інкубаційний період становить у середньому 16–21 день (11–25). Хвороба розпочинається із незначної гарячки, катаральних проявів, кон'юнктивіту, збільшенням лімфовузлів на шиї. Висип блідо-рожевий,

з'являється на обличчі, шиї, поширюється на тулуб з найбільшими проявами на згинальних поверхнях кінцівок, спині та сідницях і щезає за 2–4 доби без пігментації. На піднебінні утворюються енантеми (блідо-рожеві плями). Вірус виділяється зі слизом ВДШ, сечею, випорожненнями. Перенесена хвороба формує стійкий імунітет.

Вроджена краснуха є результатом внутрішньо-утробного інфікування плода. Реплікація вірусу призводить до пригнічення синтезу клітинних білків, прямої цитопатичної дії – апоптозу, що проявляється тератогенним впливом: сліпота, глухота, вроджені вади серця та інших органів, розумова відсталість.

Прогресуючий краснушний паненцефаліт є повільною вірусною інфекцією з порушеннями рухової та розумової функції ЦНС. Окрім того, встановлено, що вірус краснухи може викликати діабет, панкреатит, автоімунний тиреоїдит.

Лабораторна діагностика. Матеріалом для дослідження слугують змиви зі слизової ВДШ, кров, сироватка крові, сеча, СМР, патологоанатомічний матеріал. Для верифікації діагнозу використовуються серологічні методи (ІФА, РНГА, РГГА, РН, РЗК). Віруснейтралізуючі антитіла й антигемаглютиніни зберігаються тривалий час, комплемент зв'язуючі – 1–2 роки. Прискорена діагностика інфекції проводиться шляхом виявлення у досліджуваному матеріалі геномів вірусів у ПЛР або антигенів в ІФА, РІФ, РНГА.

Специфічне лікування і профілактика. Ефективних противірусних препаратів немає. Для специфічної профілактики розроблено живі вакцини на основі атенуйованого штаму вірусу Wistar RA27/3 і Chendehill, у вигляді асоційованих ("MMR", "MR-VAX-2") і моновакцин ("Rudivax", "Ervevax", "Meruvax-2").

20.5.

РОДИНА FLAVIVIRIDAE (ФЛАВІВІРУСИ)

Назва родини Flaviviridae (лат. *flavus* – жовтий) пов'язана із назвою хвороби "жовта гарячка", збудник якої належить до цієї родини. Два роди із трьох, що належать до цієї родини, – Flavivirus і Hepacivirus – включають патогенні для людини віруси. Рід Flavivirus об'єднує збудників арбовірусних

інфекцій, які переважно належать до групи особливо небезпечних захворювань. Рід Hepacivirus представлений вірусами гепатитів С і G.

Із 67 вірусів з 15 антигенних груп роду Flavivirus патогенними для людини є 33 віруси (таблиця 20.7).

Таблиця 20.7. Патогенні для людей віруси родини Flaviviridae роду Flavivirus

Антигенний комплекс	Вірус	Основні клінічні симптоми
Жовта гарячка	Вессельсброн	Гарячка
	Жовта гарячка	Гарячка, геморагічні прояви
	Сепик	Гарячка
	Уганда С	Гарячка
Кліщовий енцефаліт	Алма-Арасан	Гарячка, енцефаліт
	Хвороба лісу К'яссанур	Гарячка, геморагічні прояви
	Кліщовий енцефаліт	Гарячка, енцефаліт
	Омська геморагічна гарячка	Гарячка, геморагічні прояви
	Повасан	Гарячка, енцефаліт
	Геморагічна гарячка Алхурма	Гарячка, геморагічні прояви
	Шотландський енцефаліт овець	Гарячка, енцефаліт
Денге	Денге 1	Гарячка, геморагічні прояви
	Денге 2	Гарячка, геморагічні прояви
	Денге 3	Гарячка, геморагічні прояви
	Денге 4	Гарячка, геморагічні прояви
Японського енцефаліту	Західний Ніл	Гарячка, енцефаліт
	Коутанго	Гарячка
	Сент-Луїс	Гарячка, енцефаліт
	Усуту	Гарячка, енцефаліт
	Енцефаліт долини Муррея (австралійський енцефаліт)	Гарячка, енцефаліт
	Японський енцефаліт	Гарячка, енцефаліт
Буссуквара	Буссуквара	Гарячка
Модок	Апої	Гарячка, енцефаліт
Нтайя	Ільєус	Гарячка, енцефаліт
Ріо-Браво	Кажанів Дакар	Гарячка, енцефаліт
	Кажанів Ріо-Браво	Гарячка, енцефаліт
Спандвені	Зіка	Гарячка
	Спандвені	Гарячка

20.5.1. ПІД FLAVIVIRUS

Прототипний представник – вірус жовтої гарячки (YFV)).

Морфологія, хімічний склад, репродукція.

Флавівіруси мають сферичну форму, діаметр 30–50 нм, масу 40–60 МДа; суперкапсид двошаровий, містить глікопротеїн Е (зовнішній) і структурний

білок М/preM (внутрішній). Геном представлений лінійною одонитковою несеgmentованою РНК(+). Ізольована РНК володіє інфекційністю, має одну рамку зчитування, кодує три структурні і 3–8 (NS) неструктурних білків. Капсид сферичної форми, діаметром 20–30 нм, ікосаедрального типу симетрії, містить білок С. Хімічний склад віріонів: білки – 66 %, ліпіди – 17 %, вуглеводи – 9 %, РНК – 8 %. Репродукція вірусів проходить у цитоплазмі. Подібність геному флавівірусів і мРНК клітин-мішеней дозволяє використовувати клітинний апарат для синтезу структурних і неструктурних білків вірусів. Вірусний реплікативний комплекс пов'язаний із ядерною мембраною клітини, а брунькування віріонів проходить через мембрани ендоплазматичного комплексу.

Стійкість до фізико-хімічних впливів. Віріони чутливі до дії розчинників, детергентів, формаліну, нестабільні при температурі 40 °С. Віріони стійкі при рН 8,0 і при низьких температурах.

Антигенна структура. Антигенні детермінанти зумовлені білком Е (комплексно- і родоспецифічні антигени), що виявляються в ІФА, РН, РЗК, методом імунодифузії. Типоспецифічні антигени виявляються в РБН.

Культитивування вірусів *in vivo* та *in vitro*. Флавівіруси реплікуються у первинних і перещеплювальних КК (ФЕК, СПЕВ, ВНК-21, тощо), у курячих зародках, лабораторних тваринах (миші-сисунці, мавпи). Ступінь прояву ЦПД залежить від виду культури клітин, але відсутня в культурах клітин комах-переносників. Специфічна загибель курячих зародків настає на 2–3 день, тварин – у різні терміни, залежно від способу їх зараження. Миші-сисунці, у яких інфекція проявляється енцефалітом і є абсолютно летальною, використовуються для виділення (2–3 пасажі) вірусів.

Епідеміологія. Географічне поширення флавівірусів визначається комплексом флоро-фауністичних характеристик, що забезпечують формування природних осередків. Флавівіруси виявлені на всіх континентах, вони спричиняють спорадичну захворюваність, спалахи та епідемії. В Україні виявлені природні осередки кліщового енцефаліту, енцефаліту Західного Нілу. Резервуарами вірусів є ссавці, птахи, гризуни, рептилії та комахи (кліщі, комарі), останні також забезпечують трансмісію збудників до сприйнятливих осіб, їм притаманна вертикальна (трансфазова і трансоваріальна) передача вірусів. Із птахами пов'язане трансконтинентальне поширення флавівірусів. Окрім трансмісивного механізму, що є природним для флавівірусів,

вони можуть поширюватися фекально-оральним (аліментарним) шляхом, контактним, повітряним механізмами. Для більшості флавівірусів людина є глухим біологічним кутом, за винятком гарячки Денге і міського типу жовтої гарячки. Інфікування людини можливе при перебуванні у природному осередку флавівірусів, при роботі зі збудниками в лабораторії; більшість збудників належать до потенційних агентів, що можуть бути використані як біологічна зброя.

Патогенез і клінічні прояви. Патогенез схожий з іншими трансмісивними вірусними захворюваннями. Після первинної реплікації у місці проникнення вірусу виникає первинна дисемінація, ураження ендотелію судин, формування периваскулярних муфт, а далі – вторинна вірусемія з поліорганными і системними ураженнями, вираженою імуносупресією. Клінічно захворювання проявляється інтоксикаційним синдромом, енцефалітами, геморагічним синдромом. Летальність при окремих нозоформах сягає 15–20 %. У частини хворих виникає хронічна інфекція, має місце інвалідизація, пожиттєва імуносупресія.

Перенесені захворювання формують стійкий імунітет. Віруснейтралізуючі антитіла й антигемаглютиніни зберігаються тривалий час, тоді як комплемент зв'язуючі – лише 1–2 роки.

Лабораторна діагностика. Матеріалом для дослідження слугують згусток крові, сироватка крові, спинномозкова рідина, секційний матеріал. Прискорена діагностика базується на молекулярно-генетичних методах (ПЛР), детекції антигенів в ІФА, РІФ, РНГА. Для верифікації діагнозу використовуються серологічні методи (ІФА, РНГА, РГГА, РН, РЗК). Виділення вірусів проводиться лише в лабораторіях особливо небезпечних інфекцій на моделях білих мишей-сисунців при домозковому їх зараженні та подальшій ідентифікації ізолятів в РН на культурі клітин або в ІФА, РНГА.

Специфічне лікування і профілактика. Для лікування використовуються противірусні препарати (інтерферон, рибавірин), індуктори інтерферону (циклоферон, ларифан) і в окремих випадках – гетерологічні імуноглобуліни чи сироватки реконвалесцентів. Для специфічної профілактики розроблені вакцини проти кліщового енцефаліту, жовтої гарячки, гарячки Західного Нілу.

20.5.1.1. Вірус кліщового енцефаліту

Вірус кліщового енцефаліту було виділено у 1937 році на Далекому Сході Л. О. Зільбером і співавт.

Віруси кліщового енцефаліту поділяються за антигенними і молекулярно-генетичними ознаками на 6 підтипів. Ареал поширення цього природноосередкового захворювання у світі охоплює 28 країн Євразії (із заходу на схід – від Далекого Сходу до Франції; із півночі на південь – від Норвегії до Туреччини), Північну Америку (США, Канада). В Україні КЕ поширений на Поліссі, Прикарпатті, Карпатах, Закарпатті, гірській частині Криму, лісостеповій зоні центральної частини України. Резервуаром вірусу є понад 200 видів ссавців, птахів, гризунів, домашніх тварин, а також кліщі. Механізми передачі вірусу – трансмісивний, фекально-оральний (аліментарний шлях), контактний. Чинники передачі – кліщі роду *Ixodes*, сире козяче або коров'яче молоко, сир, сметана, масло. Хворий не представляє епідемічної небезпеки для оточуючих, оскільки є глухим біологічним кутом для збудника. При трансмісивному механізмі є два піки підйому захворюваності: кінець квітня – червень; серпень – жовтень місяці; при аліментарному шляху інфікування квітень – листопад, можливі спорадичні випадки у зимові місяці. Кліщовий енцефаліт уражує всі вікові групи без винятку, а групами ризику є особи різних професійно-побутових груп, які піддаються ризику інфікування при нападі кліщів під час відвідування лісу з рекреаційною, виробничою, побутовою метою; особи, які проживають на ендемічних територіях і споживають сире молоко і продукти з нього. На один клінічно виявлений випадок припадає до 60 випадків безсимптомного перебігу КЕ (кліщовий енцефаліт).

За МКХ-10 (міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду) розрізняють далекосхідний кліщовий енцефаліт (російський весняно-літній енцефаліт) – А84.0; центральноєвропейський кліщовий енцефаліт – А84.1; інший кліщовий вірусний енцефаліт – А84.8; кліщовий вірусний енцефаліт, неуточнений – А84.9. Інкубаційний період становить у середньому 10–14 дб (5–30). Захворювання може перебігати з ураженням ЦНС, периферійної нервової системи, ВДШ і ШКТ і мати наступні клінічні варіанти: абортівний (стертий); гарячковий; менингеальний; вогнищевий (менингоенцефалітичний, поліомієлітний, полірадикулоневритний). Гарячкова форма КЕ поділяється на одно- та двохвильовий перебіг. За важкістю перебігу, окрім стандартних (легкий, середній, тяжкий), вирізняють фульмінантний перебіг із летальним завершенням за 1–2 доби. Двохвильова гарячка є прогностично несприятливою ознакою. У 2–12 % хворих реєструється проградієнтна форма хвороби з подальшою

хронізацією. Інвалідизація має місце у 1–5 % хворих, летальність – 1–45 %. Імунітет пожиттєвий.

Специфічна діагностика проводиться шляхом визначення IgM і IgG проти КЕ в парних сироватках у динаміці хвороби за допомогою ІФА, РЗК, РНІФ, РНГА; виділення вірусу в культурі клітин або на новонароджених мишах із подальшою ідентифікацією у РБН; виявлення геному вірусу в крові та спинномозковій рідині за допомогою ПЛР. З метою лікування і термінової профілактики використовується специфічний гомологічний імуноглобулін проти кліщового енцефаліту або гетерологічний імуноглобулін конячий, а також інтерферон, індуктори інтерферону, рибонуклеаза і вакцинотерапія. Специфічна профілактика проводиться з використанням інактивованих вакцин.

20.5.1.2. Вірус гарячки Західного Нілу

Вірус виділено в 1937 році у провінції Західний Ніл в Уганді. Захворювання поширене на всіх континентах. Прототипним штамом є Eg101, розрізняють 4 генотипи вірусу. Вірус спричиняє спорадичну, спалахову та епідемічну захворюваність. Резервуаром є дикі та домашні птахи, плазуни, амфібії, гризуни, ссавці, комарі, кліщі. Птахи забезпечують трансконтинентальне переміщення вірусу. Механізм передачі трансмісивний, векторами є комарі роду *Culex* (43 види), *Coquillettidia*, *Culiseta*, *Aedes*, а також кліщі, роду *Hyalomma*, *Ixodes*, *Argas*, *Ornithodoros*. Стійкі природні осередки формуються у місцях з ефективними температурами 24–30 °С не менше 2 місяців. Провісниками епідускладень є епізоотії серед птахів і коней з масовою загибеллю окремих видів. Вірус поширений по всій території України.

Інкубаційний період 3–6 днів. Початок хвороби гострий з гарячки до 39–40 °С, головним болем, кон'юнктивітом, міалгією, артралгією, у 50 % – висипом, лімфаденопатією, діареєю, гепатитом. Можлива двохвильова гарячка з подальшим розвитком менингіту, енцефаліту. Летальність коливається від 1–10 %. Співвідношення важких і легких клінічних форм хвороби становить 1:3–1:4. Характерна висока частка залишкових явищ і тривалий період реконвалесценції. Постінфекційний імунітет довготривалий.

Рання детекція геному вірусу проводиться у ПЛР, антигенів – в ІХА, ІФА. Антитіла в парних сироватках виявляються в РН, РЗК, РНГА, РГГА, ІФА, РІФ. Специфічне лікування і профілактика не розроблені.



Рис. 20.15. Комар роду *Culex* – переносник арбовірусів

20.5.1.3. Вірус японського енцефаліту

Вірус виділено у 1933 році *M. Hayashi*. Це типове природноосередкове захворювання, поширене у Південній і Південно-Східній Азії, що маніфестує найнебезпечнішими енцефалітами для цих територій. Під потенційним ризиком ураження вірусом японського енцефаліту перебуває до 50 % населення планети. Резервуаром є птахи, ссавці, свині, комарі, останні є переносниками вірусу (рід *Culex*, рис. 20.15). Співвідношення клінічно виражених та інапарантних форм становить 1:300–1:1000, але під час епідемій – 1:20–1:30.

Інкубаційний період 8–14 діб. Клінічна картина поліморфна: від легких до енцефалітичних форм із летальністю до 90 %. Початок раптовий, з гарячки, головного болю, блювання, симптомів ураження ЦНС. До 30 % хворих мають резидуальні явища (паралічі, психічні розлади). Імунітет після хвороби довготривалий.

Матеріалом для дослідження є згусток крові, плазма, сироватка крові, СМР, секційний матеріал. Лабораторна діагностика проводиться молекулярно-генетичними (ПЛР), серологічними (ІФА, РН, РЗК, РГГА, РНГА, РІФ), вірусологічними (виділення в КК, курячих зародках, мишах-сисунцях) методами. Специфічне лікування і профілактика проводиться з використанням гомологічного і гетерологічного специфічного імуноглобуліну, а також живої та вбитої вакцини.

20.5.1.4. Вірус жовтої гарячки

Збудник вперше було виділено у 1901 році *W. Reed et al.*, а *A. Stokes* виділив прототипний штам Asibi у 1927 році на Кубі (рис. 20.16).

Захворювання поширене в Африці між 10–16° південної широти, в Америці – 10° північної – 30° південної широти, і визначається ареалом поширення комарів-переносників вірусу. Найтяжчі епідемії виникають на межі природних ареалів поширення вірусу. Жовта гарячка не реєструється на територіях природних осередків денге. За поширеністю жовта гарячка займає друге місце після денге, щорічно уражуючи від 500 до 5000 осіб, а при епідеміях – до 300 тисяч, і це карантинна інфекція. Існує дві форми хвороби – джунглева і міська; вірулентність вірусу у міських осередках вища і зростає при пасажах через людей. У природних осередках в Африці вірус циркулює між комарами роду *Aedes* і приматами, в Америці вірус поширюється комарами роду *Haemagogus*. При міській формі трансмісію вірусу забезпечують комарі *Aedes aegypti*, а вірус циркулює між комарами і людиною; також вірус передається контактним механізмом.

Інкубаційний період становить 3–6 днів, після чого з'являються гарячка, інтоксикація, геморагічний синдром, ураження печінки, нирок, ЦНС. Можливі безсимптомні форми хвороби. Летальність становить 20–50 %. Післяінфекційний імунітет пожиттєвий. Лабораторна діагностика проводиться з використанням ПЛР та ІФА, виділення вірусу здійснюється лише в лабораторіях, акредитованих для роботи зі збудниками 1–2-ї груп патогенності. Специфічне лікування не розроблене. Специфічна

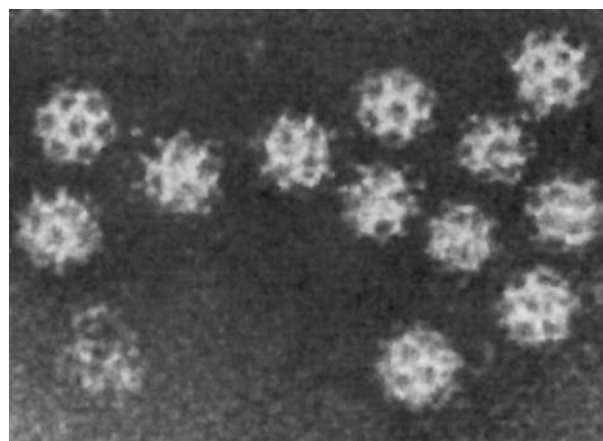


Рис. 20.16. Вірус жовтої гарячки. Електронорама

профілактика проводиться з використанням живої вакцини (штам 17D) за епідемічними показаннями.

20.5.1.5. Вірус гарячки Денге

Механізм передачі та вірусну етіологію хвороби встановили у 1907 році *P. M. Asburn* і *Ch. F. Craig*. У 1944 році вірус денге 1 і денге 2 було виділено *A. Sabin* на Гавайських островах і в Новій Гвінеї, денге 3 і денге 4 – у 1956 році *G. Sather* у Манілі. Назва вірусу походить від англ. слова *dandy* – франт, за специфічною поведінкою хворого, обумовленою м'язовим і суглобовим болем. Чотири серотипи вірусу викликають захворювання, що є найпоширенішим арбовірусним захворюванням: реєструється більше ніж у 100 країнах Азії, Африки і Америки, розташованих між 42° північної широти і 40° південної широти. Щорічно хворіють понад 50 млн осіб, а під ризиком зараження – близько 2,5 млрд жителів планети. Під час епідемій уражується 60–70 % населення. Розрізняють джунглевий і міський тип хвороби. Летальність серед дорослих до 5 %, дітей – до 20 %.

Резервуаром є примати, людина; переносниками – комарі роду *Aedes* (*A. aegypti*, *A. albopictus* – при міській формі, і *A. niveus* – джунглева форма) (рис. 20.17). Комарі стають інфекційними через 8–10 днів після кровосмоктання на хворій особі.

Інкубаційний період 2–7 доби. Початок хвороби гострий з гіпертермії, головного болю, далі з'являються артралгії, міалгії, лімфаденопатія, макуло-папульозний висип, зміна смаку, повторна хвиля гіпертермії. У подальшому можливий тривалий період реконвалесценції з астенизацією або розвиток геморагічного синдрому і шоку з леталь-



Рис. 20.17. Комар *Aedes aegypti*

ністю 40–50 %. Співвідношення легких форм денге і шоків становить 1:150–1:200. Після перенесеного захворювання імунітет типоспецифічний, нестійкий, до 2 років.

Лабораторна діагностика направлена на виявлення IgM і IgG у парних сироватках крові в ІФА, РЗК, РГГА, РНГА, РНІФ, РН. Молекулярно-генетичні методи (ПЛР) і детекція антигену є прискореними тестами діагностики. Виділення вірусу проводиться в лабораторіях особливо небезпечних інфекцій в КК, мишах-сисунцях, комарах. Специфічне лікування проводиться з використанням гомологічного імуноглобуліну, інших препаратів не розроблено. Вакцина перебуває на стадії розробки.

20.6.

РОДИНА ARENAVIRIDAE (АРЕНАВІРУСИ)

Назва родини *Arenaviridae* (від грецьк. *arena* – пісок) пов'язана із виявленням у віріонах гранул (клітинних рибосом) при ЕМ. Родина представлена єдиним родом *Arenavirus*, який об'єднують 22 віруси, із них 9 патогенних для людини вірусів Старого Світу (лімфоцитарного хоріомеїніту, Ласса) і Нового Світу (Хунін, Мачупо, Сібіа, Гуанаріто, Моппейя, Мобала і Кваранфіл), решта поділяються на три групи – А, В, С. Аренавіруси на-

лежать переважно до нетрансмісивних особливо небезпечних захворювань, що викликають тяжкі геморагічні гарячки: Ласса, болівійську, аргентинську, венесуельську, бразилійську. Більшість вірусів входять до надгрупи робовірусів (від грец. *robos* – гризуни), оскільки резервуарами для них є представники родини *Rodentia*, а механізм передачі – нетрансмісивний (повітряний, контактний, фекально-оральний).

20.6.1. РІД ARENAVIRUS

Прототипний представник – вірус лімфоцитарного хоріоменінгіту (LCMV).

Морфологія, хімічний склад, репродукція. Аренавіруси мають сферичну або овальну форму, плеоморфні – від 50 до 300 нм. Суперкапсид із булавовидними виступами містить глікопротеїди GP1 і GP2, капсид спіральної симетрії. Геном представлений двома сегментами (L, S) одониткової РНК (-), що мають термінальні комплементарні консервативні послідовності, які забезпечують утворення нековалентних замкнутих структур у поєднанні з нуклеокапсидним білком NP ("намистини" на РНК). Чотири гени, що містяться в РНК, кодують синтез: S-сегмент – попередника глікопротеїну і нуклеопротеїну; а L – РНК-залежну РНК-полімеразу і білків реплікації. Геном відносно стабільний. До складу віріонів входять LP (вірусна РНК-полімераза) і до 12–15 клітинних рибосом (рис. 20.18).

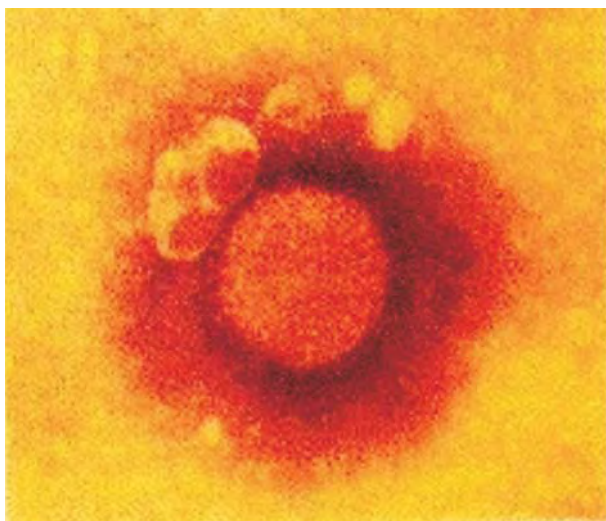


Рис. 20.18. Аренавірус. Всередині віріона – рибосоми

Проникнення вірусу відбувається шляхом рецепторного ендоцитозу з подальшим злиттям мембран, репродукція проходить у цитоплазмі. Реплікація вірусів не призводить до припинення синтезу макромолекул клітини-хазяїна. Нуклеокапсид формує ліпідну оболонку при брунькуванні через плазматичну мембрану клітини.

Стійкість до фізико-хімічних впливів. Віріони чутливі до дії детергентів, УФ- і гамма-опромінення,

ефіру, мертіоляту, інактивуються при дії температури 56 °C за 20–60 хв. Віріони стійкі у діапазоні pH 5.5–8,5 і при низьких температурах.

Антигенна структура. Видоспецифічними антигенами є GP1 (мінливий) і GP2 (консервативний). Вони беруть участь в РНВ. Родоспецифічний антиген NP є епітопом для комплементзв'язуючих антитіл. Аренавіруси не мають гемаглютинуючої активності.

Культивування вірусів *in vivo* та *in vitro*. Виділення аренавірусів проводиться на первинних і перещеплювальних КК (ФЕК, ФЕЛ, КВ, Vero тощо), у курячих зародках, лабораторних тваринах (щури, сірійські хом'ячки, мавпи). Ступінь прояву ЦПД залежить від виду культури клітин.

Епідеміологія. Ареал поширення аренавірусів охоплює Західну Африку (Ласса), Південну і Центральну Америку (Хунін, Мачупо, Сібіа, Гуанаріто, Моппейя, Мобала, лімфоцитарний хоріоменінгіт), Європу (лімфоцитарний хоріоменінгіт). Нерівномірність поширення аренавірусів визначається ареалами розселення видів гризунів-резервуарів: вірус лімфоцитарного хоріоменінгіту пов'язаний із родом *Mus*, африканські віруси – родами *Mastomys* і *Praomys*; американські – *Calomys*, *Neocalomys*, *Neotoma*, *Oryzomys*, *Sigmodon*. У гризунів переважно формуються персистентна і безсимптомна інфекції з хронічною віремією, відбувається вертикальна і горизонтальна передача вірусів, епізоотичний процес не супроводжується загибеллю тварин. Вірус виділяється від тварин зі слиною, сечею, випорожненнями. Аренавіруси поширюються горизонтальним способом: повітряним, фекально-оральним і контактним механізмами, а також вертикальним (трансплацентарним). Сезонність – зимово-весняна. Інфікування людини можливе при перебуванні на ендемічній території, при роботі зі збудниками в лабораторії, описані внутрілікарняні зараження, більшість збудників належать до потенційних агентів, що можуть бути використані як біологічна зброя.

Патогенез і клінічні прояви. Первинна реплікація відбувається у вхідних воротах інфекції з поширенням у регіонарні лімфатичні вузли, ретикулоендотеліальну систему, виникає первинна вірусемія. Ураження тканин зумовлене імунними комплексами і Т-цитотоксичними лімфоцитами, формуванням периваскулярних муфт, а далі – вторинна вірусемія з поліорганими і системними ураженнями, вираженою імуносупресією і розвитком геморагічного синдрому. Клінічно захворювання проявляються

від легких грипоподібних форм до важких: інтоксикаційний синдром, енцефаліт, геморагічний синдром, пневмонія, ниркова недостатність. Летальність коливається від 1 до 87 %. Перенесені захворювання у людей формують стійкий імунітет.

Лабораторна діагностика. Лабораторна діагностика проводиться лише в лабораторіях, акредитованих для роботи зі збудниками 1–2 групи патогенності. Для верифікації діагнозу досліджуються згусток крові, сироватка крові, спинномозкова рідина, плевральний пунктат, слиз із глотки, сеча, секційний матеріал. Прискорена діагностика проводиться молекулярно-генетичним методом (ПЛР), шляхом детекції антигенів (ІФА, ІХА). Для верифікації діагнозу використовуються серологічні методи (ІФА, РН, РЗК). Виділення вірусів проводиться на моделях білих мишей-сисунців, на культурі клітин (Vero) або в курячому зародку.

Специфічне лікування і профілактика. Для лікування використовуються противірусні препарати (рибавірин), гетерологічні імуноглобуліни чи сироватки/плазма реконвалесцентів. Специфічної профілактики не розроблено.

20.6.1.1. Вірус лімфоцитарного хориомеїнігіту

Уперше вірус лімфоцитарного хориомеїнігіту виділено у 1933 році R. Lillie і K. Armstrong у США. Хвороба ендемічна для Європи, Північної та Південної Америки. Резервуаром є домашні миші (*Mus musculus*), сірийські хом'ячки. Уражуються всі вікові групи населення внаслідок вдихання аерозолі або пилу, що містить вірус, вживання контамінованої їжі або контактним механізмом. У вагітних жінок можливе вертикальне поширення вірусу з розвитком уроджених вад плода, недоношування вагітності. До 10–15 % хвороба перебігає субклінічно, у 8–10 % – з менінгітом, менінгоенцефалітом.

Інкубаційний період триває 7–13 діб, з подальшим розвитком гарячки і поліморфної клініки, 2–3-хвиловим перебігом, кожна наступна хвиля є тяжчою. На фоні інтоксикаційного синдрому уражуються ВДШ, ШКТ, ЦНС, імунна система, може бути висип. Прогноз щодо життя сприятливий. Лабораторна діагностика включає використання ПЛР, ІХА, ІФА, РЗК, вірусологічного методу. Специфічне лікування передбачає використання рибавіріну, плазми переохворілих осіб. Специфічна профілактика не розроблена.

20.6.1.2. Вірус Ласса

Вірус Ласса було виділено у 1969 році J. D. Frame у Нігерії під час госпітального спалаху в м. Ласса, звідки вірус і дістав свою назву. Це висококонтагіозне, особливо небезпечне захворювання поширене у 10 країнах Західної та Центральної Африки, описані 20 випадків заносу в інші держави (США, Великобританію, Німеччину, Японію тощо). Резервуаром вірусу є багатососкові щури, а джерелом можуть бути і хворі люди. Вірус поширюється аліментарним, повітряно-краплинним і повітряно-пиловим, парентеральним і контактним шляхом. Сприйнятливості людей абсолютна (рис. 20.19).



Рис. 20.19. Вірус Ласса на поверхні клітини. Електроннограма

Інкубаційний період становить 7–8 діб (7–17), на фоні гіпертермії з'являються симптоми ураження ШКТ (блювання, діарея, болі в животі), ВДШ (кашель, виразковий фарингіт, пневмонія, плеврит). Через тиждень розвивається макуло-папульозний або петехіальний висип (обличчя, тулуб, кінцівки), виникають геморагічні симптоми, енцефалопатії. У 90 % хворих має місце триада: фарингіт, протеїнурія, за грудинний біль. Летальність становить 30–50 % (інфекційно-токсичний шок або ниркова недостатність). При ураженні вірусом вагітних гинуть і мати, і плід (80–100 %). У 30 % переохворілих відбувається повна втрата слуху. Для діагностики використовують зазначені вище вірусологічний, серологічний і молекулярно-генетичний методи. Для специфічного лікування рекомендовано 10-денний курс рибавіріну, плазму реконвалесцентів.

20.6.1.3. Вірус Хунін

Уперше вірус Хунін виділено у 1958 році А. S. Parodi і співавторів в Аргентині у м. Хунін, від якого він і дістав назву. Захворювання поширене в Аргентині, де зареєстровано понад 21 тисячу випадків хвороби, а імунний прошарок населення (відносна кількість населення з імунітетом) становить 12 %. Резервуаром вірусу є дикі та домашні гризуни (миші), у яких формується пожиттєва персистуюча інфекція і спостерігається горизонтальна передача вірусу. Збудник виділяється із сечею і слиною тварин, поширюється повітряним, фекально-оральним і контактним механізмами, уражує у більшості сільське населення, реєструється захворювання переважно у зимовий період. Можливе виникнення внутрішньолікарняних осередків, лабораторне інфікування персоналу.

Інкубаційний період становить 10–14 діб. Початок хвороби поступовий, температура тіла зростає до 39–40 °С протягом 3–4 діб, з'являються інші загальноінтоксикаційні симптоми, неврологічна симптоматика, ураження ШКТ, нирок, геморагічні прояви, набряк легень. Летальні завершення у 9–31 % зумовлені ДВС-синдромом, нирковою недостатністю, кровотечами і настають на 5–11 добу. У перехворілих осіб у 10 % виникають залишкові неврологічні явища. Специфічна лабораторна діа-

гностика проводиться аналогічно до вищезазначеного для аренавірусів. Специфічне лікування проводиться імунною плазмою і рибавирином. Ведуться інтенсивні наукові роботи щодо створення живої атенуйованої вакцини.

20.6.1.4. Вірус Мачупо

Вірус Мачупо був виділений у 1963 році К. Johnson у болівійському місті Сан-Хоакін, від чого захворювання дістало назву болівійської геморагічної гарячки. Захворювання поширене у Болівії, де виникають епідемічні спалахи з ураженням до 30 % населення, що перебуває на ендемічній території. Резервуаром є напівсинантропні гризуни *Calomys callosus*, які виділяють вірус зі слиною, випорожненнями, сечею (до 3 місяців). Збудник висококонтагіозний, поширюється повітряним, контактним і фекально-оральним механізмами. Захворюваність людей зростає у період міграції гризунів до населених пунктів. Реєструються спалахи у медичних закладах, лабораторіях серед персоналу.

Клінічна картина схожа до аргентинської геморагічної гарячки, летальність становить 15–20 %. Специфічна лабораторна діагностика здійснюється аналогічно до вищезазначеного для аренавірусів. Специфічне лікування проводять імунною плазмою і рибавирином.

20.7.

РОДИНА ORTHOMYXOVIRIDAE (ОРТОМІКСОВІРУСИ – ВІРУСИ ГРИПУ)

Перші епідемії грипу описано Гіппократом у 412 р. до нашої ери. Літописні згадки про захворювання на грип відзначені в Японії VIII сторіччя. Вважають, що саме тоді і зародилася у Південно-Східній Азії перша епідемія грипу. Ще чотири сторіччя знадобилися збудникам грипу, аби “проторити стежку” до Європи. Так, у 1173 році в європейських літописах описується епідемія, яка за клінічними ознаками дуже схожа на грип. У руських літописах викладено, що за такої епідемії всі люди хворіли із сильним болем у суглобах, через що “нікому було води подати”. Починаючи з XIII сторіччя, епідемії грипу в Європі стають звичайним явищем. У XIX ст. є повідомлення про 12 великих спалахів, 8 з яких могли бути пандеміями або глобальними епідеміями за своїми масштабами.

Коротко історія епідемій та пандемій грипу представлена у табл.20.8.

Пандемія грипу – це особливе і непередбачуване явище. Пандемія грипу, відома як “іспанка” (Spanish Flu), виникла на початку XX століття і співпала у часі з першою світовою війною. Вона була і є на сьогодні незбагненною щодо кількості жертв та економічних наслідків для планети в цілому. Через військову цензуру в країнах, що тоді воювали, і заборону друкувати “панічні чутки”, перші відомості про нову епідемію з'явилися в Іспанії, яка не воювала, через що епідемія отримала назву “іспанка”. Незвичайний перебіг із переважанням тяжких легеневих розладів до цього випадку ніколи не описувався при попередніх епідеміях грипу. На планеті, за оцінками вчених, переохворіло від 500 млн до

Таблиця 20.8. Історія епідемій та пандемій грипу

Роки	Місце локалізації	Коли був зареєстрований перший випадок	Звідки прийшов вірус грипу	Коментар
1580–1581	Європа, Африка, Північна Америка	літо	Азія	Перша відома людству пандемія грипу
1729–1733	Європа, Росія, Північна та Південна Америка	весна	Росія	1000 летальних випадків на тиждень у Лондоні
1781–1782	Європа, Китай, Індія, Північна Америка, Росія	осінь	Росія, Китай	Висока летальність
1830–1833	Європа, Росія, Північна Америка, Індія, Китай	зима	Китай	Висока летальність
1847–1848	Європа, Росія, Північна Америка	весна	Азія, Росія	Епідемія відома під назвою “The great influenza”
1889–1891	Глобальне поширення	весна	Росія	Азійський грип (Asian Flu)
1900	Європа, Австралія, Північна та Південна Америка	невідомо	невідомо	
1918–1920	Глобальне поширення	весна	Китай, США	Епідемія відома під назвою “Іспанка” (Spanish Flu). Померло 40–50 млн людей
1957–1958	Глобальне поширення	Зима-весна	Китай	Азійський грип (Asian Flu). Померло понад 1 млн людей. У США загинуло 70 тис. осіб
1968–1970	Глобальне поширення	літо	Китай	Гонконгський грип (Hong Kong Flu) Померло понад 1 млн людей. В США загинуло 30 тис. осіб
1977–1978	Глобальне поширення	літо	Китай, Росія	Глобальна епідемія “російського грипу”
2009	Глобальне поширення	Весна-осінь	Мексика, США	Вірус “свинячого грипу” H1N1, загинуло понад 6000 осіб

1 млрд людей, померло до 50 млн – значно більше, ніж загинуло на фронтах першої світової війни. Вже у ХХІ сторіччі американським ученим вдалося отримати матеріал, який дозволив наблизитись до таємниці смертельного вірусу “іспанки”. Цим матеріалом для дослідження стали заморожені у вічній мерзлоті фрагменти легенів людей, що загинули від пневмонії у період згаданої пандемії 1918 року. Вважають, що вірус утворився внаслідок генетичної трансформації пташиного вірусу грипу в організмі свиней у вірус грипу людини.

Весною 2009 р. у США від двох дітей було виділено вірус грипу, який циркулював у популяції свиней з 1999 р. Його було ідентифіковано як *Influenza virus A/California/04/2009(H1N1)*. За своїми біологічними властивостями він нагадував вірус грипу А (H1N1), який викликав велику пандемію хвороби у 1918 р. (“іспанка”) та відрізнявся від вірусу сезонного грипу. Вже наприкінці квітня 2009 року в Мексиці та США, а потім у Канаді були зареєстровані численні випадки захворювання, спричинені новим вірусом А (H1N1). 11 червня 2009 р. ВОЗ

оголосила пандемію грипу – фаза 6. Було зареєстровано в 11 країнах світу 257 випадків захворювань на “каліфорнійський грип”, у тому числі 7 смертельних випадків. На початку серпня кількість хворих на новий грип сягнула 162 380 осіб у 168 країнах світу і 1 154 людини померло. Більшість людей, що захворіли, були віком від 12 до 17 років. Смертність – 0,7 %.

Нині “каліфорнійський” вірус, вірус “свинячого грипу” спричинив пандемію, розповсюдившись у багатьох країнах світу, в тому числі й Україні.

Було відзначено, що він найчастіше викликає захворювання у людей, які не мають імунітету щодо вірусу, дітей до 5 років, вагітних жінок, людей із хронічними захворюваннями серця і нирок, цукровим діабетом, астмою та хронічними захворюваннями органів дихальної системи, осіб з імунodefіцитами, неврологічними захворюваннями, хворобами печінки, крові, ожирінням.

Віруси грипу та генетичні взаємодії між ними. Вірус грипу людини вперше був виділений у 1933 р. англійськими вірусологами *W. Smith, C. Endrewees, P. Laidlaw* із носоглоткового змиву хворого на грип доктора *W. Smith*. Цей ізолят отримав назву вірусу грипу типу А, штам *WS*. Згодом такий тип вірусу грипу постійно виявлявся під час епідемій. Коли в 1940 р. (*T. Fransis, T. Magill*) та в 1947 р. (*C. Talor*) виділили нові варіанти вірусу гри-

пу, то, з урахуванням порядку та часу виділення, їх позначили першими буквами латинського алфавіту як віруси грипу типу В і С.

Віруси грипу утворюють родину *Orthomyxoviridae*. Збудники грипу А та В належать до родів *Influenzavirus A* та *B*. У складі родини розрізняють також рід *Influenzavirus C*, рід *Thogotovirus* (уражує хребетних і безхребетних) та *Isavirus*, який інфікує лососів.

Віріони плеоморфні, частіше сферичні, діаметром 80–120 нм (рис. 20.20). Зустрічаються філаментозні форми довжиною до 2000 нм і діаметром 80–120 нм. Як правило, останні переважають у свіжих ізолятах збудника.

Зовні віріони вкриті поверхневою оболонкою (син.: суперкапсид), яка утворена подвійним шаром ліпідів, що є дериватом клітинної мембрани, і зануреними в ліпіди глікопротеїнами та неглікозилованими білками. Поверхневі глікопротеїни формують подовжені структури, так звані “шипи” діаметром 4–6 нм і довжиною 10–14 нм. Таких “шипів” на поверхні вірусної частинки близько 900, за своєю формою вони бувають двох видів: палички та палички з потовщенням на зовнішньому кінці.

У центрі віріона розташована серцевина, яка складається з нуклеокапсиду, вкритого мембранним або матриксним білком (надкапсидною оболонкою). Нуклеокапсид фрагментований, має спі-



Рис. 20.20. Електронна мікрофотографія вірусів грипу

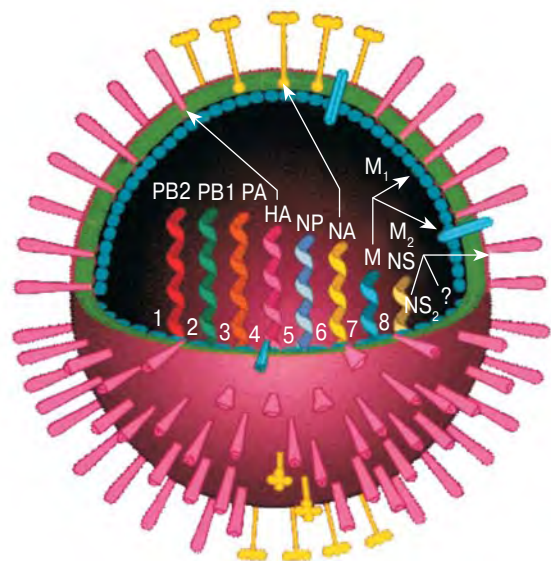


Рис. 20.21. Ультраструктура вірусу грипу

ральний тип симетрії. Фрагменти нуклеокапсиду відрізняються між собою за розміром, кожен з них утворений РНК, яка асоційована з внутрішніми вірусними протеїнами. Схематичне зображення структури вірусу грипу подано на рис. 20.21.

Залежно від роду вірусів грипу, геном складається з кількох фрагментів лінійної одноланцюгової РНК негативної полярності: 8 таких фрагментів мають віруси грипу родів *Influenzavirus A*, *B* та *Isavirus*; 7 фрагментів – у вірусів грипу *C*; 6 фрагментів – у *Thogotovirus*. Довжина фрагментів – від 900 до 2350 пар нуклеотидів, інформаційний розмір їх варіює від 10,0 до 13,6 kb. Усі фрагменти РНК вірусів грипу на 5'- та 3'-кінцях мають однакову певну послідовність нуклеотидів. Геноми більшості відомих штамів вірусу грипу добре досліджені та є картованими.

До внутрішніх структурних білків вірусів з родини *Orthomyxoviridae* належать: нуклеокапсидний протеїн (NP), три полімеразних протеїни (PA, PB1, PB2) та матриксний білок (M1). NP – головний внутрішній протеїн. Він безпосередньо зв'язаний з фрагментами геному вірусу, формуючи субодиночку його капсиду (рис. 20.22).



“мінус” одониткова РНК
3 полімеразних субодиночки
нуклеопротеїн

Рис. 20.22. Будова рибонуклеопротеїну вірусу грипу

Полімеразні Р-протеїни також з'єднані з кожним фрагментом геному і входять до складу капсиду віріона. Вони здійснюють пізні біосинтетичні етапи репродукції вірусу. Так, PB1 є транскриптазою вірусу грипу, а саме, РНК-залежною РНК-полімеразою. Білок PB2 має властивості ендонуклеази і відокремлює сар-структуру з 8–15 прилеглими нуклеотидними послідовностями від клітинних іРНК та перекидає її на 5'-кінець вірусного РНК-транскрипту. Полімеразні білки PB1 та PB2 мають лужні властивості, а полімеразний білок PA – кислі. Функція білка PA остаточно не вивчена; можливо, він виконує деякі регуляторні функції на біосинтетичних етапах

репродукції вірусу. Внутрішні протеїни визначають вірулентність вірусу грипу. З ними значною мірою пов'язані токсичні властивості збудника.

Поверхні структурні білки ортоміксовірусів розрізняються залежно від роду і можуть бути представлені як оболонкові глікопротеїни типів I, II і III. Перший з них – гемаглютинін, який позначається як “HA” у вірусів грипу A і B, як “HEF” – у вірусів грипу C та як “GP” – у *Thogotovirus*. Оболонковий глікопротеїн типу II є ферментом нейрамінідазою (NA), яка присутня у вірусів грипу A, B. Вірус грипу C нейрамінідазу втрачає, але його єдиний HEF-глікопротеїн має поряд з гемаглютинуючими властивостями ще й естеразну рецепторруйнуючу ферментну активність. Поверхневий білок типу III (M2) формує іонні канали в суперкапсиді вірусу і, вірогідно, є також глікозилованим.

Усі названі глікопротеїни інкорпоровані в ліпідну двошарову структуру клітинного походження і разом з нею формують поверхневу оболонку вірусу.

Гемаглютинін (HA) отримав свою назву за те, що саме з ним пов'язана властивість вірусів грипу аглютинувати еритроцити багатьох тварин. У вірусологічній практиці гемаглютинуючі властивості вірусу щодо еритроцитів півня, гвінейської свинки і людини з першою групою крові використовують для індикації вірусу та, гальмуючи її специфічними антитілами, у серологічній діагностиці грипу.

Субодиночка HA є тримером. Мономер його має форму палички довжиною 14 нм і діаметром 4 нм, що С-кінцем легкого ланцюга заглиблена у двошарову ліпідну мембрану суперкапсидної оболонки.

HA синтезується у вигляді білка-попередника, який підлягає подальшій протеолітичній активації – нарізанню протеазами клітини на два ланцюги: важкий (син.: великий) – HA1 з молекулярною масою 50×10^3 Да та легкий (син.: малий) – HA2 (25×10^3 Да), що поєднані між собою дисульфідними зв'язками.

За допомогою рентгеноструктурного аналізу кристалізованого HA вірусу грипу A(H3N2) розроблена його об'ємна модель, згідно з якою в тримері HA визначають дві структурні ділянки – стеблину та глобулу. У складі глобули розрізняють вкрай важливі для епідемічного потенціалу вірусу грипу антигенну та рецепторну області.

Глобула побудована тільки з важкого ланцюга HA1, в той час як стеблина – з обох ланцюгів HA1 і HA2.

У верхній частині глобули розташовані консервативні амінокислотні послідовності, які формують вірусні рецепторні ділянки. Останні зумовлюють

взаємодію вірусу з клітинними рецепторами. Глобула має також чотири основних антигенних сайти, які розташовані там, де амінокислотна послідовність утворює петлі, що виступають на поверхню глобули. Ці петлі не задіяні у формуванні четвертинної просторової структури НА, тому в них можуть накопичуватися мутації, які визначають широку антигенну варіабельність вірусів грипу А. Антигенні сайти позначені літерами А, В, С, D і відповідають чотирьом основним антигенним детермінантам НА.

НА – основний штамоспецифічний антиген вірусу з високим ступенем неконтрольованої мінливості. Він є найбільш імуногенним білком, а антитіла, що утворюються до нього, є протективними, тобто такими, що нейтралізують інфекційну активність вірусу грипу. НА виконує найважливішу для вірусу роль розпізнавання клітинних рецепторів, прикріплення вірусу до клітини з подальшим проникненням у клітину шляхом гемаглютинінозалежного злиття з мембраною клітинної рецептосоми.

Усі відомі науці віруси грипу мають 15 варіантів (субтипів) НА: три з них (Н1, Н2, Н3) циркулюють серед людей, два (Н3, Н7) – серед коней, два (Н1 і Н3) властиві вірусу грипу свиней, але всі 15 субтипів НА широко представлені у численних популяціях птахів (табл. 20.9). Саме НА відіграє виключно важливу роль у формуванні видової специфічності вірусів грипу і визначенні кола його хазяїнів.

Нейрамінідаза (НА) є ферментом вірусу, що каталізує руйнування нейрамінової (сіалової) кислоти і, як наслідок, відокремлення вірусу від певного

субстрату, який таку кислоту містить, у тому числі від клітинного рецептора (тому інша назва нейрамінідази – рецепторруйнуючий ензим). Таке “зняття” вірусу з клітинного рецептора називають елюцією. НА виконує ряд важливих для вірусу функцій на ранніх етапах його репродукції, а також при виході вірусів з клітини.

Субодинаця НА являє собою тетрамер: по два мономері поєднані дисульфідними сполуками у димери, останні за допомогою міжмолекулярних зв'язків складають тетрамер. Кожен мономер НА має вигляд барабанної палички і складається з кубічної форми головки, розміром 4 x 4 x 4 нм, та стеблини довжиною 10 нм, яка заглиблена в ліпідну мембрану суперкапсиду віріона. Каталітичний центр НА розташований на поверхні головки у кожному з мономерів, тобто фермент має чотири активні центри. Всі сайти глікозилювання також знаходяться на головці НА.

Антигенні детермінанти НА знаходяться у петлях поліпептидного ланцюга, які не беруть участь у взаємодії між ланцюгами. Утворені проти НА антитіла мають протективні властивості, але не нейтралізують інфекційну активність вірусу в тій мірі, як антигемаглютиніни.

Усі відомі дотепер віруси грипу ссавців і птахів мають 9 субтипів нейрамінідази: N1 і N2 у вірусів людини і вірусу свиней, N7 і N8 у вірусів коней і всі 9 НА у вірусів птахів (табл. 20.10).

Таким чином, антигенна структура вірусів грипу складається з комбінацій 15 субтипів НА і 9 субтипів НА. Проте із 135 теоретично можливих комбінацій НА та НА у природі зустрічаються лише 46,

Таблиця 20.9. Гемаглютиніни вірусу грипу А

Субтип	Люди	Свині	Коні	Птахи
Н1	+	+	–	+
Н2	+	–	–	+
Н3	+	+	+	+
Н4	–	–	–	+
Н5	–	–	–	+
Н6	–	–	–	+
Н7	–	–	+	+
Н8-Н15	–	–	–	+

Таблиця 20.10. Субтипи нейрамінідази вірусу грипу А

Субтип	Люди	Свині	Коні	Птахи
N1	+	+	–	+
N2	+	+	–	+
N3	–	–	–	+
N4	–	–	–	+
N5	–	–	–	+
N6	–	–	–	+
N7	–	–	+	+
N8	–	–	+	+
N9	–	–	–	+

деякі комбінації HA і NA зустрічаються частіше за інші. Причини обмеження можливих комбінацій поверхневих глікопротеїнів досі невідомі. Вважають, що однією з них може бути функціональний стан NA, пов'язаний з неповним видаленням нею сіалових залишків субстрату, що призводить до агрегації вірусних часток.

Крім того, важливою функцією NA є відокремлення вірусних часток, які виходять з клітини при репродукції вірусу у міжклітинний простір, від неспецифічних інгібіторів HA – мукополісахаридів, що містяться у дихальних шляхах людини і тварин та нейтралізують інфекційну активність вірусу.

NA та HA є штамоспецифічними антигенами вірусу.

У геномі вірусів грипу задована також інформація про два неструктурні протеїни – NS1 та NS2, які присутні в інфікованій клітині, де беруть активну участь у біосинтетичних етапах репродукції вірусу, але до складу віріона не входять. Крім того, встановлено, що з NS1 та NS2 пов'язана здатність вірусу грипу пригнічувати T4-клітинний ланцюг імунної системи і спричинювати транзиторий імунodefіцит.

Інформація про білки та їх функції на прикладі вірусів грипу А наведена в табл. 20.11.

Таблиця 20.11. Білки вірусу грипу А та їх функції

Назва	Позначення	Властивості та функції білків
<i>Внутрішні структурні протеїни</i>		
Нуклеокапсидний протеїн	NP	В асоціації з кожним фрагментом РНК формує рибонуклеопротеїн вірусу. Останній разом з полімеразними білками утворює серцевину вірусу
Полімеразні протеїни	PB1 PB2 PA	Протеїни-ферменти реплікативно-транскриптазного комплексу: РНК-залежна РНК-полімераза ; ендонуклеаза; білок-регулятор – визначає рівень патогенності та вірулентності штамів вірусу
Матриксний протеїн	M1	Формує надсерцевинну оболонку вірусу, є білком-медіатором збирання віріонів
<i>Зовнішні (поверхневі) структурні білки</i>		
Гемаглютинін	HA	Забезпечує прикріплення вірусу до чутливої клітини та проникнення у клітину. Визначає рівень інфекційності штамів вірусу. Є штамоспецифічним антигеном, основним протективним білком. Неконтрольовано антигенно змінюється
Нейрамінідаза	NA	Звільняє віріон від клітинних рецепторів у рецептосомі і забезпечує ефективний вихід з клітини, попереджаючи агрегацію. Звільняє вірус від дії неспецифічних інгібіторів, які є у біорідинах хазяїна. Є штамоспецифічним антигеном. Має протективні властивості, антигенно змінюється, але меншою мірою, ніж HA
Мембранний білок	M2	Формує іонні канали в суперкапсиді віріона
<i>Неструктурні білки (неглікозиловані)</i>		
Неструктурні протеїни 1-го і 2-го типів	NS1 NS2	Каталізують певні процеси біосинтезу вірусспецифічних макромолекул на пізніх стадіях репродукції вірусу. NS1 визначає резистентність вірусу до цитокінів (інтерферону та фактору некрозу пухлин α)

Генетична мінливість. Вірус грипу був першим вірусом людини і взагалі першим вірусом еукаріотів, який дослідили кількісними генетичними методами. До генетичних взаємодій вірусів грипу відносять насамперед генетичну рекомбінацію. У випадку змішаної інфекції, тобто коли в одній клітині розмножуються два різних штами вірусу грипу А, можлива рекомбінація або обмін фрагментами геному при збиранні вірусспецифічних компонентів з утворенням принципово нових варіантів збудника. Рекомбінація неможлива між вірусами грипу А і В, або А і С, або В і С. Цей процес також не може відбуватися між вірусами грипу та вірусами, що належать до інших родин.

До генетичних взаємодій вірусу відносять також утворення делеційних мутантів або дефектних інтерферуючих часток, гетерозиготність та фенотипове змішування.

Вірус грипу А надзвичайно мінливий за своїми антигенними властивостями. Причина такої мінливості полягає у зміні амінокислотного складу поверхневих глікопротеїнів НА і NA, яка визначається змінами в генах, що кодують гемаглютинін та нейрамінідазу вірусу.

Розрізняють два типи антигенної мінливості збудника грипу А: антигенний шифт (англ. *shift* – зсув) та антигенний дрейф.

Шифтова мінливість вірусу грипу призводить до появи штамів із цілком новими поверхневими глікопротеїнами, тобто супроводжується радикальним оновленням антигенів збудника. Це відбувається внаслідок повної заміни нуклеотидних послідовностей, найчастіше 4-го гена для НА або 6-го гена, що кодує NA, або обох генів одночасно. Більшість дослідників вважають, що в основі шифтової мінливості лежить процес рекомбінації генів за умов одночасного зараження чутливої клітини вірусами грипу людини і тварин. Тваринний світ є унікальним резервуаром НА та NA вірусів грипу в природі: серед ссавців і птахів циркулюють віруси грипу А з 15 типами НА (у людини – тільки три) та 9 варіантами NA (у людини – два). Процесу рекомбінації генів, безумовно, сприяє дискретність геному вірусів грипу, тоді в згаданих умовах одночасної репродукції двох вірусів в одній клітині обмін фрагментами батьківських геномів при збиранні дочірніх віріонів є цілком імовірним та легко здійсненним. Теоретично можлива кількість комбінацій з 8 генів, які можуть формувати повний РНК-геном при конкурентному інфікуванні клітини, становить 256. Проте практика свідчить, що лише небагато комбінацій генів призводить до виникнення збудників із

“правильним” геномом, які можуть ефективно репродукуватися в природних умовах.

Методологічні можливості сучасної вірусології, зокрема секвенування геномів вірусів, дозволяють зробити висновок про те, що всі шифтові (пандемічні) варіанти вірусів грипу людини виникли саме внаслідок рекомбінаційних процесів.

Так, у XX сторіччі послідовно циркулювали 3 пандемічних варіанти збудника грипу А: H1N1, H2N2, H3N2.

Вірус грипу А(H1N1), який спричинив горезвісну пандемію “іспанки” у 1918–1920 роках, був занесений до популяції людей від свиней. Оскільки віруси грипу тоді ще не виділяли, матеріалом для генномолекулярного дослідження етіології пандемії були заморожені у вічній мерзлоті фрагменти легенів людей, що загинули від пневмонії у період згаданої пандемії. Результати секвенування генів НА, NA і NS показали схожість генів і білків збудника пандемії до свіжого вірусу грипу. Порівняння генетичних послідовностей цих генів із такими на філогенетичному дереві, де представлені генетичні карти всіх вивчених вірусів грипу, доводить, що найімовірніше збудники з вказаними генами були залучені до популяції свиней від птахів. Тобто прослідковується ланцюг послідовних екологічних переміщень вірусу грипу А(H1N1) від птахів до людини через популяцію посередника – свиней. Саме організм свині забезпечив відповідні умови для рекомбінації генів різних вірусів грипу.

Нова, не менш вдала рекомбінація генів призвела до появи у 1957 р. пандемічного азійського (сингапурського) збудника грипу А(H2N2), який отримав гени НА, NA і PB1 від пташиного вірусу, решту генів – від попереднього варіанту А(H1N1), що циркулював серед людей до 1957 р.

Наступний пандемічний збудник – вірус гонконгського грипу – також сформувався внаслідок рекомбінації, отримавши гени НА і PB1 від пташиного донора, а ген NA та ще п'ять – від попереднього азійського штаму.

Новий штам вірусу “свинячого” грипу, описаний у 2009 р., виник також внаслідок генетичних рекомбінацій між вірусами свиней, птахів і людини. Встановлено, що він має гени вірусу грипу, який циркулює у популяції свиней в Америці, гени вірусу грипу свиней Європи та Азії, а також гени вірусів “пташиного грипу” та людини.

Як правило, шифтовий штам вірусу грипу А без перешкод в умовах повної відсутності специфічного імунного захисту розповсюджується серед населення всіх континентів Землі, спричинюючи

глобальні епідемії – пандемії. Прогнозувати шифт неможливо, він відбувається вибухоподібно. У 1997–2004 рр. від людей у країнах Південно-Східної Азії було ізольовано кілька нових для людини варіантів вірусу грипу з НА вірусів птахів H5N1 та H9N2. Захворювання супроводжувалися розвитком пневмоній з тяжким перебігом, які у 20–30 % хворих на грип H5N1 закінчувались летально. Захворювання розповсюджувалось як зоонозне, на фоні масштабних епізоотій грипу, які спостерігалися на багатьох птахофермах цього регіону і супроводжувались масовою загибеллю птиці. Доведеної передачі такого грипу від людини до людини не було.

У 2003 р. на птахофермах Нідерландів, Бельгії і Данії епізоотичне поширення мав вірус грипу H7N7, який спричинив загибель десятків мільйонів курей. Паралельно були зареєстровані респіраторні захворювання людей, які починалися з кон'юнктивіту і закінчувалися одужанням. Один ветеринарний працівник загинув від масивної білатеральної пневмонії. Усі хворі мали контакт із птахами.

Узагальнюючи викладене, можна стверджувати, що віруси грипу А птахів з антигенною структурою H5N1, H9N2 і H7N7 характеризуються здатністю інфікувати людей. Маючи абсолютно нові для людини НА, вони можуть бути потенціальними кандидатами у пандемічні штами.

Природний шифт вірусів грипу є непередбачуваним! Існує інша думка з приводу шифтової мінливості вірусу грипу А. Деякі вчені вважають, що шифт є наслідком послідовної заміни вірусів A(H1N1), A(H2N2), A(H3N2) по колу.

Антигенний дрейф. Дрейфові зміни не є якісними, радикальними, вони скоріше кількісні, тобто у складі певного гемаглютиніну, наприклад, H3, замінюється одна або декілька амінокислот внаслідок точкових мутацій, що, безумовно, призводить до появи штамів з оновленими антигенними властивостями. Але такий оновлений варіант вірусу зберігає антигенну спорідненість з батьківським штамом, від якого він уже відійшов – дрейфував. Причиною антигенного дрейфу є звичайна селекція вірусів зі зміненими властивостями глікопротеїнів, які “вислизують” з-під дії колективного імунітету населення, що перехворіло і має високий рівень антитіл проти певного штаму вірусу. Звичайно, в умовах тиску імунітету селективних переваг набуває той варіант вірусу, який “своєчасно” поновив свої поверхневі білки.

Послідовний дрейф зберігає вірус грипу як біологічний вид. Дрейфові зміни характерні як для вірусів грипу А, так і для вірусів грипу В, але для

останніх значно меншою мірою. Внаслідок антигенного дрейфу з'являються варіанти збудника, що мають, як правило, епідемічне поширення: майже щорічне для вірусів грипу А та через 4–5 років для вірусів грипу В.

Насамкінець, з вірусами грипу пов'язане і явище рециркуляції збудника. Так, у 1977 р. епідемічного поширення набув вірус грипу A(H1N1), який за антигенною структурою поверхневих глікопротеїнів нагадував штами, актуальні у п'ятдесяті роки XX сторіччя, а до деяких з них був тотожним. Вчені припускають, що майже не змінений збудник A(H1N1) зберігався у “замороженому” стані десятки років до моменту проникнення якимось чином у людську популяцію. Вважають, що він міг зберігатися серед свійських тварин. Екологічні дослідження, проведені у 70–90-х роках XX сторіччя, показали, що антитіла до вірусу A(H1N1) постійно знаходили у сироватках крові цих тварин.

Із 1977 р. спостерігається одночасна циркуляція вірусів грипу A(H1N1), A(H3N2) і В на одній території, але з переважним домінуванням одного з них.

Не можна оминати увагою досить нову науку – археологічну серодіагностику. Йдеться про ретроспективне визначення етіології, а саме типу збудника епідемії, що викликав захворювання на грип в людей у XIX сторіччі. У США в банку крові зберігаються зразки крові людей, які жили понад сторіччя тому. Визначення антитіл до сучасних вірусів грипу у сироватках крові, взятих у людей понад 100 років тому, показало, що ще тоді були епідемії, викликані вірусом A(H3N2). Отже, цей вірус не з'явився у 1968 році, як вважали, а існував у людській популяції раніше. Можливо, цей факт потребує перегляду існуючих теорій про циклічний характер мінливості вірусу грипу. Можливо також, що події останніх років XX сторіччя та пандемія 2009 року суттєво вплинуть на сформовану ще в 70-ті роки минулого століття концепцію реасортантного походження пандемічних штамів, принаймні, суттєво її доповнять та розширять.

Відповідно до рекомендацій Міжнародного комітету з таксономії вірусів, у назві штамів збудників грипу людини відображають їх належність до типу А чи В, місце виділення, порядковий номер клінічного зразка, з якого вірус виділено, в журналі вірусолога та рік виділення, після чого в дужках вказують структуру поверхневих антигенів, але тільки для вірусів грипу А. Наводимо назви деяких штамів: А/Сідней/5/97 (H3N2), А/Нова Каледонія/20/99 (H1N1) або В/Гонконг/330/01. Ця інформація дуже

важлива для практичного лікаря з багатьох причин. Вона дозволяє:

- слідкувати за прогнозами наступних епідемій грипу;
- співставити наукові прогнози зі штамовим складом вакцин, які пропонуються для специфічної профілактики грипу;
- орієнтуватись в оновленні штамів, що входять до складу таких вакцин;
- своєчасно і правильно вибрати антивірусний препарат для хіміотерапії або хіміопротекції.

За антигенною мінливістю вірусів грипу спостерігають вчені міжнародних та регіональних центрів грипу, розташованих у різних країнах світу, особливо країнах Південно-Східної Азії, де найчастіше “народжуються” нові епідемічні штами.

Резистентність. Віруси грипу чутливі до прогрівання, дії ефіру та інших ліпідорозчинників, неіонізованих детергентів, формальдегіду, УФ-випромінювання, окислювачів. При температурі +4 °C зберігається протягом 2–3 міс. Вірус стійкий у межах рН 6,6–8,5.

Репродукція в клітині. Повний цикл репродукції вірусу грипу продовжується 6–8 годин, а “врожай” вірусу становить 10^3 – 10^4 віріонів на клітину. Репродукція вірусу грипу (рис. 20.23) починається з “пошуку” чутливої клітини, розпізнавання на її поверхні специфічних для вірусу клітинних рецепторів та прикріплення (адсорбції) до них. Цю найважливішу функцію, що лімітує всі подальші події репродукції, виконує НА. Рецепторні сайти НА, які здійснюють процес прикріплення, є найбільш консервативними ділянками молекули. Більш того, щоб уникнути будь-яких несподіваних впливів, вони заглиблені до дна так званої “рецепторної кишені”, яка виникає в процесі формування просторової структури НА. Оскільки процес прикріплення до чутливої клітини є визначальним, НА здійснює цю функцію, перебуваючи як в неактивованому стані, так і після протеолітичного розщеплення на дві субодиниці НА1 і НА2. У активованого НА рецепторні сайти знаходяться на N-кінці великої субодиниці НА 1.

Доведено, що існує видова специфічність рецепторних сайтів вірусів грипу людини і тварин, пов’язана з різницею в амінокислотному складі НА: у вірусів грипу людини у положенні 226 субодиниці НА1 присутній залишок лейцину (Leu226), тоді як у вірусів птахів і коней на цьому місці знаходиться залишок глутаміну (Gln226). Визначені інші амінокислотні позиції у молекулі НА, які є додатковими

детермінантами видової рецепторзв’язуючої специфічності.

Чутливими для вірусу грипу є циліндричні та бокалоподібні клітини з війками епітелію верхніх дихальних шляхів людини і більшості ссавців та птахів. Для деяких пташиних вірусів грипу чутливими є клітини епітелію кишечника. На поверхні чутливих клітин розташовані рецепторні структури, представлені глікопротеїнами та гліколіпідами із залишками сілової кислоти. У нормі ці структури клітини є рецепторами для ліпідів низької щільності, з яких клітина синтезує для себе холестерин та інші ліпіди, що входять до складу її цитоскелета. Вірус грипу мімікрує і прикріплюється саме до цих рецепторів.

Процес прикріплення до чутливої клітини опосередковується не тільки видовою рецепторною специфічністю НА вірусу грипу, але залежить і від рецепторної специфічності клітин хазяїна. Наприклад, віруси грипу людини зв’язуються тільки з клітинними рецепторами, у яких кінцева сілова кислота поєднана з галактозою зв’язком 2’-6’ (SA26, 6Gal). Віруси грипу птахів та коней взаємодіють з сілоолігосахаридами, що мають на кінці зв’язок 2’-3’ (SA26, 3Gal). В олігосахаридах клітин епітелію верхніх дихальних шляхів людини домінує кінцева структура SA26, 6Gal, у клітинах трахеї коней та кишечника птахів – SA26, 3Gal, у свиней присутні олігосахариди обох типів.

Рецепторні сайти вірусу грипу та чутливої до нього клітини просторово співпадають, як ключ і замок. Спочатку відбувається прикріплення рецепторів в одному локусі, і тоді процес адсорбції ще є оборотним; потім у трьох і далі у більшій кількості позицій, що призводить до надійного прикріплення вірусу до клітинних рецепторів.

Проникнення вірусу грипу у клітину відбувається за механізмом рецепторного ендцитозу: віріон спочатку попадає у покриту клатрином вакуолю, яка в подальшому зливається з клітинною ендосоною, формуючи рецептосому. У рецептосомі завдяки ензимній дії НА віріон звільняється від рецепторів клітини для реалізації наступних механізмів проникнення у клітину. Для ефективного проникнення необхідна протеолітична активація, або нарізання НА на дві субодиниці: НА1 та НА2 у вірусів типу А, В і HEF1 та HEF2 у вірусу грипу С. Ефективність такого протеолізу значною мірою залежить від наявності основних амінокислот у сайті активації НА та рН середовища (рН 5,0–5,5). Саме в рецептосомі складаються найсприятливіші умови для нарізання НА, оскільки середовище в ній

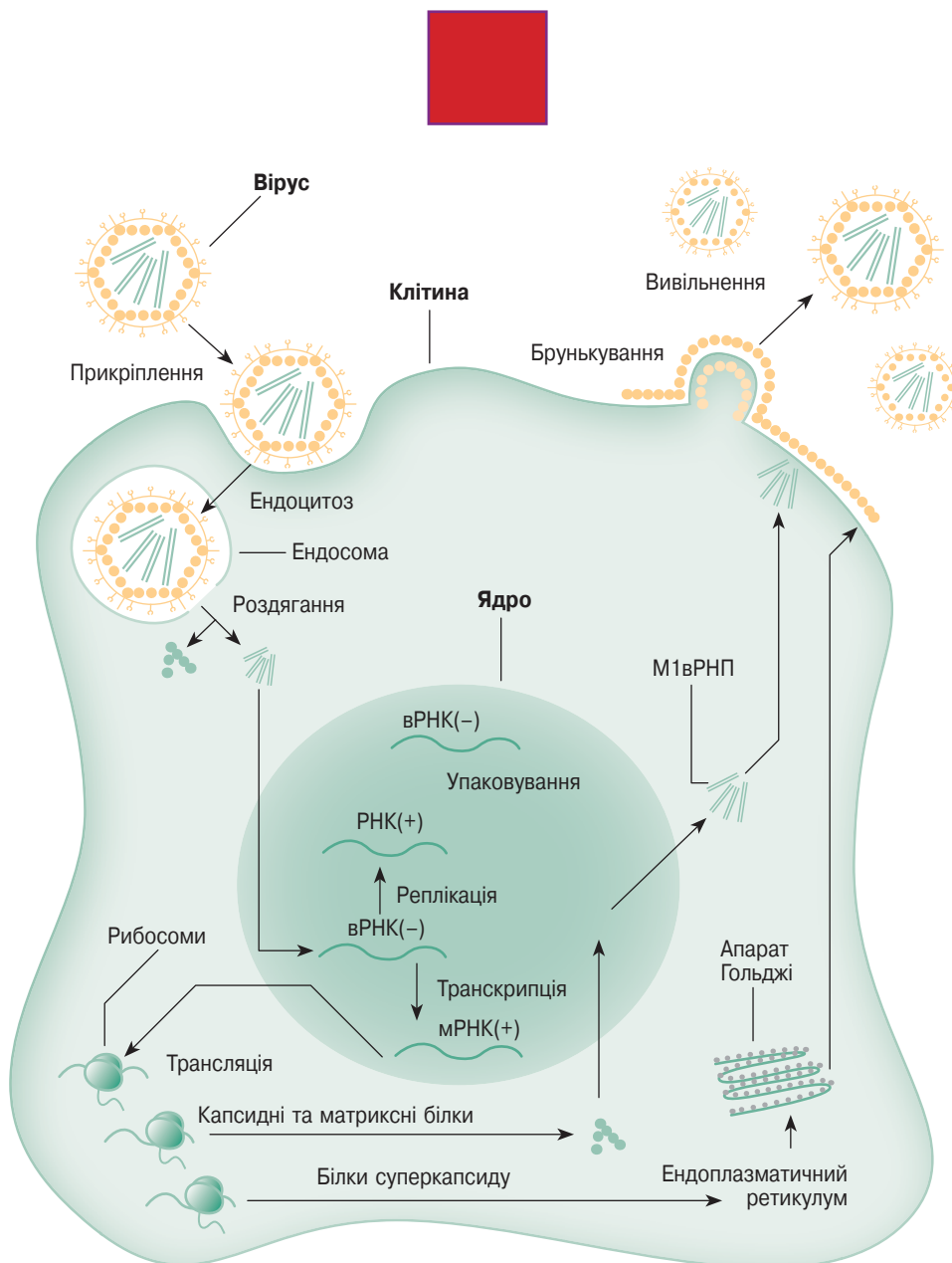


Рис. 20.23. Схема репродукції вірусів грипу

закислене за допомогою АТФ-залежних протонних насосів ще при формуванні покритої клатрином вакуолі. У рецептосомі в достатній кількості присутні протеолітичні трипсиноподібні ферменти, надані клітинною ендосомою. Утворений в результаті нарізання НА менший фрагмент – НА2 або NEF2 виконує функцію білка злиття. Маючи на своєму N-кінці гідрофобну послідовність з 10–15 амінокислот, НА2 занурюється в ліпідні структури мембрани рецептосоми і, після злиття з нею, стягує поверхневу оболонку з віріона. Так, синхронно з проникненням, здійснюється наступний етап

репродукції вірусу грипу – його роздягання до нуклеокапсиду, вкритого шаром матриксного білка.

Найважливішим моментом для роздягання є описана вище попередня протеолітична активація НА, яка складає основну детермінанту інфекційності вірусу грипу. Показано, що однакова послідовність структури як самого сайту розщеплення НА, так і конформації найближчих до сайту ділянок його молекули, призводить до формування загального антигенного епітопу нарізання НА у вірусів грипу різних підтипів, наприклад, H1, H2, H5, H6. Можливо, структура сайтів нарізання, як і рецепторних сайтів, визначає коло природних хазяїв

вірусу грипу. Далі роздязнута субвіріонна структура транспортується до ядерної мембрани клітини, де відбувається другий етап роздязання, в процесі якого нуклеокапсид звільняється від М-білка внаслідок злиття його гідрофобних амінокислотних послідовностей з ліпідами ядерної мембрани. Після повного роздязання нуклеокапсид опиняється в ядрі клітини, і ранні етапи репродукції вірусу (екліпс-фаза) є завершеними. Починаються процеси біосинтезу віруспецифічних молекул, і першим з них є транскрипція вірусного геному.

Транскрипція геному у вірусів грипу відбувається у ядрі клітини за допомогою унікальної специфічної взаємодії – кооперації вірусних та клітинних транскриптаз. Як усі РНК-вмісні віруси з геномом негативної полярності, вірус грипу має власну транскриптазу (білок РВ1 у складі нуклеокапсиду). Але саме у нього вона не здатна ініціювати синтез іРНК та модифікувати 5'-кінець РНК-транскрипту метильованими “кепами”. За цих умов вірус не може обійтись без допомоги клітинних транскриптаз, і насамперед без синтезованих клітиною “кепів”. А серед власних білків реплікативно-транскриптазного комплексу вірусу грипу є така ендонуклеаза (РВ2), яка здатна відокремлювати ці “кеп-структури” від клітинних іРНК.

Транскрипція вірусного геному починається з “крадіжки”: віруспецифічна ендонуклеаза (білок РВ2) здійснює гідроліз донорської (клітинної) іРНК, відокремлюючи від неї “кеп” та ще 10–13 нуклеотидів з гідроксильною групою на 3'-кінці. Цікаво, що ендонуклеаза при цьому вибірково використовує метильовані “кепи” тільки тих клітинних іРНК, які синтезовані після, але не до зараження клітини вірусом грипу. “Вкрадений” олігонуклеотид з гідроксильною, а не фосфатною, як звичайні продукти гідролізу, групою на 3'-кінці виконує функцію затравки для подальшої елонгації транскрипції вже віріонною транскриптазою. Але специфічна ендонуклеаза тільки тоді залишає ланцюг РНК-транскрипту, коли транскриптазний комплекс надійно подовжується не менше ніж на 10 нуклеотидів. Після термінації синтезу віруспецифічного РНК-транскрипту віріонна транскриптаза модифікує його 3'-кінець, приєднуючи до нього поліаденоїлову послідовність.

Зрозуміло, що такий складний процес транскрипції іРНК вірусу може відбуватися тільки в ядрі клітини, де присутні необхідні вірусу клітинні транскриптази та інші ядерні ферментативні активності: метилтрансферазна, що модифікує внутрішні

аденоїлові залишки, і така, що здійснює сплайсинг окремих фрагментів іРНК. Саме сплайсинг забезпечує формування альтернативних іРНК, транскрибованих з одного певного гену. Наприклад, іРНК для М2-білка вірусу грипу А є продуктом сплайсингу іРНК для М1-білка, те саме стосується іРНК для білка NS2.

Деякі іРНК вірусу грипу є біцистронними, коли одна іРНК несе інформацію про два білки. Так, із шостого фрагменту геному у вірусів грипу В транскрибується одна іРНК для нейрамінідазних білків NA та NB, яка потім трансліюється у два білки із зсувом рамки зчитування. Біцистронність іРНК може реалізовуватись і за іншим механізмом: сьомий фрагмент РНК вірусу грипу В кодує два білки М1 і М2, але транскрибується з утворенням однієї іРНК, в якій присутні додаткові стоп-старт-кодони, тобто рамка зчитування для М2 розташована безпосередньо за рамкою зчитування для М1.

Сплайсинг, зсув рамки зчитування іРНК пояснюють таке явище, коли 8 генів кодують 10 білків вірусів грипу А і В.

Трансляція вірусних білків відбувається у цитоплазмі клітини. Спочатку синтезуються ранні білки – це NP-, NS- та Р-протеїни, за ними – матриксний білок і в останню чергу – поверхневі глікопротеїни. Трансляція ранніх та пізніх білків регулюється на рівні транскрипції їх іРНК. У перші години репродукції білки NP, NS1 та М1 виявляються в ядрі клітини, тобто мігрують до нього (зокрема, скупчення білка NS1 формують внутрішньоядерні включення) для виконання певних функцій, потім знову повертаються у цитоплазму клітини.

Синтез віруспецифічних білків супроводжується їх післятрансляційною модифікацією, або процесингом. Так, трансляція глікопротеїнів завжди починається із синтезу сигнального пептиду, який своїм гідрофобним кінцем занурюється в ліпіди мембран ендоплазматичного ретикулуму. Завдяки цьому рибосоми, які синтезують поверхневі білки, стають зв'язаними з ендоплазматичним ретикулумом, що робить його у зараженій клітині “шершавим”. По сітці каналів ендоплазматичного ретикулуму синтезовані протеїни потрапляють до апарату Гольджі, протягуючись через його структури, набувають певних вуглеводних аранжувань, специфічної просторової структури, кінцевого складання ізольованих молекул у тримери НА і тетрамери НА. Останні виносяться на плазматичну мембрану клітини, модифікуючи її вірусними глікопротеїновими шипами, до яких згодом приєднується серцевина

віріонів. Протеолітична активація НА здійснюється після виходу віріона клітинними протеазами. Післятрансляційний процесинг нейрамінідази визначається лише її глікозилуванням; сайту протеолітичної активації фермент не має.

Реплікація РНК, тобто синтез дочірніх геномів, відбувається в ядрі інфікованої клітини. Спочатку синтезується комплементарний геном у РНК⁺ – транскрипт, який є антигеном або матрицею для подальшого синтезу нових геномів для вірусних “нащадків”. Антигенами, як і геноми вірусу грипу, ніколи не виявляються у вільному стані, вони завжди асоційовані з чотирма внутрішніми віруспецифічними білками (NP, PA, PB1, PB2). Останні здійснюють процес реплікації геному та його транскрипцію. Механізм, який регулює альтернативне використання одного набору білків реплікативно-транскриптазного комплексу, детально не з’ясований. Можливо, на початку інфекції, коли транскрипція тільки починається, цих білків ще мало, і вони не накопичуються у вільній формі, бо каталізують транскрипцію. І до того часу, поки концентрація новосинтезованих білків не досягне певного критичного рівня, апарат забезпечення синтезу РНК продовжує працювати на транскрипцію. При досягненні критичної концентрації один або декілька вільних нуклеокапсидних білків з’єднуються з матрицею і починається процес реплікації. Репліковані дочірні молекули РНК асоціюються з внутрішніми білками, утворюючи нуклеокапсиди. Виснаження пулу вільних нуклеокапсидних білків призводить до переключення ферментів реплікативно-транскриптазного комплексу знову на транскрипцію. Надалі дочірні нуклеокапсиди мігрують до цитоплазми клітини, а саме – до місць розташування М-білка.

Матриксний протеїн виконує важливу роль медіатора або посередника при збиранні (асамблюванні) вірусних часток. Збирання супроводжується інкорпорацією М-білка до тієї частини клітинної мембрани, яка вже модифікована вірусними поверхневими глікопротеїнами. З іншого боку, нуклеокапсиди вірусу, зібрані в ядрі, впізнають М-білок і, як вже підкреслювалось, прямують від ядерної оболонки через цитоплазму клітини до цієї ж ділянки плазматичної мембрани. Індивідуальні сегменти нуклеокапсиду вкладаються у віріон не безладно, а тандемно і цілком упорядковано. Можливо, існує механізм, який регулює набір сегментів до кожного віріона, але ймовірні також і помилки. Таким чином, завдяки посередництву М-білка біля плаз-

матичної мембрани збираються всі віруспецифічні компоненти і починається їх вихід з клітини за механізмом брунькування.

Вихід вірусу з клітини здійснюється шляхом брунькування через мембрану клітини, супроводжується набуттям двохшарової ліпідної оболонки з глікопротеїнами та формуванням зрілих вірусних часток. На етапі виходу дочірніх вірусних часток найважливішу роль відіграє НА, попереджуючи агрегацію між собою окремих віріонів (рецепторні центри НА одного віріона можуть приєднуватись до залишків сілової кислоти у складі поверхневих білків іншого – утворені кластери нежиттєздатні). Не виключено, що активність НА проявляється вже у процесі міграції глікопротеїнів через ендоплазматичний ретикулум, тому новоутворені глікопротеїни вірусної оболонки, що виносяться на клітинну мембрану, мають спочатку вуглеводи без залишків сілової кислоти. Захист віріонів від агрегації при їх виході з клітини є вже достатньою основою для існування такого ферменту, як НА у вірусів грипу. Усе вищенаведене дозволяє схематично відтворити процес репродукції вірусу грипу. Деякі етапи репродукції вивчені детально, а деякі певною мірою умовні.

Епідеміологія. Грип належить до групи зооантропонозних захворювань, що уражують надзвичайно велику кількість біологічних видів птахів, ссавців, у тому числі людину. Захворювання у людини можуть спричинити всі віруси грипу: Influenzavirus A, Influenzavirus B, Influenzavirus C, проте кожен із зазначених вірусів має свій потенціал поширення у людській популяції. Грип А характеризується пандемічним і епідемічним поширенням, грип В може спричиняти спалахи захворювання, тоді як грип С реєструється у вигляді спорадичних випадків. Найвагоміше значення у патології людини має грип А. У ХХ столітті було зареєстровано три пандемії, зумовлені вірусом грипу А людини: у 1918–1919 рр. вірус грипу А (H1N1) – “іспанка”; у 1957–1958 рр. вірус грипу А (H2N2) – “азійський”; у 1968–1969 рр. вірус грипу А (H3N2) “гонконгівський” та одна глобальна епідемія, що дуже наблизилася до пандемії, у 1977 р., викликана вірусом грипу А (H1N1), проте із значно зниженими патогенними властивостями порівняно з “іспанкою”.

Джерелом збудника інфекції є хвора на грип людина з різними клінічними проявами інфекції. Вважається, що найнебезпечнішою є людина з вираженим катаральним синдромом, яка при кашлі, чханні та розмові розповсюджує з краплинами слизу у довкілля величезну кількість вірусу.

З крапельками слизу під час кашлю або чхання хворої на грип людини збудник викидається у повітря на відстань до 3–3,5 м у величезній кількості (рис. 20.24).



Рис. 20.24. Поширення вірусу грипу повітряно-краплинним шляхом

Механізм передачі збудника від людини до людини – аерогенний, інколи контактний, основний шлях передачі – повітряно-краплинний. Сприйнятливості людей до грипу дуже висока. Періодичність або циклічність пандемій грипу зумовлена шифтовими змінами в антигенній структурі вірусу. Аналіз пандемій засвідчує щорічну зміну домінуючого збудника. Особливістю теперішньої епідеміології грипу є циркуляція кількох варіантів вірусів грипу А та одного вірусу грипу В одночасно.

Грипу притаманна сезонність як у країнах Північної, так і Південної півкулі, найбільший підйом захворюваності на грип припадає на холодні місяці року. Кращій реалізації повітряно-краплинного механізму передачі збудника грипу в холодну пору року сприяють тривале перебування у закритому приміщенні великої кількості людей, погіршення умов вентиляції та слабка інсоляція.

При грипі виділяють групи соціального та медичного ризику. До групи медичного ризику належать люди віком понад 65 років; особи будь-якого віку, що перебувають у закладах тривалого догляду і ті, що мають хронічну патологію; дорослі

та діти з хронічною патологією дихальної та серцево-судинної систем, включаючи бронхіальну астму; дорослі та діти, які потребують регулярного медичного нагляду; діти та підлітки, що отримують тривалу терапію аспірином, внаслідок чого ризик розвитку синдрому Рея після грипу у них може бути високим; жінки, що перебувають на другому або третьому триместрі вагітності під час сезонного та епідемічного підйому захворюваності.

Патогенез та клінічні прояви. Вхідні ворота збудника грипоznї інфекції – верхні дихальні шляхи (ВДШ).

Чутливими до вірусу грипу є клітини циліндричного епітелію з війками слизової оболонки ВДШ. Але для їх інфікування вірус грипу має спочатку потрапити до ВДШ людини, перебороти неспецифічні фактори захисту, що містяться у слизі дихальних шляхів і до яких передусім належать термостабільні та термолабільні α -, β -, і γ -інгібітори НА вірусу, секреторні протівірусні імуноглобуліни класу А (IgA), ендогенний інтерферон (ІФН) тощо.

Поетапно в чутливих клітинах відбувається репродукція вірусу та формування первинного вогнища інфекції. Слід ще раз підкреслити, що для ефективного інфікування клітин і розвитку первинного вогнища інфекції велике значення має протеолітичне нарізання НА вірусу трипсиноподібними ферментами хазяїна. Без такої протеолітичної активації неможливе роздгання вірусу та здійснення подальших етапів його репродукції. З іншого боку, в інфікованому організмі має місце індукована збудником активація хазяйських протеолітичних ферментів (внаслідок запального процесу), у тому числі ферментів фібринолізу. Складається замкнене коло: ферменти хазяїна підвищують інфекційну активність вірусу, а вірус активує протеолітичні ферменти хазяїна.

Повний цикл репродукції вірусу грипу триває 6–8 годин, при цьому з клітини виходить від 1000 до 10 000 дочірніх вірусних часток, які інфікують нові клітини ВДШ, і інфекційний процес продовжується. Вірус накопичується в організмі у геометричній прогресії, тобто за добу кількість вірусних часток може досягти 10^{27} .

Найчастіше віруси грипу в клітині формують продуктивну гостру цитолітичну інфекцію, внаслідок якої клітина гине. Продукти клітинного розпаду, уламки клітин та накопичені вірусні білки швидко спричиняють інтоксикацію організму, що проявля-

ється розвитком сильного головного, кісткового та м'язового болю, загальною слабкістю.

Початок клінічних проявів інфекції із симптомів інтоксикації – безумовна особливість грипу, яка відрізняє його від інших гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ). Токсичні білки вірусу підвищують проникність стінок кровоносних судин, у тому числі капілярів, та їх ламкість, що разом зі зсувом системи згортання крові в бік фібринолізу призводить до розвитку геморагічного синдрому та порушення мікроциркуляції крові. Тяжким наслідком таких процесів може бути розвиток токсичного геморагічного набряку легенів з високою ймовірністю летальних наслідків.

У виникненні циркуляторних порушень при грипі важливу роль відіграє також нейротоксична дія вірусу та його нейротропність. Так, порушення у діенцефальній ділянці мозку проявляються фазовими розладами вегетативної нервової системи – симпатичної та парасимпатичної: гіпертензія змінюється на гіпотензію, тахікардія – на брадикардію, підвищується секреція слизу в дихальних шляхах, збільшується потовиділення.

Внаслідок інтоксикаційних порушень мікроциркуляції центральної нервової системи (ЦНС) виникає гіперсекреція спинномозкової рідини, порушується ліквородинаміка, підвищується внутрішньочерепний тиск і може статися набряк мозку. Але найчастіше уражуються м'які мозкові оболони та судинні сплетення, де можна виявити антигени вірусу грипу. Розлади у нервових клітинах посилюються індукованим вірусом перекисним окисненням ліпідів, на які особливо багаті клітини ЦНС. В окремих випадках не виключена персистенція збудника в клітинах ЦНС з подальшим розвитком паркінсонізму.

Репродукція вірусу в клітинах слизової оболонки ВДШ призводить до формування місцевого запального процесу, який разом з некрозом і десквамацією інфікованих клітин епітелію супроводжується появою катаральних ознак грипу через 1–2 дні після появи симптомів інтоксикації. Запалення призводить до міграції лейкоцитів, утворення ними вільних радикалів і активації протеолітичних ферментів. Розвиток первинного вогнища інфекції супроводжується потраплянням вірусу в кров, внаслідок чого розвивається вірусемія. Дуже швидко її виникнення може в деяких випадках спричинювати інфекційно-токсичний шок із розвитком серцево-судинної недостатності та смерті хворого. Вірусемія призводить до формування вторинних вогнищ грипоznої інфекції в організмі, в тому числі в органах ретикулоендотеліальної системи. Набряк,

вогнищеві крововиливи виникають також у печінці, але, як правило, це не супроводжується розвитком жовтяниці та збільшенням печінки. Між тим, після перенесеного грипу, частіше у дітей, може розвиватися синдром Рея – гостра енцефалопатія та ліпідна дистрофія печінки. Схематично патогенез грипу наведено на рис. 20.25.

Вірус видаляється з організму нирками. Грипозні імунні комплекси, фрагменти заражених клітин сенсibiliзують ниркові тканини, що може з часом спричинити виникнення гломерулонефриту. При цьому пусковим моментом може бути навіть переохолодження. Інфекційно-алергічні процеси можуть виникати при грипі в ендокарді.

У патогенезі грипу відзначається транзиторний імунodefіцит: порушується функція натуральних кілерів; внаслідок дії деяких білків вірусу (НА, NS1, МІ), які мають амінокислотні послідовності, схожі на такі у вазоактивних інтестинальних пептидів – антагоністів Т4-лімфоцитів, суттєво пригнічується функція Т-лімфоцитів/хелперів; різко знижується нейтрофільний фагоцитоз. Імунodefіцитний стан продовжується близько місяця. Імунодепресія спричинює можливий розвиток бактеріальних ускладнень, активацію вогнищ хронічних інфекцій.

Інкубаційний період коливається від кількох годин до 5 діб, проте найчастіше триває 1–2 дні. Хвороба розпочинається раптово: з'являється озноб, температура тіла підвищується до 37,5–38 °С, нерідко до 39–40 °С. Період провісників (у вигляді субфебрилітету, болю у м'язах) спостерігається у 10 % випадків.

Імунітет. Відомо, що сприйнятливість людей до грипу дуже висока. У період пандемії заражується більшість населення. Підтвердженням цього може слугувати той факт, що після закінчення пандемії у більшості населення в організмі утворюються специфічні антитіла до вірусу, який саме її спричинив.

Загальна резистентність організму до будь-яких чужорідних білків, у т.ч. вірусу грипу, формується із неспецифічних та специфічних факторів. Специфічний протигрипозний імунітет реалізується за допомогою лімфоцитів і розподіляється, у свою чергу, на гуморальний та клітинний. В імунному захисті від грипу найбільшу роль відіграють імунoglobуліни класів IgA, IgM та IgG.

Найбільш повноцінний захист від грипу забезпечується високим рівнем специфічних протигрипозних IgG. Цей клас імунoglobулінів становить близько 70 % усіх сироваткових імунoglobулінів. IgG є основним антитілом вторинної імунної відповіді.

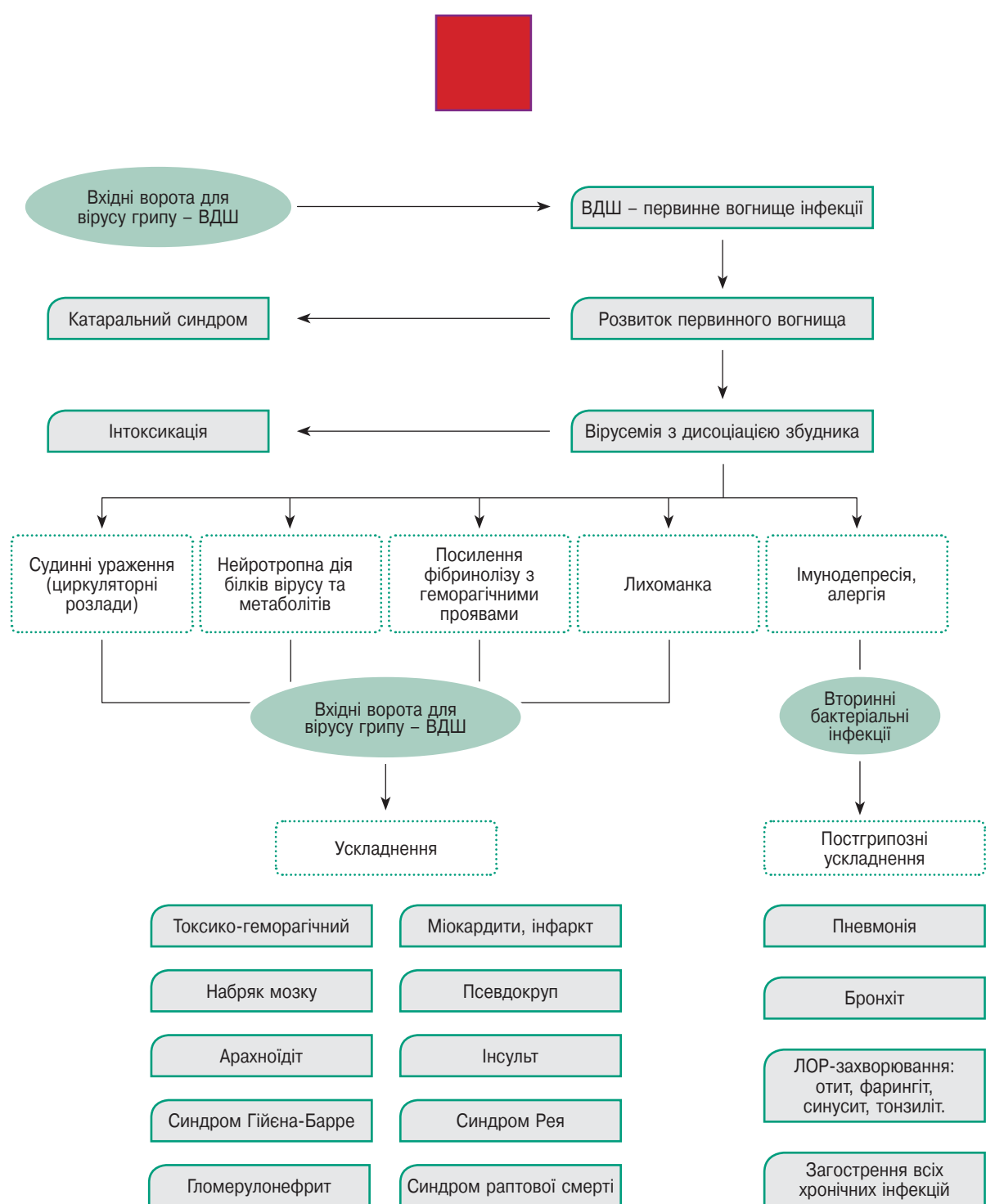


Рис. 20.25. Схема патогенезу грипу

Після згасання імунної відповіді в організмі залишається специфічна імунологічна пам'ять. Наявність цієї пам'яті дозволяє імунній системі набагато швидше реагувати на вторгнення в організм "знайомого" антигену. Матеріальною основою імунологічної пам'яті є Т- і В-лімфоцити пам'яті, які вже стикалися з певним антигеном. При повторному

інфікуванні механізм імунного захисту спрацьовує набагато швидше, отже, специфічні антитіла проти вірусу утворюються швидше і у вищих титрах, ніж при первинній імунній відповіді.

Клітинний імунітет тісно пов'язаний з усуненням інфекції, викликаної вірусом грипу. Оскільки більшість вірусних антигенів експресуються на клітин-

них мембранах ще до завершення повного циклу репродукції вірусу, то лізис, викликаний імунними клітинами, може виникати досить рано і тим самим переривати життєвий цикл вірусу як в окремих клітинах, так і зменшувати поширення вірусу в уражених органах у цілому. Т-лімфоцити найчастіше беруть участь у клітинноопосередкованому імунітеті. Це два типи клітин – регуляторні Т-хелпери і цитотоксичні Т-лімфоцити, що здійснюють лізис інфікованих вірусом клітин.

Враховуючи факт існування та широкого практичного використання протигрипозних вакцин, імунітет проти грипу можна поділити на постінфекційний та поствакцинальний. Постінфекційний протигрипозний імунітет складається як з місцевого – у дихальних шляхах (вхідні ворота інфекції), так і з гуморального – у сироватці крові. Однак захворювання на грип призводить до тимчасового (іноді до трьох місяців) виникнення в організмі вторинного імунодефіциту, який характеризується стійким зниженням кількісних та функціональних показників імунітету. Саме вторинний імунодефіцит після перенесеного захворювання на грип є причиною розвитку або

загострення хронічних інфекційних та запальних процесів в організмі.

Вірусологічна діагностика грипу проводиться шляхом виділення ізолятів вірусів грипу на курячих ембріонах або у культурі клітин MDCK. Використовують 9–11-денні курячі ембріони, які заражають інфекційним матеріалом в об'ємі 0,1 мл в амніотичну та алантоїсну порожнини. Для виділення вірусу грипу С використовують 7-денні курячі ембріони, інфекційний матеріал вводять в амніотичну порожнину. Ідентифікацію виділеного на курячих ембріонах вірусу здійснюють в РГГА.

Перещеплювана культура клітин MDCK отримана з нирки собаки кокер-спанієля у вересні 1958 р. *S. H. Madin* та *N. B. Darby*. За морфологією це епітеліоподібні клітини. Культура клітин чутлива до вірусів грипу А і В протягом 60–80 пасажів. Індикацію вірусу в культурі клітин здійснюють за ЦПД (часткова круглоклітинна дегенерація – рис. 20.26), бляшкоутворенням, в РГА, РГад, методом кольорової проби. Ідентифікацію вірусу здійснюють в РЗК, РГГА, ІФА, РН або РБН (реакція біологічної нейтралізації). Як правило, у практичних лабораторіях використовують РЗК та РГГА.

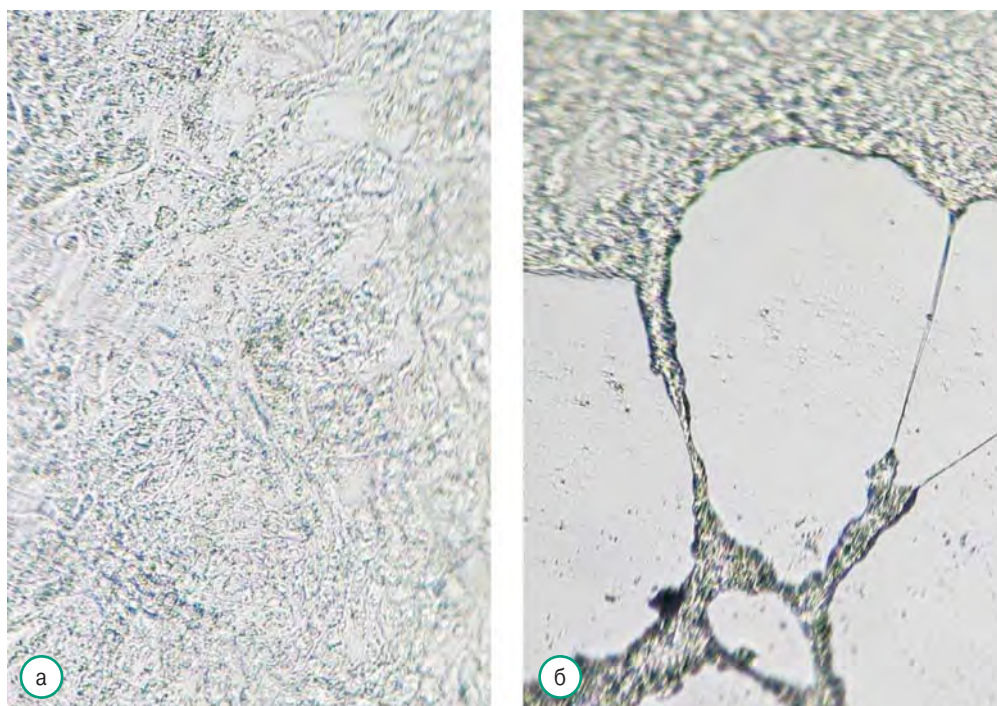


Рис. 20.26. Цитопатична дія вірусу грипу в культурі MDCK.

а – норма, б – ЦПД

Експрес-діагностика. Виявлення антигенів вірусів грипу здійснюється методами експрес-діагностики. Застосовують МФА (прямий метод Кунса), реакцію непрямой гемадсорбції, РНГА, ІФА, прості/швидкі тести на основі імунохроматографічного аналізу (ІХА-тести).

Серологічна діагностика ґрунтується на виявленні збільшення титрів антитіл проти вірусу грипу в динаміці захворювання або на визначенні специфічних антитіл класу IgM. Застосовують РГГА, РНГА, РЗК. Методом вибору у практичній вірусології найчастіше є РГГА (мікрометод).

Лікування. Етіотропна терапія грипу полягає у призначенні протигрипозних препаратів і особливо важлива при тяжких формах захворювання. Препаратом вибору є римантадин, альтернативними препаратами – озельтамівір, занамівір, амантадин, арбідол. В Україні є значний досвід лікування грипу препаратами інтерферону для інтраназального або інгаляційного введення. При тяжких формах грипу внутрішньом'язово може бути введений донорський імуноглобулін з високими титрами протигрипозних антитіл. В особливо тяжких випадках введення імуноглобуліну можна повторити через 12 год.

Специфічна профілактика. Основним методом профілактики грипу є вакцинація населення. Характеристика поствакцинального протигрипозного імунітету залежить передусім від характеристики вакцини. Найширшого застосування у світі набули інактивовані протигрипозні вакцини (ІГВ). Вони бувають цільновіріонними, розщепленими (спліт-вакцини) та субодиночними. Ці вакцини формують в організмі високий рівень гуморальних антитіл класу IgG до HA всіх штамів, які входять до їх складу. ІГВ призводять до утворення захисних рівнів антитіл у 95–97 % щеплених осіб. Захисним титром антитіл при грипі вважається такий, що вищий або дорівнює 1 : 40 в реакції гальмування гемаглютинації (РГГА). Захисні рівні антитіл до вірусів грипу після щеплення ІГВ утримуються приблизно протягом 0,5–1 року, поступово знижуючись. Знання цього факту важливе для розуміння того, коли саме оптимально проводити щеплення проти грипу. В Україні найкращими місяцями для проведення щеплень проти грипу є жовтень та листопад. Імунітет формується, як правило, через 3 тижні після щеплення. Коли організм зустрічається з вірусом уже не вперше, то достовірно наростання титрів антитіл іноді реєструється вже через 4 дні після

вакцинації, проте високий їх захисний рівень все ж таки формується через 14 днів. Отже, на весь період ризику виникнення епідемії грипу щеплена людина стає захищеною.

Застосування ІГВ зазвичай не спричиняє вироблення IgA у ВДШ. Живі вакцини, які нині використовуються досить обмежено, імітують інфекційний процес без клінічних проявів і призводять до формування як гуморального, так і місцевого імунітету біля вхідних воріт інфекції, обумовленого передусім IgA та сенсibilізованими вірусом ЦТЛ (цитотоксичні лімфоцити).

Слід окремо зупинитися на вікових аспектах імунної відповіді на вакцинацію чи перенесене захворювання на грип. У осіб молодших 60-ти років рівні антитіл після щеплень проти грипу, як правило, вищі, ніж в осіб старших 60-ти років. За результатами численних спостережень припускають, що імунна відповідь після вакцинації проти грипу може знижуватися з віком.

Важливим є питання про так званий перехресний імунітет при грипі. Детальне вивчення цього питання показало, що перехресні антитіла до різних штамів у межах одного підтипу утворюються лише в 10 % випадків. Отже, захисної дії вони мати не можуть, бо кількість їх недостатня. Цей факт вимагає щорічної імунізації проти грипу в умовах зміни штамового складу вакцин.

Не всі люди однаково реагують на введення протигрипозних (а також інших) вакцин. У всій популяції щеплених існує 3–7 % осіб, які майже не реагують на імунізацію утворенням специфічних антитіл. Це так звані “рефрактерні” особи. На це слід зважати, вивчаючи імунологічну, а також епідеміологічну ефективність протигрипозних вакцин.

У цілому щорічна вакцинація проти грипу, особливо осіб високого ризику, є дуже важливим засобом специфічної профілактики з 60–80 % ефективності.

Під час епідемій, крім специфічної профілактики, важливе значення мають методи неспецифічної профілактики (санітарно-гігієнічні та обмежувальні заходи), а також хіміопротифілактика грипу. Для хіміопротифілактики грипу застосовують інтраназальне введення препаратів інтерферону, введення оксолінової мазі (інтраназально 2 рази на день 0,25 % мазь упродовж 25 днів в епідемічний за грипом період), римантадин, арбідол, інгібітори нейрамінідази, індуктори інтерферону.

До родини Paramixoviridae відносять дві підродини – Paramyxovirinae і Pneumovirinae. До підродини Paramyxovirinae входять 5 родів, з яких 4 містять віруси, патогенні для людини. Це рід Morbillivirus (патогенний для людини вірус кору), рід Rubulavirus (патогенний для людини вірус епідемічного паротиту, вірус парагрипу людини серотипів 2, 4a та 4b), рід Respirivirus (патогенні для людини віруси парагрипу 1-го і 3-го типів), рід Henivirus (патогенні для людини австралійський вірус Хендра та малайзійський вірус Ніпах). До підродини Pneumovirinae входить два роди: Pneumovirus та Metapneumovirus. До роду Pneumovirus відноситься патогенний для людини респіраторно-синцитіальний вірус (РС-вірус). До роду Metapneumovirus відноситься метапневмовірус людини. Обидва збудники підродини Pneumovirinae викликають у дітей респіраторну інфекцію із тяжким перебігом. Сама назва Paramixoviridae походить від грецьких слів *туха* – слиз та *para* – навколо, поряд. Назви підродин та родів також походять від грецьких і латинських слів: *meta* – після, *morbili* (лат.) – захворювання, *pneuma* – грудна клітка, *respirare* (лат.) – дихати, *Rubula infans* – стара назва епідемічного паротиту.

Параміксовіруси відомі як збудники захворювань людини, ссавців і птахів. Передача збудників, патогенних для людини, відбувається переважно повітряно-краплинним шляхом, проте вважають цілком можливим і контактно-побутовий шлях.

Структура. Вірус має форму кулі, іноді плеоморфну або ниткоподібну форму. Діаметр віріонів більший, ніж у ортоміксовірусів, і становить 150–300 нм. Вірус має складну будову. Його суперкапсидна оболонка складається з біліпідного шару клітинного походження, в який вмонтовано два білки-глікопротеїни, що виступають над поверхнею віріона у вигляді виступів (остів) або шипів розмірами 8–12 нм (рис. 20.27). Один із глікопротеїнів виконує функцію білка-прикріплення, він забезпечує адсорбцію вірусу на клітинних рецепторах, проявляє гемаглютинаційну та нейрамінідазну активність і, відповідно, у різних представників родини параміксовірусів позначається як білок Н, або HN, або G (від англ. *hemagglutinin*, або *hemagglutinin-neuraminidase*, або *glycoprotein*). Другий білок, що забезпечує злиття вірусної оболонки з мембраною клітини, позначається буквою F (від англ. *fusion* – злиття).

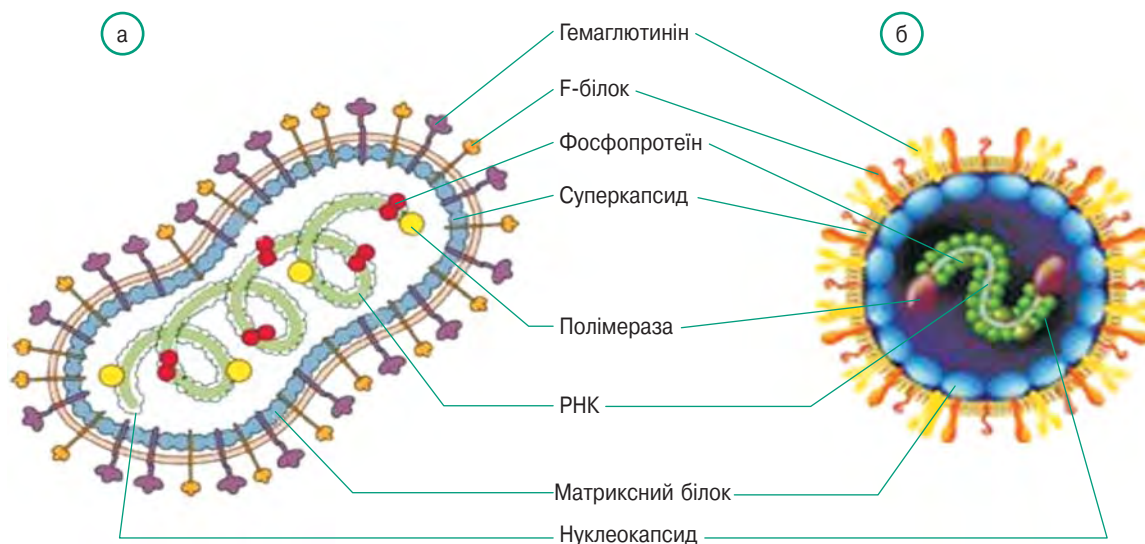


Рис. 20.27. Схема будови параміксовірусів

а – плеоморфна часточка; б – сферична часточка.

Суперкапсидна оболонка вірусу зсередини вкрита білком М, який виявляє слабку гідрофобність і асоціюється як з біліпідним прошарком суперкапсиду, так і з нуклеокапсидом. Останній (нуклеокапсид) має спіральний тип симетрії. До його складу входять геномна РНК і три білки: білок N або NP (головний білок нуклеокапсиду – нуклеопротеїн), білок Р (фосфопротеїн) та великий білок L (РНК-залежна РНК-полімераза).

Геномна РНК вірусів із родини параміксовірусів представлена одонитковою нефрагментованою РНК з негативною полярністю (РНК мінус-типу). Геномна РНК має “кеп” – нуклеотидну послідовність для розпізнавання РНК-полімерази, завдяки чому параміксовіруси, на відміну від ортоміксовірусів, не мають потреби проникати у ядро клітини під час репродукції. Геном містить 6 генів, що кодують вірусспецифічні білки. Гени розподілені послідовно від 3'- до 5'-кінця наступним чином: N-P-M-F-H (HN)-L. У вірусів роду Rubulavirus між генами F і HN додатково знаходиться ген SH. Структура геному вірусів підродини Pneumovirinae складніша і може включати в себе до 10 генів.

Репродукція. У всіх представників родини репродукція здійснюється у цитоплазмі клітини (рис. 20.28). Цикл репродукції починається з прикріплення та проникнення вірусу в клітину за рахунок злиття суперкапсидної оболонки із плазматичною мембраною. Злиття відбувається за участі білка F, а у деяких вірусів при кооперації двох білків – F та HN, і проходить при нейтральних значеннях рН. На відміну від ортоміксовірусів, проникнення параміксовірусу в клітину відбувається без утворення ендосом та закислення середовища. Внаслідок злиття суперкапсидної ліпідвмісної оболонки вірусу і плазматичної мембрани клітини утворюється отвір (пора), крізь який нуклеокапсид “провалюється” у цитоплазму клітини, і починається етап транскрипції вірусних генів у складі нуклеокапсиду вірусною РНК-залежною РНК-полімеразою. Важливо підкреслити, що при цьому зберігається цілісність нуклеокапсиду. Полімераза, транскрибуючи геномну РНК, лише просуває потрошку білковий капсид, утворений білком N. Після проходження полімеразного комплексу структура нуклеокапсиду відновлюється. Продуктами транскрипції геномної РНК стають як вірусспецифічні іРНК, що далі забезпечують синтез вірусних білків, так і повноцінна плюс-матриця для синтезу дочірніх молекул віріонної РНК мінус-типу. Новосинтезовані молекули геномної РНК взаємодіють із капсидними білками, утворюючи нуклеокапсид. Білок М вмонтовується

з внутрішньої сторони, а білки суперкапсиду – з протилежної сторони мембрани клітини. Остаточне формування віріона відбувається при проходженні нуклеокапсиду через мембрани клітин, модифіковані М-білком та білками суперкапсидної оболонки. Вихід вірусу з клітини відбувається поступово, шляхом брунькування.

Культивування. Параміксовіруси культивуються у первинно-трипсинізованих культурах клітин. Найхарактерніша особливість ЦПД параміксовірусів – утворення симпластів та синцитіїв.

20.8.1. ВІРУСИ ПАРАГРИПУ

Таксономія. Віруси парагрипу, що викликають захворювання у людини, поділені на 4 основних серотипи. Віруси парагрипу людини (ВПГЛ) першого серотипу (ВПГЛ-1) і 3 серотипу (ВПГЛ-3) мають подібну антигенну структуру і відносяться до роду *Respirovirus*, а серотипи 2 та 4a і 4b – до роду *Rubulavirus*. Віруси парагрипу людини були відкриті у 1956 році Р. Ченоком.

Структура та антигенні властивості. Морфологія подібна до такої у інших представників родини параміксовірусів. Геном вірусу представлено одонитковою лінійною нефрагментованою РНК мінус-типу, що кодує 7 білків. Основні білки вірусу – NP (нуклеокапсидний), Р і L (полімеразного комплексу), М (матриксний), HN і F (білки суперкапсидної оболонки). За антигенними властивостями білків HN, NP і F розрізняють 4 основних серотипи вірусу парагрипу: ВПГЛ-1, ВПГЛ-2, ВПГЛ-3, ВПГЛ-4. Гемаглютинін є у всіх серотипів вірусу парагрипу. ВПГЛ-1 і ВПГЛ-2 аглютинують еритроцити морських свинок, курей, мавп і людини. ВПГЛ-3 аглютинують еритроцити морських свинок, мавп і людини. ВПГЛ-4 склеює тільки еритроцити морських свинок.

Культивування. ВПГЛ найкраще культивуються у первинно-трипсинізованих культурах клітин нирки ембріона людини або мавпи. Проявляють характерну ЦПД, яка супроводжується симпластоутворенням. Інфіковані клітини адсорбують на поверхні еритроцити – феномен гемадсорбції (рис. 20.29).

Резистентність. ВПГЛ відносять до нестійких вірусів. Вони чутливі до дії високих температур (вище 50 °С), детергентів, більшості дезінфікуючих засобів. Проте здатні тривало зберігатися при низьких температурах. Швидко інактивуються у кислому середовищі, чутливі до дії ефіру та інших ліпідорозчинників.

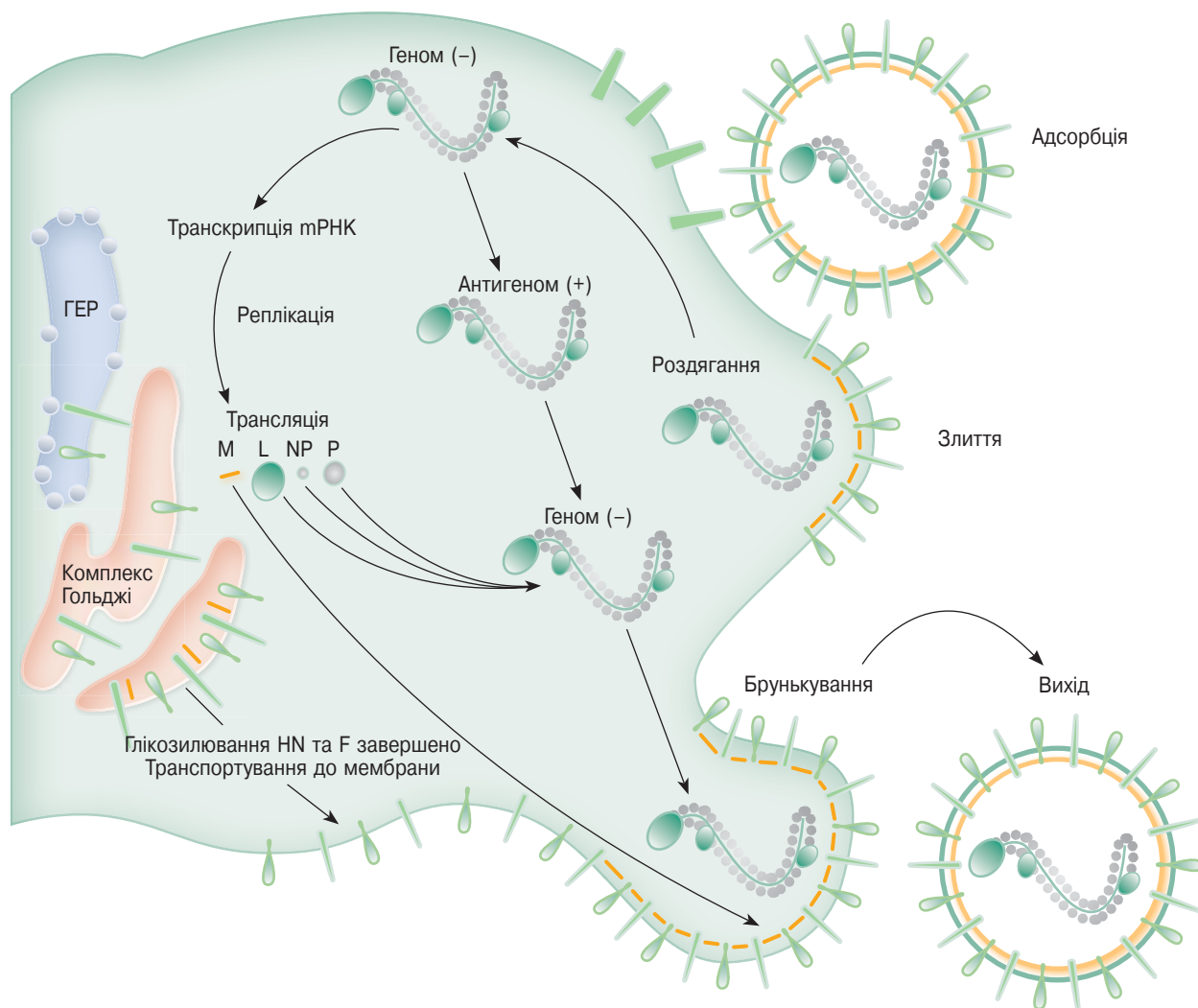


Рис. 20.28. Схема репродукції параміксовірусів

Епідеміологія. Джерелом інфекції є хвора людина. Шлях передачі – повітряно-крапельний. Парагрип має повсюдне поширення. Спорадична захворюваність реєструється протягом року. Найчастіше від хворих виділяється ВПГЛ-2 і ВПГЛ-3 та ВПГЛ1.

Патогенез та клініка. Вірус репродукується в клітинах епітелію верхніх дихальних шляхів, проникає у кров, викликаючи вірусемію. ВПГЛ викликає захворювання на парагрип у людей будь-якого віку, проте найбільш небезпечний для дітей раннього віку. Парагрип – гостре інфекційне захворювання, що характеризується переважно ураженням верхніх дихальних шляхів, в основному гортані, та помірною інтоксикацією.

Інкубаційний період коливається від 2 до 7 днів, проте найчастіше складає 3–5 днів. Клінічні прояви у більшості випадків – гостре респіраторне захворювання, що триває до 5 днів. Захворювання починається з катарального синдрому із поступовим підвищенням температури. Різні відділи респіраторного тракту уражаються неоднаково. У дорослих найчастішим симптомом захворювання є ларингіт. Вірус виділяється протягом 3–10 днів. У дітей перших 3-х років життя клінічна картина важча. ВПГЛ-1 та ВПГЛ-2 викликають у них ларинготрахеобронхіт. У деяких дітей розвивається набряк гортані – несправжній круп. При такому стані необхідна негайна допомога і навіть інтубація й трахеотомія. ВПГЛ-3 у дітей до 1 року життя викли-

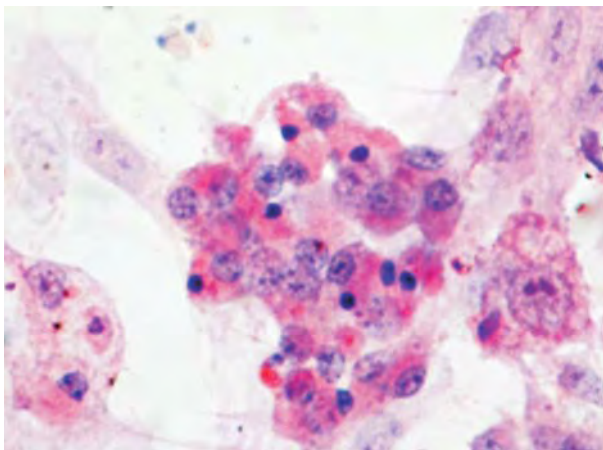


Рис. 20.29. Віруси парагрипу в культурі клітин. Симпластоутворення і ГАДС

кає бронхіоліти та бронхопневмонії. Парагрипозні віруси можуть спричинювати внутрішньолікарняні спалахи інфекції з важким перебігом у ослаблених дітей.

Імунітет після перенесеного захворювання типоспецифічний нетривалий.

Вірусологічна діагностика. Матеріалом для дослідження служать носоглоткові змиви та мазки-відбитки зі слизової оболонки ВДШ. Виділення збудника можна здійснювати шляхом зараження культури клітин. Віруси виявляють за характерною ЦПД, а також у РГад. Ідентифікацію виділеного агента здійснюють у РГГА, РЗГад, РН. Серед експрес-методів діагностики широко застосовується метод люмінесцентної мікроскопії – виявлення вірусних антигенів у клітинах епітелію ВДШ за допомогою люмінесцентних сироваток.

Серологічна діагностика носить ретроспективний характер. Дослідження парних сироваток крові здійснюється у РГГА, РЗГад, а також у ІФА для виявлення IgM і секреторних IgA.

Профілактика. Тільки неспецифічна. Специфічна профілактика не розроблена.

Лікування здійснюють арбідолом та препаратами рекомбінантного інтерферону. Застосовується симптоматична та імуномодуюча терапія.

20.8.2. ВІРУСИ ПАРОТИТУ

Таксономія. Вірус паротиту відноситься до підродини Paramyxovirinae та роду Rubulavirus. Вперше він був виділений від експериментальних тварин

на курячих ембріонах у 1934 році К. Джонсоном та Е. Гудпасчером. На культурі клітин вірус був виділений у 1955 році Генле та Дейгардтом.

Структура та антигенні властивості. Морфологія вірусу і молекулярно-біологічні властивості такі ж самі, як в інших параміксовірусів. Вірус паротиту має сферичну форму, його діаметр становить 150–200 нм. Геном представлений одонитковою лінійною нефрагментованою РНК мінус-типу. Нуклеокапсид містить білок NP та білки полімерази. Вірус має М-білок, у суперкапсиді представлено HN, який має властивості гемаглютиніну і нейрамінідази, та білок F, що бере участь у проникненні вірусу в клітину. Антигенна структура стабільна – існує тільки один серотип вірусу.

Культивування здійснюють у первинно-трипсинованих культурах клітин та в культурі клітин амніона людини, у перещеплюваних культурах HELA, HEp-2, СОЦ, ВНК-21, VERO, FL та у 7–8-денному курячому ембріоні при зараженні в амніотичну порожнину. У чутливих культурах клітин репродукція вірусу паротиту супроводжується симпластоутворенням, формуванням внутрішньоклітинних включень та специфічною деструкцією клітин.

Резистентність. Вірус паротиту відносять до вірусів, нестійких щодо впливу зовнішнього середовища. При кімнатній температурі зберігається кілька тижнів, при +2 °С – до трьох місяців, чутливий до дії високих температур (вище 50 °С), УФ-випромінювання, детергентів, більшості дезінфікуючих засобів. Може тривало зберігатися при низьких температурах: при –20 °С зберігається декілька тижнів, а при –70 °С – упродовж багатьох місяців.

Епідеміологія. Джерело інфекції – хвора людина. Шлях передачі інфекції – повітряно-крапельний. Іноді вірус паротиту передається через ослинені предмети вжитку. Це зумовлено тим, що, на відміну від інших краплинних інфекцій, при паротитній інфекції вірус знаходиться тільки у крапельках слини і не міститься у виділеннях зі слизових оболонок дихальних шляхів. Найчастіше хворіють діти від 7 до 15 років, частіше хлопчики, рідко – дорослі. Діти у віці до 6 міс. на паротитну інфекцію хворіють рідко, оскільки отримують специфічні антитіла від матері з молоком. Захворювання має повсюдне поширення. Сприйнятливість до епідемічного паротиту висока, індекс контагіозності складає 70–85 %.

Патогенез. Вхідними воротами збудника є слизова оболонка рота, носа, глотки. Первинна репро-

дукція вірусу відбувається у клітинах епітелію носоглотки. Ймовірно, що вірус потрапляє у клітини привушної залози через вивідну протоку. Під час первинної вірусемії вірус вноситься до слинних залоз, рідше – у нервову систему. В органах-мішенях вірус паротиту активно репродукується і накопичується. У подальшому відбувається повторний вихід вірусу паротиту у кров. Під час вторинної вірусемії можливість проникнення вірусу до ЦНС та ураження інших залозистих органів значно збільшується.

Клініка. Паротитна інфекція (“свинка”) – гостре вірусне інфекційне захворювання, що характеризується переважним ураженням привушної залози, рідко – інших залозистих органів та нервової системи.

Інкубаційний період 2–3 тижні, іноді 23–25 днів. В останні 2 дні інкубаційного періоду можуть виникати продромальні явища – загальна слабкість, головний біль, міалгії, артралгії, блювання, сухість у роті, біль під час ковтання, симптом Філатова. У дітей раннього віку можуть бути судоми, менінгеальні симптоми. Продромальний період частіше спостерігається при тяжких формах паротитної інфекції. Захворювання, як правило, починається гостро з підвищення температури тіла. Запалені привушні слинні залози надають хворому характерного вигляду – “свинки”. Ураження інших органів розглядають як ускладнення. При цьому вирізняють серозні менінгіти, епідидимоорхіти у хлопчаків старшого віку, запалення яєчників у дівчаток. До рідких ускладнень відносять панкреатит, гепатит, енцефаліт, менінгоенцефаліт.

Імунітет. Після перенесеного захворювання формується імунітет, який зберігається впродовж усього життя – пожиттєвий. Повторні випадки паротитної інфекції не зустрічаються.

Вірусологічна діагностика. Вірус виділяють із слини, СМР, сечі, а у перші дні захворювання – з крові. Для серологічної діагностики використовують парні сироватки крові. Матеріалом від хворого інфікують 7–8-денні курячі ембріони у порожнину амніона, проводять два-три сліпих пасажі. Вірус виявляють в РГА з 1 % суспензією еритроцитів курей. Ідентифікацію проводять в РГГА. Вірус паротиту можна виділити в культурі клітин. Індикацію вірусу проводять за ЦПД, у РГА, у РГадс. Наступну ідентифікацію виділеного агенту здійснюють в РН, у РГГадс, МФА. Для серологічної діагностики використовують РГГА, РЗК, ІФА.

Лікування і профілактика. При легких формах паротитної інфекції, ізольованому ураженні

привушних слинних залоз призначають ліжковий режим та дієту. Медикаментозні засоби не застосовують. При серозних менінгітах призначають противірусні засоби – рекомбінантні інтерферони, індуктори інтерферону. Призначають також патогенетичну і симптоматичну терапію.

Жива вакцина проти паротитної інфекції була розроблена у 1946 році Ендерсом, а в 1951 році Генле застосував її для специфічної профілактики у дітей. Сучасна жива атенуйована вакцина, яка може містити різні штами вірусу паротиту (Л-3, Урабе тощо), випускається у вигляді моновакцини чи у комбінації з вакцинами проти кору та краснухи. Відповідно до Національного календаря профілактичних щеплень в Україні вакцинацію проти паротитної інфекції проводять дітям у віці 12–15 міс. та в 6 років. Хлопчакам у віці 15 років рекомендована ревакцинація проти паротитної інфекції. Вакцинація формує гуморальний пожиттєвий імунітет.

20.8.3. ВІРУС КОРУ І ВІРУС ПІДГОСТРОГО СКЛЕРОЗУЮЧОГО ПАНЕНЦЕФАЛІТУ

Таксономія. Рід морбіллівірусів включає в себе патогенні для людини віруси кору, підгострого склерозуючого паненцефаломієліту (ПСПЕ), а також віруси чуми великої рогатої худоби і чуми собак. Кір як захворювання, вірогідно, був відомий із сивої давнини, проте докладно клінічну картину було описано в XVII столітті англійцем Сіденгемом, вірусна природа встановлена в 1911 році, а сам збудник – вірус кору – був виділений у 1954 році Дж. Ендерсом і Т. Піблсом.

Структура та антигенні властивості. Морфологія подібна до такої у інших представників родини параміксовірусів. Діаметр віріона становить 150–250 нм. Геном вірусу – одониткова лінійна нефрагментована РНК мінус-типу. Основні білки вірусу кору – NP (нуклеокапсидний), P і L (полімерного комплексу), M (матриксний), N і F (білки суперкапсидної оболонки). Білок N аглютинують тільки еритроцити мавп макак-резусів. Він має виражені імуногенні властивості. Нейрамінідазна активність відсутня.

Культивування. Вірус кору не культивується на курячих ембріонах. Для культивування використовують культури клітин нирки мавпи і ембріона людини, перещеплювані культури VERO, KB, HeLa та інших. ЦПД проявляється у вигляді симпласто-

утворення і появи внутрішньоклітинних включень (рис. 20.30).

Резистентність. Вірус кору нестійкий у довкіллі. Чутливий до дії дезінфектантів, детергентів, кислого середовища, УФ-опромінення, сонячного світла. Добре зберігається при низьких температурах.

Епідеміологія. Джерелом збудника інфекції є тільки хвора людина, яка стає заразною в останні 24–48 годин інкубаційного періоду. Вона виділяє вірус кору впродовж усього катарального періоду і ще 5 днів після появи висипки. Шлях передачі – повітряно-краплинний. Вірус у великій кількості потрапляє у навколишнє середовище під час розмови, кашлю, чхання хворого. Через предмети вжитку, продукти харчування і третіх осіб вірус кору не передається.

Сприйнятливість до кору не залежить від віку. Індекс контагіозності складає 95–98 %.

Патогенез. Вхідними воротами інфекції є слизова оболонка ВДШ і кон'юнктива ока. Первинна репродукція вірусу відбувається в епітеліальних клітинах слизової оболонки ВДШ та лімфоїдній тканині регіонарних лімфатичних вузлів. Із 3 дня інкубаційного періоду вірус проникає у кров, уражуючи ендотелій капілярів. Внаслідок взаємодії антитіл та імуніцитів з інфікованими клітинами настає некроз капілярів і розвиваються характерні висипання на шкірі та слизових оболонках.

Клініка кору. Кір – гостре інфекційне захворювання, яке характеризується вираженим запаленням слизових оболонок ВДШ та очей, синдромом інтоксикації та плямисто-папульозним висипом на шкірі.

Інкубаційний період 8–15 днів. Спочатку продромальні симптоми нагадують гостре респі-

раторне захворювання з ринітом, фарингітом, кон'юнктивітом, підвищеною температурою тіла. У цей же період на слизовій оболонці рота з'являються плями Бельського – Філатова – Копліка розміром до 1мм, а через 1–1,5 доби відзначають появу папульозних висипань, що з'являються спочатку на лобі, за вухами, на обличчі, далі – на тулубі та кінцівках. Середня тривалість захворювання 7–9 днів. Висипка зникає безслідно. Ускладнення кору: на початку захворювання – набряк гортані, пізніше – пневмонія, отит, зрідка – енцефаліт. У легкій формі кір перебігає у дітей, що профілактично отримували протикоровий гамма-глобулін.

Клініка підгострого склерозуючого паненцефаліту (ПСПЕ). ПСПЕ – повільна вірусна інфекція, яка завершується летально. Захворювання зустрічається рідко у дітей та осіб молодого віку і проявляється прогресуючими дегенеративними змінами у ЦНС. Клінічні симптоми: рухові та психічні розлади, порушення зору, мови, інтелекту, орієнтації у просторі, моноклонічні судоми, характерні зміни в енцефалограмі. Перші повідомлення про ПСПЕ з'явилися у 60-х роках ХХ століття. У хворих ПСПЕ в крові було виявлено антитіла проти вірусу кору у величезних титрах – 1 : 16 000, а у мозкових клітинах було виявлено вірусні антигени та характерні для параміксовірусів нуклеокапсиди зі спіральним типом симетрії, що стало підґрунтям вважати саме вірус кору збудником цього захворювання. Подальші дослідження встановили персистенцію вірусу кору в клітинах нейроглії без утворення повноцінного вірусу. Було виявлено формування дефектного вірусу (дефектних вірусних частинок) із зміненими генами, що кодують синтез білків М та F.

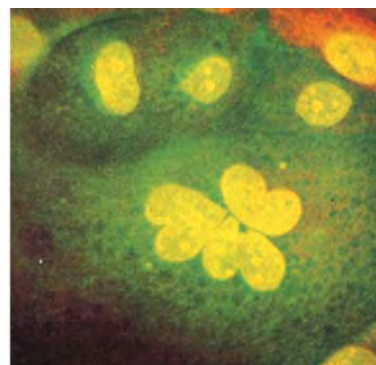
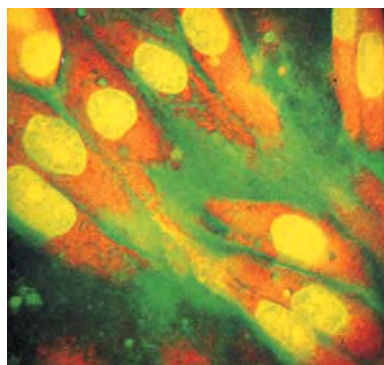


Рис. 20.30. Вірус кору. Симпластоутворення в культурі нирок мавп. Люмінесцентна мікроскопія. Оброблення акридиноним оранжевим. Ліворуч – норма, праворуч – ЦПД

Імунітет. Імунітет після перенесеного гострого захворювання пожиттєвий. Протикорові антитіла класу IgG здатні долати плаценту і забезпечувати імунітет у дітей перших місяців життя.

Вірусологічна діагностика ґрунтується на застосуванні методів еспрес-діагностики, класичному вірусологічному методі виділення вірусу та серологічній діагностиці. Як матеріал для дослідження використовують носоглоткові змиви, виділення з кон'юнктиви ока, клітини осаду сечі, кров. Експрес-діагностика кору спрямована на виявлення специфічних антигенів вірусу методом ІФА в епітеліальних клітинах носоглотки (досліджуються носоглоткові змиви) або епідермісу шкіри (зішкряб з місця висипки), або в клітинах з осаду сечі.

Виділення вірусу здійснюють у культурі клітин. Вірус виявляють за характерним ЦПД – утворення симпластів та синцитіїв. Ідентифікацію здійснюють у РН. Серологічну діагностику здійснюють у парних сироватках крові в РЗК, РН, РГГА з еритроцитами мавпи.

Для виявлення специфічних антитіл класу IgM використовують ІФА, що завжди вказує на гостру інфекцію. На часі може постати потреба у молекулярно-генетичних дослідженнях. Для цього у хворого беруть зразки крові, сечі або носоглоткові зішкряби. Вірус виділяють у культурі клітин, екстрагують РНК і здійснюють ЗТ-ПЛР та визначення генотипу.

Лікування і профілактика. До етіологічних засобів лікування можна віднести рибавірин – противірусний засіб широкого спектра дії. Вірус кору чутливий до дії цього препарату. Його призначають при тяжких формах захворювання, ускладнених пневмонією, енцефалітом; пацієнтам, хворим на кір на тлі ВІЛ-інфекції або імунodefіциту іншого генезу. Дітям раннього віку при тяжких формах призначають імуноглобулін в/в або в/м.

Крім етіотропної терапії, призначають патогенетичну та симптоматичну терапію.

Згідно з календарем профілактичних щеплень в Україні, профілактика кору проводиться живою вакциною, що містить у собі атенуйований вірус, наприклад, штам Л-16 (Ленінград-16) або штам *Schwarz*. Випускається у вигляді моновакцини чи комбінованої вакцини проти кору, краснухи, паротиту. В Україні вакцинацію проти кору починають у 12–15 міс., ревакцинацію здійснюють у 6 років.

Дітям у віці від 3 міс. до 1 року життя, з імунodefіцитними станами, із протипоказаннями до вакцинації живими вакцинами, контактним з хворими

на кір вводять протикоровий імуноглобулін або імуноглобулін людини нормальний у дозі 1,5–3,0 мл залежно від віку.

20.8.4. РЕСПІРАТОРНО-СИНЦИТІАЛЬНИЙ ВІРУС

Таксономія. Респіраторно-синцитіальний вірус (РС-вірус) належить до родини *Paramyxoviridae*, підродини *Pneumovirinae*, роду *Pneumovirus*. РС-вірус уперше був виділений в США у 1956 році Дж. Моррісом від мавп, а в 1957 році Р. Ченоком та співавторами від дітей, що хворіли на пневмонію та бронхіоліт. Усі штами були виділені в культурах клітин, в яких вони утворювали характерні синцитії, що у подальшому вплинуло на назву вірусу.

Структура та антигенні властивості. РС-вірус за багатьма ознаками схожий до інших параміксовірусів. Віріони мають сферичну форму, рідко – плеоморфну або ниткоподібну, розміри від 120 до 200 нм. Геном РС-вірусу – ондоніткова лінійна нефрагментована РНК мінус-типу, що кодує синтез 10 білків. До складу нуклеокапсиду входять білок N та білки полімеразного комплексу P і L. Внутрішня поверхня суперкапсидної оболонки вкрита білками M і K. Суперкапсидна ліпопротеїнова оболонка вкрита остями, що утворені глікопротеїдами – G і F. Білок G забезпечує адсорбцію вірусу на клітині, а білок F сприяє злиттю суперкапсидної оболонки вірусу з клітинною мембраною та мембранами лізосом, проникнення та роздгання вірусу. На відміну від інших параміксовірусів, РС-вірус не має гемолітичної, нейрамінідазної та гемаглютинуючої активності. Із поверхневими білками вірусу пов'язані його антигенні властивості, на основі яких встановлено три серотипи РС-вірусу.

Культивування. Для культивування використовують первинно-трипсинізовані клітини нирки мавп та перещеплювані культури HeLa, HEp-2 та інші. ЦПД проявляється у вигляді синцитію (рис. 20.31).

Резистентність. РС-вірус надзвичайно нестійкий у навколишньому середовищі: термолабільний, чутливий до дії УФ-випромінення, ліпідорозчинників, різних дезінфектантів.

Епідеміологія. РС-вірус має повсюдне поширення, викликає щорічні епідемії гострих респіраторних інфекцій серед дітей першого півріччя життя. Джерело збудника інфекції – хвора людина або вірусоносії. Інфікування відбувається в основному повітряно-крапельним шляхом при чханні та

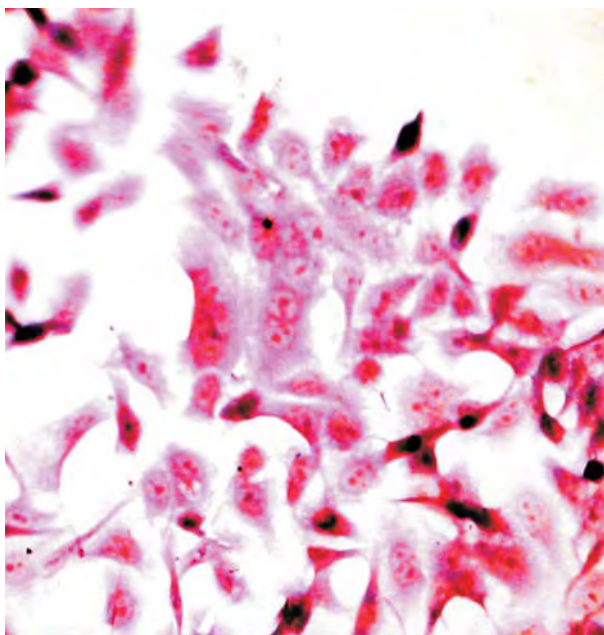


Рис. 20.31. Формування синцитію РС- вірусом у культурі клітин

кашлі, контактно-побутовим шляхом через контактію з вірусом руки, білизну, предмети догляду за хворим тощо. Для РС-вірусу характерний високий показник реінфікування. Так, за умови другого і третього контакту з вірусом діти, які раніше перенесли інфекцію, знову можуть захворіти (у 74 і 65 % випадків відповідно). Вірус найнебезпечніший для новонароджених та дітей раннього віку. У родинних осередках РС-вірусною інфекцією можуть хворіти і дорослі (до 30 %).

Патогенез. Вірус інтенсивно розмножується у клітинах епітелію слизової оболонки верхніх та нижніх відділів дихальних шляхів. У значних концентраціях вірус накопичується в носовому секреті, що створює сприятливі умови для поширення збудника від хворої дитини до здорової. Виділення вірусу у великій кількості хворою дитиною при кашлі, чханні є причиною виникнення спалахів інфекції у дитячих колективах, родин та лікувально-профілактичних установах.

Клініка. Респіраторно-синцитіальна вірусна інфекція – захворювання нижніх дихальних шляхів у новонароджених та дітей раннього віку. Шлях передачі – повітряно-краплинний. Інкубаційний період триває 3–5 днів. Захворювання може починатись як гостра інфекція ВДШ, а потім переходити у трахеобронхіт, пневмонію. У дітей раннього

віку часто спостерігаються бронхіоліти і пневмонії. У дорослих захворювання має переважно легкий перебіг і обмежується катаральними симптомами (назофарингіт, ларингіт).

Імунітет. Імунітет після перенесеної інфекції зумовлений захисною дією секреторних імуноглобулінів класу IgA на слизових оболонках. Сироваткові імуноглобуліни істотної ролі у захисті від РС-інфекції не відіграють.

Вірусологічна діагностика. Експрес-діагностика РС-інфекції здійснюється за допомогою ІФА у прямому або непрямому варіанті. Специфічна флуоресценція клітин епітелію ВДШ, зумовлена РС-вірусом, характеризується поліморфними включеннями у цитоплазмі або світінням всієї цитоплазми клітин. Розроблені також методи виявлення антигенів вірусу в секретах слизових ВДШ у класичному варіанті твердофазного ІФА та простими (швидкими) тестами на основі ІХА. Детекція геномної РНК вірусу здійснюється в ЗТ-ПЛР.

Для виділення вірусу використовують перещеплювані культури клітин людини HeLa, HEp-2, KB та мавп – VERO. Кращим клінічним матеріалом для виділення вірусу є слиз, аспірований з ділянки гортаноглової щілини, мазки з глотки та порожнини носа, носоглоткові змиви. Виділення вірусу триває в середньому 5 днів. Індикацію вірусу в культурі клітин здійснюють за характерним ЦПД – утворення синцитію за умов відсутності гемадсорбції. Ідентифікують виділені штами у РН, РЗК, ІФА. Ефективність виділення вірусу становить 20–50 %.

Серологічна діагностика РС-інфекції здійснюється у парних сироватках крові у РН, РЗК, РНГА, ІФА, РІА.

Лікування і профілактика. Етіотропна терапія у дітей раннього віку проводиться рибавирином інгаляційно при тяжкому перебігу захворювання. Для пацієнтів з імунодефіцитними станами призначають комбіноване введення рибавіріну – інгаляційне і пероральне введення у високих дозах; при пневмоніях – в/в та інгаляційне введення. При частих епізодах загострення хронічної РС-вірусної інфекції застосовують ІФН-терапію. З метою профілактики розвитку ускладнень і тяжких форм захворювання в групах ризику використовують імунотерапію.

Із профілактичною метою пропонувались інактивовані, живі атенуйовані та субодичні вакцини, проте їх ефективність виявилась низькою. Під час спалахів доцільно використовувати індуктори інтерферону та інтраназальне введення оксолінової мазі.

До родини рабдовірусів відносяться майже 80 вірусів, що уражують ссавців, риб, комах і рослини. Патогенні для людини віруси відносяться до двох родів – *Vesiculovirus* (типовий представник – вірус везикулярного стоматиту) та *Lyssavirus* (типовий представник – вірус сказу).

Структура. Рабдовіруси (від грецьк. *rhabdos* – палка, прутик) мають форму кулі від гвинтівки або коротких паличок, один кінець яких заокруглений. Віруси везикулярного стоматиту мають заокруглені кінці з обох боків. Розміри віріонів становлять 130–300×60–80 нм.

Віріони рабдовірусів мають складну будову. Вони містять суперкапсидну оболонку, представлену подвійним шаром ліпідів та вкрити шипами глікопротеїнової природи завдовжки 7–10 нм, кожний з яких має діаметр біля 3 нм, та РНП (нуклеокапсид) зі спіральним типом симетрії (рис. 20.32). З внутрішньої сторони віріона до суперкапсидної оболонки прилягає матриксний білок М (від англ. *matrix*). РНП має інфекційність і складається з геномної РНК та 3 білків. Білок N (англ. *nucleocapsid*) утворює білкові субодиниці нуклеокапсиду і вкриває РНК вірусу на кшталт чохла. Білок L (англ. *large*) разом із білком NS є РНК-залежною полімеразою (транскриптазою) вірусу. РНК вірусу не інфекційна.

Геном рабдовірусів представлено лінійною нефрагментованою РНК з негативною полярністю (мінус-РНК). У складі геному встановлено 5 генів, що кодують віріонну транскриптазу, матриксний білок, глікопротеїни суперкапсидної оболонки та нуклеопротеїн.

Репродукція. Репродукція рабдовірусів відбувається у цитоплазмі і має ті ж особливості, що й у інших вірусів з мінус-РНК-геномом. У рабдовірусів глікопротеїнові шипи взаємодіють із рецепторами чутливої клітини. Проникнення вірусу в клітину відбувається за допомогою механізму рецепторного ендоцитозу. Депротейнізація здійснюється частково. При проникненні вірусу РНП потрапляє у цитоплазму. Транскрипція вірусного мінус-РНК-геному відбувається у складі нуклеокапсиду за участі віріонної транскриптази та з утворенням іРНК. Утворюється 5 індивідуальних іРНК для синтезу вірусних білків та мРНК з позитивною полярністю для синтезу геномної мінус-РНК. В результаті трансляції іРНК

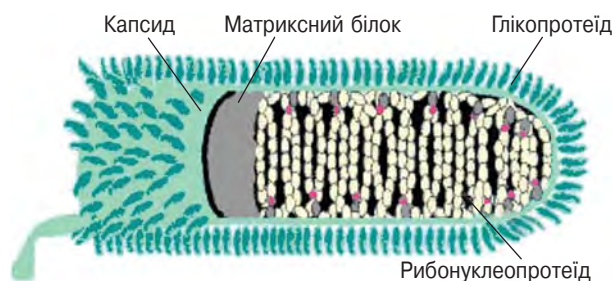


Рис. 20.32. Схема будови вірусу сказу

рибосомами синтезуються вірусні білки. Вірусні глікопротеїни синтезуються на рибосомах, зв'язаних з клітинними мембранами, які остаточно упорядковуються в апараті Гольджі, а далі за ходом мембран досягають плазмолемі клітини і з'єднуються з поверхнею, модифікуючи її. Матриксний білок одразу після синтезу вбудовується у плазмолему з внутрішнього цитоплазматичного боку ліпідного бішару. Включення матриксного білка М у плазмолему є сигналом до складання вірусної частки. Утворення РНП здійснюється шляхом взаємодії геномної мінус-РНК з білками N, NS та L. Після самозбирання РНП формування віріона здійснюється за участю клітинної мембрани, модифікованої вірусними білками. Вихід вірусів з клітини поступовий і відбувається шляхом брунькування (рис. 20.33).

20.9.1. ВІРУС СКАЗУ

Таксономія. Вірус сказу належить до родини *Rhabdoviridae*, роду *Lyssavirus* (від грецьк. *lyssa* – водобоязнь, гідрофобія). Крім вірусу сказу, до родини ліссавірусів входять ще 5 вірусів (*Lagos*, *Mokola*, *Duvenhage*, *Kotonkan*, *Obodhiang*), що виділені від летючих мишей та комарів в Африці і викликають захворювання у собак, котів, домашньої худоби, проте без клінічної картини сказу. Вірус *Mokola*, передаючись від хворих котів, може викликати у людини смертельне паралітичне захворювання.

Структура. Вірус має форму кулі від гвинтівки, розмірами 75×180 нм (рис. 20.34). Складається із серцевини (РНП зі спіральним типом симетрії і матриксного білка) та суперкапсидної оболонки.

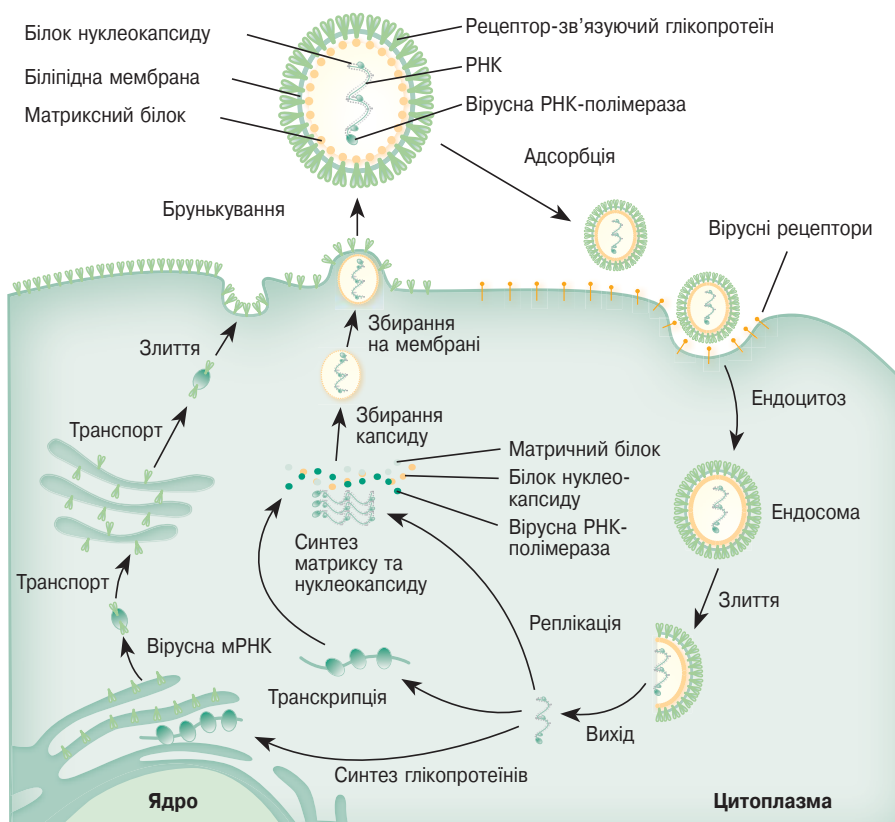


Рис. 20.33. Схема репродукції рабдовирусів

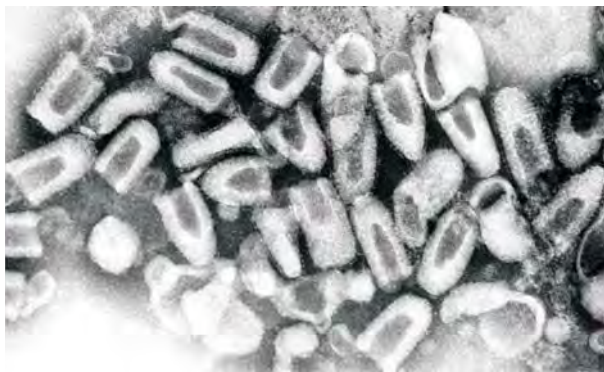


Рис. 20.34. Електронограма вірусу сказу (негативне контрастування)

Глікопротеїн G відповідає за адсорбцію і проникнення вірусу до чутливої клітини, має антигенні (типоспецифічний антиген) та імуногенні властивості. Антитіла до глікопротеїну G нейтралізують вірус і виявляються в РН. РНП складається з лі-

нійної нефрагментованої мінус-РНК (молекулярна маса $4,4 \times 10^6$ D) і білків N, L і NS. Останні два білки є РНК-залежною полімеразою (транскриптазою) вірусу. РНП містить 4 % РНК та 96 % протеїнів, інфекційний. РНП має антигенні властивості – групоспецифічний антиген, що виявляється в РЗК, РІФ, РП.

Стратегія вірусного геному та репродукція.

Вірус сказу репродукується у цитоплазмі. Встановлено можливість репродукції вірусу в культурі клітин ВНК-21, НЕр-2, VERO, диплоїдних клітинах ембріона людини, первинно-трипсинізованих культурах клітин ембріонів свиней, овець, хом'яків, мавп, корів, собак, фібробластів курячих ембріонів. У культурі клітин ВНК-21 можна отримати вірусні бляшки (рис. 20.35). Вірус добре культивується на курячих ембріонах.

Резистентність. Вірус сказу чутливий до дії 1–5 % розчину формаліну, 1–2 % розчину лізолу, 2 % розчину фенолу, 2–3 % розчину хлораміну, 0,1 % розчину сулеми, 1 % розчину калію перманганату, 3–5 % розчину карболової кислоти, ефіру, ацетону, метилового спирту, трипсину. Вірус не-

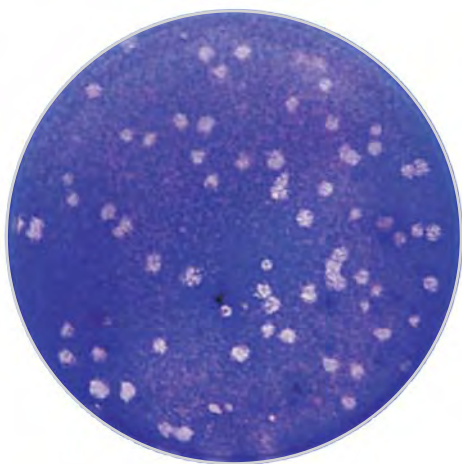


Рис. 20.36. Бляшки вірусу сказу в культурі клітин ВНК-21

стійкий і швидко інактивується під дією УФ- та сонячних променів, при нагріванні до $+60^{\circ}\text{C}$. Здатний до тривалого зберігання в умовах низьких температур ($-20\ldots-70^{\circ}\text{C}$).

Епідеміологія. Джерелом збудника інфекції є дикі та свійські тварини, головним чином з родини собачих, котячих та куницевих, а також кровосисні й комахоїдні кажани. У країнах Європи, в тому числі в Україні, основним джерелом збудника сказу є лисиця, з якою пов'язано майже 40 % заражень у сільській місцевості та серед мисливців. У поодиноких випадках спостерігається зараження людей від вовків. У країнах, де відіграє помітну роль сказ у містах, джерелом збудника виступають собаки (50–70 %) та кішки (біля 40 %). Вірус сказу виділяється зі слиною хворих тварин і передається людині контактним механізмом через укус чи ослинення шкіри, якщо на ній є мікротравми. Нерідко спостерігається зараження при зніманні шкур з убитих тварин, особливо лисиць. Можливий аерогенний шлях передачі інфекції у печерах, де гніздяться кажани у величезній кількості. В літературі описані випадки захворювання на сказ, що спостерігалися після пересадки рогівки ока.

З епідеміологічної точки зору розрізняють природний тип сказу, осередки якого формуються за рахунок диких тварин; антропоургічний, осередки якого підтримуються свійськими тваринами, та змішаного типу – природно-антропоургічний, в осередках якого відбувається циркуляція вірусу між популяцією диких та свійських тварин.

Патогенез та клінічні прояви. У ділянці вхідних воріт збудника під час укусу (укусом вважається будь-яке пошкодження шкіри, нанесене зубом тварини) або ослинення мікротравми вірус зберігається до 72 год. Потім спостерігається доцентровий рух вірусу у напрямку ЦНС та ураження клітин головного та спинного мозку, а також нервових гангліїв слинних залоз. У цитоплазмі нейронів головного мозку, в яких відбувається репродукція вірусу, частіше у гіпокампі, виявляються специфічні цитоплазматичні тільця Бабеша – Негрі. Вірус, що розмножився у нервовій тканині, відцентрово поширюється по нейронах у різні тканини та у слинні залози (вірусемія при сказі переконливо не доведена). В останніх вірус розмножується в епітеліальних клітинах каналців. Ще до розвитку перших клінічних ознак захворювання за 3–5–8 діб, тобто в останні дні інкубаційного періоду, починається виділення вірусу сказу зі слиною, тому укус такої тварини вже стає небезпечним. Саме на цій стадії спостерігаються дистрофічні, дегенеративні та запальні процеси в клітинах ЦНС і проявляються перші клінічні ознаки гідрофобії.

Вірус сказу викликає захворювання на сказ (Rabies, синоніми: рабієс, лісса, гідрофобія, водобоязнь) – вірусне інфекційне захворювання, що виникає внаслідок укусів або облизання рани хворою твариною. За визначенням В. О. Зуєва (1988), “сказ – це повільна вірусна інфекція, що характеризується надзвичайно тривалим інкубаційним періодом із подальшим розвитком гіперемії та гострого руйнування нейронів у корі головного мозку і мозочка і відзначається певною циклічністю розвитку із летальним завершенням”. Вірусна етіологія сказу доведена П. Ремленже у 1903 році.

Інкубаційний період при сказі у людини триває від 10 днів до 30–40 днів, іноді до 1 року. Інкубаційний період при передачі збудника кажанами значно коротший – не більше 3–4 тижнів. Максимальна тривалість клінічних проявів захворювання становить 7–9 днів. Захворювання починається із передвісників – тривожність, страх, пригніченість, підвищується температура, безсоння, з'являються болі та поколювання в рані або у рубці, іноді спостерігається блювання. Потім розвивається період рефлекторного збудження з характерною симптоматикою гідрофобії – спазматичне скорочення м'язів гортані та глотки, що починаються при спробах випити води. Скорочення м'язів може посилюватись від руху повітря (аерофобія), від яскравого світла (фотофобія), від шуму (акустофобія), розвиваються галюцинації, агресивність, буйство, мовне та рухове збудження, а на 3–7 дні захворювання –

паралічі, серцево-судинна недостатність, летальне завершення.

Імунітет. Багато питань щодо імунітету при сказі не з'ясовано. Не вивчено постінфекційний імунітет при сказі, оскільки випадків одужання людей від цього захворювання не зареєстровано. Не визначена остаточно роль імунних механізмів упродовж тривалого інкубаційного періоду.

Поствакцинальний імунітет формується внаслідок імунізації інактивованою антирабичною вакциною. Вакцинація забезпечує синтез специфічних антитіл, інтерферонів та активацію клітинного імунітету і захист від захворювання на сказ.

Вірусологічна діагностика сказу ґрунтується на виявленні у тканинах мозку підозрюваних на сказ тварин і померлих хворих (постмортальна діагностика): 1) тілець Бабеша – Негрі; 2) специфічного антигену за допомогою РІФ; 3) інфекційного вірусу (метод біологічної проби на мишах).

Прижиттєва діагностика основана на дослідженні відбитків рогики, біоптатів шкіри за допомогою РІФ, виділенні вірусу зі слини, СМР та сльозової рідини шляхом інтрацеребрального інфікування мишей-сисунців. Можливе використання РЗК та ІФА для визначення антитіл до вірусу сказу у сироватці хворих або вакцинованих осіб.

Виявлення тілець Бабеша – Негрі у мазках, мазках-відбитках або зрізах тканин мозку виконують із дотриманням необхідних засобів безпеки. Порожнину черепа тварини розкривають звичайним способом, дотримуючись правил асептики, після чого виймають мозок і стерильними ножицями беруть матеріал для дослідження. Вирізають упоперек шматочки завдовжки 3–4 мм із кори великих півкуль, мозочка, довгастого мозку та амонового рогу. Крім того, готують мазки або мазки-відбитки тканин мозку. Тільця Бабеша – Негрі у мазках та мазках-відбитках виявляють у фарбованих препаратах за Муромцевим – Селлером, Романовським – Гімзою, Манном, Туревичем та іншими методами. Тільця Бабеша – Негрі мають різну величину, форму та внутрішню структуру. Найчастіше трапляються тільця круглої або овальної форми розмірами від 4 до 10 мкм. Вони оточені оболонкою, мають від 1 до 15 зерняток усередині (рис. 20.37) Тільця фарбуються кислими барвниками, а їх зерниста структура – основними. У препаратах, фарбованих за Муромцевим – Селлером, фон та цитоплазма клітин блакитного кольору, тільця Бабеша – Негрі різко окреслені, фіолетові з рожевим відтінком, зернятка фіолетові, ядра клітин сині, ядерця – темно-сині,

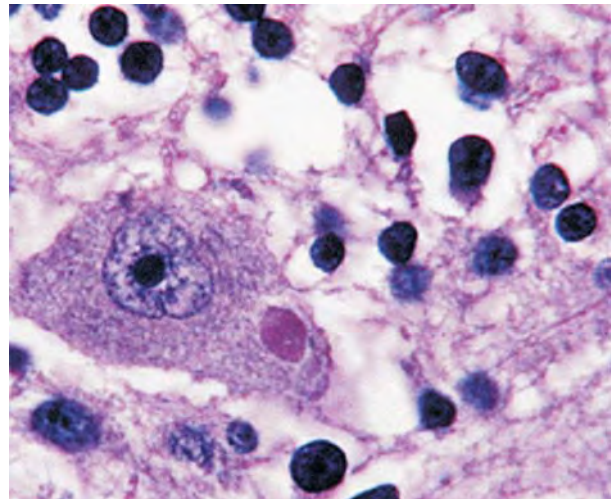


Рис. 20.37. Включення Бабеша – Негрі. Фарбування за Романовським – Гімзою

еритроцити неправильної форми, неструктуровані, оранжеві або червоні.

У тканині мозку собак, що загинули від сказу, тільця Бабеша – Негрі виявляються у 90–95 % випадків, а у людей, померлих від сказу, – у 70 % випадків. Відсутність тілець Бабеша – Негрі у гістологічних препаратах не виключає діагнозу сказу.

РІФ – реакція імунної флуоресценції. Мазки-відбитки тканини мозку фіксують у холодному ацетоні (+4 °С) упродовж 8–10 год., потім на препарати наносять комерційний специфічний імуноглобулін, мічений ФІТЦ, і витримують у вологій камері 30 хв. при температурі 37 °С. Промивають у ФСБ при рН 7,4, підсушують і переглядають під люмінесцентним мікроскопом. Нормальна тканина мозку при цьому тьмяніє жовтим кольором. Антигени вірусу сказу у вигляді зелених гранул різної форми та величини містяться у цитоплазмі клітин або серед тьмяно поблискуючого детриту тканин. Специфічність виявленої імунофлуоресценції перевіряють, вдаючись до відповідних контролів.

Вірус сказу з патологічного матеріалу виділяють шляхом застосування біопроб на білих мишах: мишей-сисунців або мишей віком 3–5 тижнів під наркозом заражають інтрацеребрально, вводячи у мозок 0,03 мл суспензії досліджуваного матеріалу. Спостереження за тваринами починають з 2-го дня і проводять упродовж 21 дня від моменту інфікування. Наявність вірусу в тканинах загинув тварин підтверджують в РІФ або ІФА. Ідентифікацію виділеного вірусу проводять у РН на мишах, використовуючи для роботи антирабичний імуноглобулін.

Під час виконання робіт, пов'язаних із постморальною або прижиттєвою діагностикою сказу, а також у випадках ліквідації наслідків аварії в лабораторії за умови роботи з інфекційним матеріалом, необхідно використовувати латексні рукавички, захисні окуляри, медичні халати з довгими рукавами. Слід пам'ятати, що всі співробітники лабораторії, які постійно наражаються на небезпеку інфікування, мають бути імунізовані антирабічними вакцинами.

Лікування. Проблема етіотропної терапії сказу не вирішена, хоча пропонуються для застосування антирабічний імуноглобулін та препарати рекомбінантного інтерферону. Лікування здебільшого симптоматичне. Прогноз при розвитку захворювання на сказ несприятливий.

Профілактика. Розробка методу специфічної профілактики сказу належить до найважливіших відкриттів дев'ятнадцятого сторіччя. Засновником специфічної профілактики та автором першої у світі антирабічної вакцини став Л. Пастер. Шляхом внутрішньомозкових пасажів на кролях Л. Пастер отримав "фіксований" вірус сказу (*virus fixe*), який, на відміну від дикого (вуличного) вірусу, викликав захворювання з постійним коротким інкубаційним періодом (до 7 днів), втратив вірулентність для інших видів тварин та для людини. На основі фіксованого вірусу сказу було отримано антирабічну вакцину, яка за драматичних обставин уперше була застосована для профілактики сказу у хлопчика Йозефа Мейстера 6 липня 1885 році в Парижі. У Росії перша станція для профілактики сказу за методом Л. Пастера була відкрита в м. Одесі завдяки зусиллям І. І. Мечникова та М. Ф. Гамалії.

Для профілактики сказу було розроблено й запропоновано численні антирабічні вакцини – живі та інактивовані, мозкові, культуральні та концентровані. На сучасному етапі для специфічної профілактики сказу застосовують цільновіріонну інактивовану УФ-променями або гамма-променями або бета-пропіолактоном концентровану культуральну антирабічну вакцину. Розробляється генноінженерна вакцина, що містить тільки глікопротеїн G збудника. Лікувально-профілактичну імунізацію проводять людям, яких покусали (подряпали, ослинили) хворі або підозрювані на захворювання сказом тварини, включаючи хижих птахів. Режим дозування і схему імунізації визначає лікар у кожному конкретному випадку, залежно від термінів, локалізації і виду укусу, наявності попередніх імунізацій проти сказу. При множинних укусах та ослиненні, особливо в обличчя, кисті рук, для прискорення захисту паралельно з вакцинацією вводять антирабічний імуноглобулін. Найвищу ефективність імуноглобулін виявляє у разі

введення його в першу добу після укусу. Імунізація антирабічною вакциною показана також людям, що професійно пов'язані з ризиком зараження вірусом сказу, – ветеринарам, співробітникам ветеринарних та науково-дослідних лабораторій, що працюють з вуличним вірусом сказу, мисливцям, лісникам, собаководам, працівникам віваріїв, боєнь тощо. Для профілактики сказу проводять імунізацію собак і навіть диких тварин, розкидаючи приманки з вакцинним штамом вірусу (жива вакцина).

20.9.2. ВІРУС ВЕЗИКУЛЯРНОГО СТОМАТИТУ

Вірус везикулярного стоматиту (ВВС) належить до роду *Vesiculovirus*, куди входять 10 серотипів, патогенних для ссавців. Це: Індіана (*Indiana virus*), Нью-Джерсі (*New-Jersey virus*), Бразилія (*Brasilia virus*), Аргентина (*Argentina virus*), Піпі (*Piry virus*), Кокал (*Cocal virus*), Чандіпура (*Chandipura virus*), Ісфакан (*Isfahan virus*), Мабара (*Mabara virus*), Алагос (*Alagoas virus*).

ВВС патогенний для великої рогатої худоби та свиней. Передається комарами. Для людини слабкопатогенний. Найбільш вивченим і типовим представником роду є ВВС Індіана. За морфологією та молекулярно-біологічними властивостями ВВС є типовим рабдовірусом (рис. 20.38). До складу віріона входять додатково протеїніназа та ще кілька ферментів, що беруть участь у "дозріванні" вірусу.



Рис. 20.38. Електроннограма вірусу везикулярного стоматиту (негативне контрастування)

Це: іРНК-гуаніл- та метилтрансфераза, поліаденілаттрансфераза та інші ферменти. Частина з них може бути клітинного походження. Протективним антигеном і антигеном, що визначає розподіл на серотипи, є глікопротеїн. Білок N є групоспецифічним антигеном.

Стратегія вірусного геному та репродукція. Вірус репродукується у цитоплазмі. Вірусний геном функціонує у складі нуклеокапсиду в асоціації з білками N, NS, L. Усунення принаймні одного з цих білків зупиняє транскрипцію. Формування віріона відбувається за участі клітинних мембран. Вірус викликає прогресуюче і незворотне пригнічення синтезу білків у клітині. Вірус добре культивується у первинно-трипсинізованих, диплоїдних та перещеплюваних культурах клітин із формуванням чіткої цитопатичної дії та вірусних бляшок під різними типами покриттів, у тому числі під бентонітовим покриттям.

У людини викликає везикулярний стоматит – захворювання слизової оболонки рота, горла, язика, шкіри. Характеризується везикулярним висипом із прозорим вмістом.

Епідеміологія. ВВС та інші віруси, віднесені до роду везикуловірусів, викликають захворювання у коней, великої рогатої худоби і свиней. Для людини малопатогенні. Передаються комарами роду *Aedes* (арбовіруси). Вірус розмножується в організмі комах.

Вірусологічна діагностика базується на виділенні збудника із вмісту везикул та з крові хворого в культурі клітин або через організм мишей-сисунів. Ідентифікація виділеного агенту здійснюється в РН, РЗК. Серологічна діагностика спрямована на виявлення специфічних антитіл методами ІФА та РЗК.

Лікування. Проблема етіотропної терапії не вирішена.

Профілактика, як правило, не застосовується.

20.10.

РОДИНА FILOVIRIDAE (ФІЛОВІРУСИ)

До родини *Filoviridae* (лат. *filum* – нитка) віднесені РНК-вмісні віруси з особливою ниткоподібною морфологією і довжиною в кілька сотень нанометрів. Це так звані “Марбургподібні віруси” та “Еболаподібні віруси”, які формують два роди – *Marburgvirus* та *Ebolavirus*, до яких входять і самі віруси Марбург та Ебола, відомі як збудники африканських геморагічних лихоманок.

Структура. Віруси під електронним мікроскопом мають вигляд довгих ниток або рибальського гачка, іноді з розгалуженими та кільчастими структурами на одному з кінців. Довжина філовірусів може сягати 1000–1400 нм. Довжина вірусу Марбург складає 790 нм, а вірусу Ебола – 970 нм (рис. 20.39, 20.40) Діаметр ниткоподібних філовірусів складає 50–100 нм. Віруси мають нуклеокапсид зі спіральним типом симетрії, суперкапсидну ліпідну оболонку, що містить шипи глікопротеїнової природи. До складу вірусу входять білки нуклеокапсиду, так званий “важкий білок” та РНК-залежна РНК-полімераза.

Геном філовірусів представлено лінійною нефрагментованою РНК з негативною полярністю (мінус-РНК).

Стратегія вірусного геному та репродукція. Репродукція відбувається у складі реплікативного

комплексу в цитоплазмі чутливих до вірусу клітин (моноцити /макрофаги, дендритні клітини, гепатоцити, ендотеліальні клітини). Формування і вихід вірусу з клітини шляхом брунькування здійснюється за участю клітинних мембран – компоненти мембрани включаються до складу суперкапсидної оболонки вірусу. Філовіруси добре репродукуються в клітинній культурі VERO, інфекція відтворюється на морських свинках та африканських зелених мавпах.

Резистентність. Філовіруси зберігаються при температурі –20 °С протягом року. При +4 °С (у холодильнику при збереженні донорської крові) інфекційна активність вірусів не знижується протягом 5 міс. Стійкі до УФ- випромінювання. Надійно інактивуються формаліном і 0,5 % хлораміном В у співвідношенні 1 : 1.

20.10.1. ВІРУСИ МАРБУРГ І ЕБОЛА

Вірус Марбурга – збудник африканської геморагічної лихоманки (синоніми: вірусна церкопитекова геморагічна гарячка, марбургська хвороба, *Febris haemorrhagica Marburgi*, *Marburg disease*, *Marburg haemorrhagic fever*, *La fièvre hemorrhagique*



Рис. 20.39. Електронограма вірусу Марбург (негативне контрастування)



Рис. 20.40. Електронограма вірусу Ебола (негативне контрастування)

de Marburg, Enfermedad viral de Marburg, Fiebre hemorrágica Marburg).

Лихоманка Марбурга (ЛМ) – гостра вірусна інфекція, що перебігає з вираженим геморагічним синдромом, високою температурою, сильними болями в голові, міалгіями, фарингітом, висипкою і у 25–70 % випадків закінчується летально.

Вперше ЛМ була описана в 1967 р., коли одночасно в місті Марбург у Німеччині (де було виділено вірус), Франкфурті-на-Майні та у Белграді виникли спалахи важкого захворювання серед співробітників лабораторій, які працювали з матеріалом від вузьконосих африканських мавп (*Cercopithecus aethiops*), привезених з Уганди для проведення експериментальних досліджень. Захворювання характеризувалося значною тяжкістю, вираженим геморагічним синдромом, який часто супроводжувався діареєю. Усього було зареєстровано 25 випадків захворювання внаслідок зараження від мавп, 7 летальних наслідків і 6 вторинних випадків.

Зараження відбулося при тісному контакті з тваринами та при розтині мавп, виготовленні культур клітин із нирок. Вторинні випадки виникли при тісному контакті з хворими або їх кров'ю. Ретельні дослідження околиць озера Кьога в Уганді, де були виловлені мавпи, що стали причиною спалахів у Марбурзі, Белграді і Франкфурті-на-Майні, не виявили захворювань серед мавп у природі і не дали ніяких вказівок на джерело збудника інфекції.

У 1975 р. хворий на ЛМ був виявлений у Йоганнесбурзі (ПАР). У лікарню він був госпіталізований після туристичної поїздки до Південної Родезії. Його супутниця захворіла кілька днів по тому і також була госпіталізована. Третій випадок захворювання на ЛМ був зареєстрований у медичної сестри, що доглядала за обома хворими. У першому випадку захворювання закінчилося летально. На початку 1980 р. тяжкий випадок захворювання на ЛМ, що закінчився смертю, спостерігався в Кенії. У 1982 р. було зареєстровано ще один випадок захворювання у ПАР. Із загального числа захворілих (37 хворих) – 9 загинули.

Захворювання ендемічне для ряду територій Африки, джерелом збудника інфекції у природі виявилися африканські мавпи.

Вірус може знаходитись у носоглотковому слизі, блювотинні, фекаліях, крові, чоловічому сімені, передається контактним, аліментарним і статевим шляхами. Встановлено можливість аерозольного зараження серед людей.

При виникненні спалахів у колективах, родинах і лікарнях має місце контактна передача вірусу. У перші дні хвороби заразними є кров хворого і носоглотковий секрет. Сеча може містити вірус протягом тривалішого часу. При дослідженні чоловічого сімені вірус виявлявся до 10–12 тижня після початку хвороби. Контакт із кров'ю хворих у гострому періоді, особливо її потрапляння на ушко-

джену шкіру і слизові оболонки, призводить до інфікування. Проте високий вміст вірусу у слині, сечі, кон'юнктивальній рідині зумовлює зараження тільки при тісному контакті з хворими та користуванні загальними предметами вжитку. Відомі 8 вторинних випадків захворювання, що були результатом передачі інфекції від людини до людини при статевих контактах, причому з чоловічого сімені вірус був виділений тільки у двох випадках.

Може спостерігатися внутрішньолікарняне поширення інфекції. Серйозну небезпеку становить міграція хворих або перевезення інфікованих тварин. Крім спалахів, пов'язаних із завезенням інфекції з мавпами до європейської країни, відомі випадки міграції людей, хворих на ЛМ (в інкубаційному періоді і на початкових стадіях захворювання) на великі відстані.

Клініка. Інкубаційний період у середньому складає 3–9 днів, можливі коливання від 1 до 20 днів. Початок захворювання гострий, відзначається підйом температури до 39–40 °С, слабкість, сильні головні болі, міалгії й артралгії, біль у грудях, спині, можлива шийна лімфаденопатія. На 3–4-й день захворювання з'являються болі в животі, нудота, блювання з домішками крові, водяниста діарея, іноді зі слизом і кров'ю. Діарея триває кілька днів, що приводить до зневоднення організму. Ковтання болісне, горло запалене. На піднебінні можна помітити дрібний із прозорим вмістом висип, що нагадує гранули тапіоки. Біля половини хворих скаржаться на кон'юнктивіти і світлобоязнь. Гарячка досягає максимуму і підтримується на високому рівні не менше 7 днів. Тривалість фебрильної фази – від 10 до 20 днів (у середньому 14–16 днів).

У межах 4–5 днів від початку захворювання стан пацієнта стає критичним: хворий перебуває у стані крайньої сонливості, іноді відзначаються судом, парестезії; у 50 % хворих спостерігаються спонтанні кровотечі, особливо часті в місцях ін'єкцій.

На 3–8-й день хвороби на тулубі з'являється еритематозна макуло-папульозна висипка, що поширюється на верхні кінцівки, шию й обличчя і є типовою ознакою захворювання. Поступово ураження шкіри на долонях і підшвах починає злущуватися. У тяжких випадках висипка на обличчі супроводжується ціанозом. На 2-му тижні захворювання розвиваються гепатоспленомегалія, набряк обличчя, виражена тромбоцитопенія, зрушення лейкоцитарної формули вліво, поява атипичних лімфоцитів. У тяжких випадках до цих симптомів приєднуються кривава блювота, домішки крові у випорожненнях, а також тремор, парестезія, ступор, менінгеальний

синдром і судом. У жінок спостерігаються маткові кровотечі, у вагітних – спонтанні аборти. Захворювання нерідко ускладнюється бактеріальною пневмонією, міокардитом, орхітом, гепатитом, панкреатитом. Вірус виділяється з кров'ю при кровотечах, із сечею, слиною, блювотинням. Захворювання триває приблизно 2 тижні, період одужання затягується до 3–4 тижнів. У цей час спостерігаються облісіння, болі в животі, тривалі психологічні розлади.

Смерть настає на 7–14 день. Безпосередні причини смерті – токсемія, гостра серцево-судинна недостатність і мозкові розлади. Летальність коливається в межах 24–70 %.

Вірусологічна діагностика. Етіологічний діагноз встановлюють за допомогою вірусологічних і серологічних методів дослідження. Вірус Марбурга належить до високопатогенних збудників інфекційних хвороб, тому робота з клінічним матеріалом з метою виділення вірусу проводиться тільки в лабораторіях, що забезпечують максимальну інфекційну безпеку дослідників. Збір, обробка і транспортування матеріалів від хворих і матеріалів патологоанатомічних досліджень повинні також здійснюватися з дотриманням строгих запобіжних заходів.

Матеріалом для виділення вірусу можуть бути кров, сироватка, тканини, блювотиння, секрети і екскрети. Значна кількість вірусу, що зазвичай знаходиться у крові й органах хворих у гострій фазі хвороби, дозволяє застосовувати ЕМ для його індикації. Вірус Марбурга виділяється на морських свинках і культурі клітин VERO. У морських свинок після внутрішньочеревного введення матеріалу, в якому знаходиться вірус (можна використовувати інші шляхи інокуляції, наприклад, внутрішньовенний) розвивається тяжке гарячкове захворювання, під час якого вірус може бути виявлений при ЕМ у крові та печінці. При введенні інфекційного матеріалу в культуру клітин вірус активно в ній розмножується без чіткого цитопатичного ефекту. Тому для виявлення вірусу (вірусного антигену) у цитоплазмі інфікованих клітин використовують РІФ.

Виявлення специфічних антитіл і наростання титру антитіл здійснюють у парних сироватках крові за допомогою біюпів. Діагноз підтверджується наростанням у хворого титрів антитіл до 1 : 64 і вище.

Експрес-діагностика з метою виявлення антигенів вірусу або геномної РНК здійснюється в ІФА та ПЛР.

Лікування. Специфічним засобом лікування може слугувати сироватка або плазма крові ре-

конвалесцентів. Застосування плазми в окремих випадках сприяло одужанню. Інколи буває показана інтерферонотерапія.

Профілактика. Заходи специфічної профілактики при ЛМ не розроблені. При захворюванні слід проводити заходи щодо швидкої ізоляції та госпіталізації хворих. У лікарнях використовують засоби індивідуального захисту медичного персоналу. Хворих ізолюють у спеціальні відділення або палати-ізолятори, якщо можливо – в індивідуальні пластикові або скляно-металеві ізоляційні кабінки з автономним життєзабезпеченням. Для перевезення хворих використовують спеціальні транспортні засоби, що забезпечують ізоляцію хворого.

Вірус Ебола – збудник лихоманки Ебола (синоніми: вірусна хвороба Ебола, *Febris Ebola*, *Ebola fever* /*Ebola disease*, *Fievre d'Ebola*, *Fiebre de Ebola*). Вірусу Ебола присвоєно назву ріки в Заїрі. Наявність антитіл до вірусу Ебола виявлено у мешканців ряду районів Камеруну, Центрально-Африканської Республіки, Нігерії, Сьєрра-Леоне, Гвінеї та Сенегалу.

Лихоманка Ебола (ЛЕ) – гостре вірусне захворювання, що перебігає з вираженим геморагічним синдромом, високою температурою, тяжкою інтоксикацією і часто завершується летально.

Уперше спалахи ЛЕ спостерігалися в сільській місцевості у Південному Судані та Північному Заїрі у липні – жовтні 1976 р. Джерело збудника інфекції при цих спалахах залишилося невідомим. Із крові померлого під час спалаху ЛЕ у Заїрі був виділений вірус, морфологічно ідентичний до вірусу Марбурга, але відмінний від нього за антигенною структурою. Встановлена передача інфекції в родинах і групах населення, що тісно спілкувалися з хворими, та внутрішньолікарняне поширення у госпіталах, куди надходили захворілі. В осередках Заїру захворіли 318 чоловік, з них 280 померли. У Судані в 1976 році було зареєстровано понад 300 хворих, 151 із них померли. Повторні випадки захворювання в тих самих населених пунктах послужили підтвердженням ендемічності інфекції та існування її природних осередків.

У 1976 р. захворіла співробітниця Мікробіологічного дослідницького інституту в Портоні (Англія), яка випадково вколола пальця голкою при роботі з матеріалом тварини, інфікованої вірусом Ебола.

Летальність при ЛЕ складає в різних регіонах від 50 до 90 %. В основі різного відсотка смертності при епідеміях у Заїрі та Судані лежать біологічні й антигенні розходження між штамами вірусу Ебола. При серологічних обстеженнях в ендемічних регі-

онах було виявлено, що частота сероконверсії до вірусу Ебола у населення сягала 7 %.

Природні резервуари і джерела збудника інфекції для людини при ЛЕ залишаються невідомими. Проте можна вважати, що природні осередки вірусу Ебола розташовуються в зоні вологих тропічних лісів Центральної Африки. Є підстави припускати, що захворювання є зоонозним і що спалахи його серед тварин виникають час від часу в природі й залишаються непоміченими. Резервуаром інфекцій вважаються гризуни, що живуть навколо житла людей. Серологічні ознаки хвороби, зумовленої вірусом Ебола, були виявлені у домашньої морської свинки, яка була виловлена в Заїрі.

Основне джерело інфекції – хвора людина. Зараження відбувається повітряно-краплинним, парентеральним і контактним шляхами. Низький рівень передачі інфекції при випадковому контакті свідчить про те, що можливість повітряно-краплинної передачі інфекції обмежена. Може мати місце нозокоміальний шлях поширення інфекції. Можлива роль у парентеральній передачі інфекції контамінованих голок для ін'єкцій. Використання захисних пристосувань і строга ізоляція хворих дозволяють знизити число нозокоміальних випадків захворювання. Спостерігалися один чи два ймовірних випадки передачі інфекції статевим шляхом.

Інфікування організму відбувається при попаданні вірусу на слизову оболонку рота або на кон'юнктиву. Дуже ймовірно зараження через ушкоджену шкіру. Багато випадків захворювань зареєстровано внаслідок внесення вірусу безпосередньо у тканини або в кров нестерилізованими шприцевими голками. Медичний персонал заражається внаслідок порізів або уколів контамінованими предметами при догляді за хворими або при розтині трупів померлих.

Клініка. Інкубаційний період при ЛЕ коливається від 1–2 діб до 20 днів, у середньому складає 6,3 днів, при передачі парентеральним шляхом – від 1 до 5 днів.

Клінічна картина при ЛЕ нагадує ЛМ. Початок захворювання гострий. Першими його ознаками є швидкий підйом температури до 38–39 °С, головні болі, нудота і нездужання. У багатьох хворих одночасно розвиваються сильні болі в грудях, сухий кашель, біль в усьому тілі, особливо різко виражений у поперековій ділянці, болі в суглобах. Деякі хворі відзначають сильні болі в очних яблуках, кон'юнктивіт. Гарячка сягає максимуму через 3–4 дні і тримається на високому рівні не менше 7 днів. Тривалість фебрильної фази коли-

вається від 10 до 20 днів (звичайно 14–16 днів). У деяких хворих може мати місце повторний підйом температури. На тлі важкого гарячкового стану у більшості хворих з'являються болі в животі, блювання, водяниста діарея, що часто містить слиз та домішки крові. На 4–6 день захворювання з'являється висипка, що має на шкірі європейців макуло-папульозний характер. На шкірі африканців вона менш помітна і часто не діагностується, поки не почнеться злущування шкіри. Висипка спочатку виникає на шиї, швидко поширюється на тулуб і стає більш вираженою в нижній його частині і на зовнішніх поверхнях рук і ніг. Через 4–5 днів після появи висипки на місцях висипання починається злущування шкіри. Порожнина рота зазвичай суха, часто покрита дрібними ранками типу афтозних. Задня частина глотки набрякла. Сухість у горлі нерідко викликає відмову від їжі та води. З'являються тріщини язика і губ.

У цей період зовнішній вигляд хворих досить характерний: глибоко запалі очі, нерухоме обличчя, виражена загальмованість рухів, виснаження, слабкий тургор шкіри.

На цьому тлі розвиваються геморагічні симптоми, що виражаються у появі крові у випорожненнях, кривавій блювоті, кровотечах з ясен, носа, вух, піхви, місць ін'єкцій, а також у шкірних і субкон'юнктивальних крововиливах. Макрогематурія зустрічається рідко. У вагітних жінок захворювання часто ускладнюється абортom, а в чоловіків у ряді випадків спостерігається орхіт. Відзначаються симптоми, що свідчать про залучення у процес ЦНС (тремор, судоми, парестезії, менінгеальні симптоми, агресивність). У тяжких випадках розвивається набряк мозку, енцефаліт. У клінічній картині хвороби поганою прогностичною ознакою є розвиток множинних геморагій. У цих випадках хвороба швидко прогресує, і смерть настає на 8–9-й день від початку захворювання – від кровотрати і шоку. Одужують хворі повільно. Після гострої фази хвороби, що триває 14–16 днів, стан хворих поступово поліпшується протягом кількох тижнів, одужання супроводжується втратою апетиту і маси тіла, сильною втомою і випаданням волосся. Зовнішні ознаки хвороби – глибоко запалі очі, виражена кахексія, спотикання при ходьбі – залишаються ще довго після зникнення гарячки.

Вірусологічна діагностика. Точний етіологічний діагноз встановлюють у результаті вірусологічних і серологічних досліджень. При цьому використовують можливість виявлення вірусу в крові у гострому періоді захворювання або в тканинах

паренхіматозних органів (краще печінки) померлих за допомогою ЕМ, РІФ, ІФА або шляхом виділення вірусу з цих матеріалів у культурах клітин і на лабораторних тваринах. Експрес-діагностика з метою виявлення геномної РНК здійснюється в ПЛР.

Крім того, для виділення вірусу у перші дні хвороби можуть бути взяті проби сечі і мазок або носоглоткові змиви. Для виділення вірусу використовують культуру клітин VERO, а також новонароджених мишей або молодих морських свинок. Появу і наростання титрів специфічних антитіл визначають у парних сироватках. При відсутності спеціальної лабораторної бази обстеження не допускається.

Вірусологічні та серологічні дослідження можуть проводитися тільки у спеціалізованих лабораторіях максимального захисту!

Лікування. Хворі ЛЕ повинні перебувати в ізоляції доти, поки вірусологічні дослідження не покажуть відсутність у них вірусу (звичайно через 21 день після початку захворювання). Використання плазми, що містить специфічні антитіла до вірусу Ебола, призводить до зниження рівня вірусемії. Імунну плазму вводять в/в 250–500 мл. Якщо стан хворого не поліпшується – вводять повторно. Проте для підтвердження ефективності цієї форми терапії необхідні подальші дослідження. Запити щодо надання плазми реконвалесцентів можна направляти в регіонарні центри ВООЗ в Атланті або у Женеві.

Профілактика. Специфічна профілактика не розроблена. Даних про застосування вакцин у людей немає. Для попередження розвитку захворювання при великій імовірності інфікування в окремих випадках рекомендується в/в введення імунної плазми в кількості 250–500 мл або специфічний гамма-глобулін. Виявлених хворих з підозрою на дане захворювання необхідно максимально швидко ізолювати від оточуючих. Контактні підлягають медичному й епідеміологічному спостереженню протягом 21 дня.

Хворих ізолюють, здійснюють карантинні заходи. Госпіталізація проводиться у бокс з передбок-сником, ізольований від іншої частини відділення. Для підтримки негативного тиску в зоні ймовірної контамінації (бокса) необхідно забезпечити механічну витяжну вентиляцію, обладнану бактеріальними фільтрами.

Персонал входить у бокс у протичумному костюмі 1 типу. Особливу обережність варто виявляти при взятті проб крові для дослідження і при ін'єкційному введенні ЛЗ (лікарський засіб).

Усі відходи (виділення хворого, предмети догляду за хворим тощо) перед утилізацією знезаражуються дезрозчинами у передбюкснику. Допуск у бокс повинен бути обмеженим. Медичний персонал

підлягає спостереженню протягом 21 дня після останнього контакту з хворим (при підтвердженому випадку захворювання). При цьому щодня реєструються загальний стан і температура.

20.11.

РОДИНА CORONAVIRIDAE (КОРОНАВІРУСИ)

Таксономія. До родини коронавірусів належать 2 роди – рід **Coronavirus** та рід **Torovirus**. Рід **Coronavirus** поєднує в собі більше десятка вірусів, що викликають захворювання у людей і тварин, прототипний штам – IBV (*infectious bronchitis virus* – вірус інфекційного бронхіту птахів). Усі віруси роду *Coronavirus* за рецепторною специфічністю поділені на три групи:

1 група: CCoV (*canine coronavirus* – коронавірус собак), FCoV (*feline coronavirus* – коронавірус кішок), HCoV-229E (*human coronavirus* – коронавірус людини 229E), PEDV (*porcine epidemic diarrhea virus* – вірус епізоотичної діареї свиней), TGEV (*transmissible gastroenteritis virus* – вірус трансмісивного гастроентериту свиней);

2 група: BCoV (*bovine coronavirus* – коронавірус ВРХ), HCoV-NL63 (*human coronavirus NL63* – коронавірус людини NL63), HCoV-OC43, HECoV (*human enteric coronavirus* – коронавірус ентериту людини), MHV (*murine hepatitis virus* – вірус гепатиту мишей), PHEV (*porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus* – гемаглютинуючий вірус енцефаломієліту свиней), PCoV (*puffinosis coronavirus* – коронавірус птахів, що зумовлює пуфіноз), RbCoV (*rabbit coronavirus* – коронавірус кролів), RtCoV (*rat coronavirus* – коронавірус пацюків), SARS-CoV (вірус атипової пневмонії);

3 група: IBV, PhCoV (*pheasant coronavirus* – коронавірус фазанів), TCoV (*turkey coronavirus* – коронавірус індиків), RNDV (*Runde virus* – вірус Рунде).

Рід **Torovirus** (прототипний штам – EToV – *equine torovirus* – торовірус коней): BToV (*bovine torovirus* – торовірус ВРХ), HToV (*human torovirus* – торовірус людини), PToV (*porcine torovirus* – торовірус свиней).

Серед коронавірусів людини найкраще вивчені штамми HCoV-229E, HCoV-OC43, HECoV, SARS-CoV.

Структура. Коронавіруси – складні РНК-вмісні віруси. Віріон сферичної форми, діаметром 80–200 нм. Віріони мають щільну суперкапсидну обо-

лонку, вкриту іззовні грушоподібними виступами завдовжки 12–20 нм, що складаються з масивної сферичної або овальної головки і тонкої шийки. Ці виступи (пепломери) чітко означені на ЕМ-фотографіях і нагадують сонячну корону, яка оточує віріон (рис. 20.41) Вони утворені тримерами білка S, який розщеплюється на дві субодиниці – S1 та S2. У представників роду *Coronavirus* наявний додатковий поверхневий глікопротеїд HE, який проявляє гемаглютинуючу та естеразну активність. Під суперкапсидною оболонкою розташовані трансмембранні білки M та E. Серцевина віріона представлена нуклеокапсидом (60–70 нм) зі спіральним типом симетрії. Один із білків з'єднаний з нуклеїновою кислотою і входить до складу нуклеокапсиду (РНК + білок N).

Геном – одониткова лінійна нефрагментована РНК з позитивною полярністю (РНК+). Послідовність основних генів: 5'- RdRp-HE-S-E-M-N-3'.

За антигенною структурою коронавіруси людини поділені на 4 групи.

Торовіруси за морфологією дещо відрізняються від коронавірусів. На ЕМ-фотографіях вони мають



Рис. 20.41. Електронограма коронавірусів

вигляд диска або кільця (торус – кругла основа архітектурної колони) із щільною периферією та електроннопрозорим центром.

Резистентність. Коронавіруси помірно стійкі до дії фізико-хімічних чинників. Зберігають інфекційну активність упродовж кількох років у ліофілізованому стані при температурі +4 °С, а у замороженому стані – при температурі –70 °С. УФ-випромінювання інактивує віруси за 15 хв., органічні розчинники та детергенти – упродовж кількох хвилин. Віруси термолабільні: при температурі +37 °С інактивуються за 10 год., при +33 °С – за 16 год., при 56 °С – за 10 хв. Для коронавірусів людини зона рН 7,0–7,5 є оптимальною. Зміна рН середовища в будь-який бік згубна для них. Дія сонячних променів спричинює повільну інактивацію. Коронавіруси зберігаються у складі аерозолів протягом 8–10 год, у питній воді – до 9 діб, у приміщенні при температурі 0–18 °С – від 4 до 11 діб.

Культикування. Коронавіруси культивуються у первинно-трипсинізованій культурі клітин нирок мавп, легень, трахеї і нирок ембріона людини, у диплоїдній культурі легень ембріона людини. Окремі штами вірусів здатні розмножуватися лише в органній культурі. Оптимальна температура культивування 33–35 °С. Коронавіруси, що викликають захворювання у птахів, репродукуються в курячих ембріонах. Коронавіруси людини не розмножуються на курячих ембріонах.

Репродукція. Основними клітинами-мішенями для коронавірусів є епітеліальні клітини та макрофаги. Адсорбція коронавірусів на чутливих клітинах триває 20–60 хв. Репродукція відбувається у цитоплазмі без участі ядра. Проникнення, роздягання вірусу та синтез вірусспецифічних білків тривають 4–7 год. Складання вірусних часток відбувається на ендоплазматичних мембранах у навіколоядерній зоні. Вони відбруньковуються в отвір ендоплазматичної мережі, крізь тубулярні цистерни пересуваються до краю клітини і виходять з клітини, не модифікуючи клітинну мембрану.

Епідеміологія. Інфекція передається від людини до людини повітряно-краплинним механізмом. Спорадична захворюваність реєструється протягом року, визначена осінньо-зимовою сезонністю. Про широке розповсюдження коронавірусів у природі свідчать специфічні антитіла до вірусу, які знаходяться у 80 % людей.

Патогенез та клінічні прояви. У людей коронавіруси викликають гострі респіраторні захворювання, атипову пневмонію (SARS) і гастроентерити.

У дітей можливий розвиток бронхітів і пневмонії. При гострих респіраторних захворюваннях віруси репродукуються в клітинах епітелію ВДШ. Клінічно коронавірусна інфекція проявляється ринітом із значними серозними виділеннями з носа без підвищення температури.

Інкубаційний період складає 3–4 дні. Тривалість хвороби – 5–7 днів. Можливий розвиток гастроентериту. Коронавірусна інфекція може проявлятися в асоціації з іншими захворюваннями вірусної та бактеріальної етіології.

Торовіруси викликають у людини гострі кишкові інфекції з лихоманкою, болями у животі, діареєю.

Імунітет. Після перенесеного захворювання формується гуморальний імунітет.

Вірусологічна діагностика коронавірусної інфекції шляхом виділення вірусів проводиться тільки у спеціалізованих лабораторіях, де є відповідні клітинні або органні культури. Вірус виявляють за ЦПД та ідентифікують виділений збудник у РН. Виділення та ідентифікація коронавірусів викликають значні труднощі. Основними методами діагностики є експрес-методи та серодіагностика. Серед експрес-методів найчастіше застосовують МФА (прямий і непрямий варіанти), прості (швидкі) тести на основі ІХА. Для виявлення геномної РНК вдаються до ПЛР. Серологічні дослідження здійснюють у парних сироватках крові в РН, РЗК, РГГА.

Для діагностики торовірусної інфекції використовують ЕМ та ІЕМ, ПЛР та ІФА.

Лікування. Симптоматичне. Для лікування атипової пневмонії застосовують рибавірин та препарати інтерферону. Можливе використання імуноглобуліну із сироватки крові перехворілих на атипову пневмонію.

Профілактика. Специфічна профілактика не розроблена.

20.11.1. ТГРС-АСОЦІЙОВАНИЙ КОРОНАВІРУС УРБАНІ

Тяжкий гострий респіраторний синдром (ТГРС, SARS – *Severe Acute Respiratory Syndrome*), або “атипова пневмонія” – нове висококонтagioзне респіраторне захворювання вірусної природи, яке вперше з’явилося 16 листопада 2002 року на території провінції Гуандун на півдні Китаю, а потім стрімко набуло пандемічного поширення на території ще 29 країн Європи, Азії, Північної й Південної Америки та Австралії. Нове вірусне захворювання

вразило понад 8 тис. людей, з яких більше 700 загинуло, оскільки катастрофічно невиспало інформації про природу збудника, не існувало відповідної вакцини та ефективної етіотропної хіміотерапії. Ціною надзвичайних зусиль світової спільноти пандемію “атипової пневмонії” було зупинено 5 липня 2003 року. Проте до кінця 2003 року було виявлено ще 2 випадки захворювання на SARS у співробітників вірусологічних лабораторій, що працювали над виділенням вірусу в культурі клітин. На щастя, це не призвело до виникнення нового епідемічного спалаху інфекції. На початку 2004 року SARS знову нагадав людству про себе: у січні 2004 року в Китаї були зареєстровані нові 4 випадки захворювання, у квітні цього ж року в Пекіні та південнокитайській провінції Аньхой – ще 9 випадків, у тому числі 1 летальний; джерела збудника інфекції при цьому встановлені не були.

Особливості будови та репродукції збудника ТГРС. 24 березня 2003 року група китайських дослідників із Гонконгу сповістила світ про відкриття збудника ТГРС (SARS, або “атипової пневмонії”), яким виявився складний РНК-вмісний вірус – представник родини *Коронавірусів*. Новий коронавірус людини було названо “ТГРС-асоційований коронавірус Урбані-ТГРС-аКВ”.

Коронавірусна природа нового збудника була підтверджена в лабораторіях США та Німеччини, було здійснене секвенування РНК-геному вірусу. 16 квітня 2003 року експертами ВООЗ у повній відповідності до постулатів Коха було остаточно визнано етіологічну роль ТГРС-аКВ у розвитку SARS.

За будовою та основними властивостями ТГРС-аКВ Урбані було віднесено до родини *Coronaviridae*, роду *Coronavirus*.

Особливості геному ТГРС-аКВ – це одониткова молекула РНК+, що має 29727 пар нуклеотидів та 11 рамок зчитування (ORF). Геноми 4-х відомих на сьогодні штамів ТГРС-аКВ різняться між собою за 24 позиціями нуклеотидів. Рамки зчитування у них розміщуються у характерному для всіх коронавірусів порядку. Геном ТГРС-аКВ містить гени, що кодують структурні та неструктурні білки, у тому числі гени: S (*spike*), що кодують білок шипів, E (*envelope*) – оболонки, M (*membrane*) – мембрани і N (*nucleocapsid*) – нуклеокапсиду. Геном ТГРС-аКВ має певні відмінності від геномів інших добре вивчених коронавірусів людини і тварин, а його важливою особливістю є висока частота рекомбінацій РНК. Найбільшу спорідненість геном ТГРС-аКВ має з коронавірусом котів та бичачим коронавірусом, а також з OC43 та коронавірусом свиней.

Унікальність геному, цілком імовірно, дозволить у найближчому майбутньому виділити ТГРС-аКВ в окрему, четверту групу коронавірусів.

Особливості репродукції ТГРС-аКВ вивчені недостатньо. Відомо, що культивування коронавірусів людини – справа дуже важка. Респіраторні коронавіруси здатні розмножуватись тільки в органокulturі, інші, такі як OC43, 229E, репродукуються у первинній культурі клітин нирок мавпи, у дуплоїдній культурі клітин легенів ембріона людини. Що стосується ТГРС-аКВ, то є обнадійливі результати виділення та репродукції цього вірусу в культурі клітин VERO.

Дуже важливими для розуміння особливостей репродукції вірусу в організмі стали новітні дані про наявність вірусу у хворих в легенях, нирках, головному мозку, шлунку і тонкому кишечнику, печінці та потових залозах.

Епідеміологія. Джерелом збудника інфекції є хворий на ТГРС. Остаточно не визначена можливість існування вірусоносійства ТГРС-аКВ у реконвалесцентів та безсимптомного перебігу інфекції.

ТГРС-аКВ потрапляє у навколишнє середовище з респіраторним секретом, слиною, сечею та фекаліями хворого на “атипову пневмонію”. Найбільша небезпека пов’язана з респіраторним секретом, у якому знаходиться максимальна кількість вірусу. У фекаліях та сечі хворого концентрація вірусу значно менша.

Вірус передається повітряно-крапельним шляхом та при контакті з біологічними рідинami організму хворого. З’явилась інформація про наявність вірусу у секретах потових залоз та можливість передачі вірусу при контакті з потом. Враховуючи наявність вірусу у фекаліях, уточнюється можливість реалізації фекально-орального механізму передачі інфекції. Проте сьогодні все більше дослідників вважають, що, на відміну від коронавірусів тварин, для ТГРС-аКВ фекально-оральний механізм передачі не має великого значення для поширення. Інфікуюча доза вірусу не визначена.

Резистентність. За даними проміжного звіту китайських дослідників, ТГРС-аКВ характеризується значно вищою стійкістю, порівняно з відомими коронавірусами, до дії факторів навколишнього середовища. Так, при кімнатній температурі ТГРС-аКВ зберігає інфекційну активність протягом 72 год. на поверхнях, 2–4 діб (залежно від рН середовища) – у фекаліях, 24 год. – у сечі. Таким чином, найвіддаленіший термін, протягом якого вірус здатний зберігати свою інфекційну активність, – 96 год.

Вірус чутливий до дії УФ-випромінювання, високих температур (при 56 °C інактивація вірусу здійснюється за 15 хв.), 10 % розчину гіпохлориту натрію, формальдегіду, 75 % етанолу, 2 % розчину фенолу.

Вірусологічна діагностика. На жаль, дотепер не існує будь-якого методу дослідження чи лабораторного тесту, які б дозволяли здійснити постановку діагнозу на ранній стадії захворювання на ТГРС (навіть молекулярні тести, а саме – ПЛР із зворотною транскрипцією, можуть давати позитивний результат у 97 % хворих тільки на 14 день захворювання).

Клінічні прояви. Клінічні прояви цього захворювання не дозволяють лікарям визначити ознаку або характерний симптом, які були б притаманні саме ТГРС, виключаючи при цьому з високою вірогідністю альтернативний діагноз. Відповідно до визначення експертів ВООЗ, випадком, підозрілим на ТГРС, слід вважати документоване визначення лихоманки (температура вище 38 °C) та симптомів ураження нижніх дихальних шляхів у пацієнта. Дуже важливим, ключовим фактором у постановці діагнозу є деталі анамнезу, які свідчать про наявність підтвердженого контакту пацієнта із хворим на ТГРС або перебування в ендемічному за ТГРС регіоні.

1 травня 2003 року ВООЗ переглянуло визначення і зробило наведені нижче уточнення.

Випадок, підозрілий на ТГРС:

- 1) у пацієнта спостерігається лихоманка (температура вище 38 °C) та кашель + одна ознака або більше з тих, що наведені в дужках (підтверджений близький контакт із хворим, підозрілим на ТГРС або із хворим, що вірогідно має ТГРС);
- 2) пацієнт загинув внаслідок невідомої респіраторної інфекції; розтин не проводився з будь-якої причини.

Випадок вірогідного ТГРС:

- 1) випадок, підозрілий на ТГРС + рентгенологічні ознаки пневмонії чи гострого респіраторного дистрес-синдрому;
- 2) випадок, підозрілий на ТГРС + позитивні результати одного або більше лабораторних тестів;
- 3) випадок, підозрілий на ТГРС + дані аутопсії, що підтверджують наявність гострого респіраторного дистрес-синдрому невизначеної етіології.

Відповідно до результатів найбільш репрезентативного дослідження, проведеного у Гонконгу, в яке входило 1425 випадків захворювання на ТГРС, можна стверджувати, що інкубаційний період хвороби триває в середньому 6,4 дня (від 2 до 10 днів). Захворювання починається гостро з високої температури тіла (більше 38 °C).

У клінічному перебігу можна виділити *три фази*.

Перша фаза (продромальний період) характеризується лихоманкою, міалгіями, слабкістю, головним болем, триває 3–7 днів. Респіраторні симптоми на початку захворювання виражені помірно. Як правило, на 2–7 добу з'являється непродуктивний кашель.

Особливістю ТГРС є відсутність чхання та риніту у більшості хворих.

Друга фаза (через 3–7 днів після початку хвороби) для більшості хворих характеризується наростанням респіраторної симптоматики. Посилюється кашель, з'являється задишка, прогресує гіпоксемія. Новий пік підвищення температури (лихоманки) спостерігається у 85 % хворих у середньому через 8–9 діб після перших клінічних проявів захворювання, прогресування рентгенологічних ознак – у 80 % хворих в середньому на 7,4 добу. На 10–15 добу після появи перших симптомів захворювання спостерігається сероконверсія та зменшення вірусного навантаження у крові.

Приблизно у 20 % осіб захворювання переходить у *третю фазу* з розвитком гострого респіраторного дистрес-синдрому та необхідністю штучної вентиляції легень (ШВЛ). У деяких хворих можуть проявлятися виражена лімфопенія, нозокоміальний сепсис та поліорганна недостатність. Факторами ризику розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому можуть бути похилий вік людини (за 60 років), хронічний гепатит В (особливо у тих осіб, що лікувались ламівудином, $p = 0,001$). Впливом саме останнього фактора більшість дослідників пояснюють високу летальність від ТГРС серед хворих у південному Китаї, де широко розповсюджений хронічний гепатит В.

Розрахунки експертів ВООЗ показали, що летальність при ТГРС у різних вікових групах населення коливалась від 0 до 50 %, а в середньому цей показник складає 15 %.

Лікування. Аналізуючи представлені в літературі наукові дані, можна дійти двох основних висновків щодо етіотропного лікування ТГРС антивірусними препаратами. Перший висновок – це перспективність застосування у комплексній хіміотерапії ТГРС препаратів ІФН-бета та консенсус-

них ІФН. Другий – на сучасному етапі досліджень не виявлено таких АП, висока ефективність яких у лікуванні ТГРС була б безперечно доведена. А все

це означає, що і пошук, і перспективи успішної, можливо виснажливої, боротьби із ТГРС ще попереду.

20.12.

РОДИНА RETROVIRIDAE (РЕТРОВІРУСИ)

До родини Retroviridae за сучасною класифікацією належать 7 родів і майже 150 видів РНК-вмісних вірусів складної будови. До складу всіх ретровірусів входить унікальний фермент – зворотна транскриптаза (ЗТ), за допомогою якої на матриці вірусної РНК синтезується провірусна ДНК. Зворотний синтез у репродукції цих вірусів відіграє дуже важливу роль і забезпечує інтеграцію провірусної ДНК з геномом клітини.

Основні представники цієї родини відносяться до родів Alpharetrovirus (типовий представник роду – вірус лейкозу птахів), Betaretrovirus (типовий представник роду – вірус пухлини молочних залоз мишей), Gammaretrovirus (типовий представник роду – вірус лейкозу мишей), Deltaretrovirus (типовий представник роду – вірус лейкозу великої рогатої худоби), Epsilonretrovirus (типовий представник роду – вірус саркоми шкіри Уоллі), Lentivirus (типовий представник роду ВІЛ-1) та Spumavirus (типовий представник роду – спумавірус людини).

У патології людини найбільше значення мають віруси-збудники ВІЛ-інфекції (ВІЛ-1, ВІЛ-2) і Т-клітинного лейкозу (HTLV-1, HTLV-2).

20.12.1. ВІРУС ІМУНОДЕФІЦИТУ ЛЮДИНИ (ВІЛ1/2)

Початок восьмидесятих років ХХ сторіччя, а саме 1981 рік, став роком офіційного визнання появи нового захворювання, яке через рік отримало назву “Синдром Набутого Імунного Дефіциту” людини, або скорочено СНІД. Перше повідомлення про відкриття збудника СНІДу прийшло із Франції з лабораторії професора Люка Монтаньє (*L. Montagnier*) в Інституті Пастера у 1983 році. Через чверть століття Люк Монтаньє за своє відкриття здобув всесвітнє визнання та отримав Нобелівську премію 2008 року.

Відкритим виявився новий вірус, що був виділений і досліджений під електронним мікроскопом

від особи з клінічними проявами генералізованої лімфаденопатії, що певною мірою вплинуло на першу назву нового вірусу – Lymphadenopathy Associated Virus (LAV). У травні 1984 року група американських дослідників з Національного інституту раку у США на чолі з керівником лабораторії клітинної біології пухлин Робертом Галло (*R. Gallo*), у свою чергу, повідомила про відкриття збудника СНІДу, якому дали назву Human T-cell Lymphotropic Virus (HTLV-3). У тому ж році інший американський дослідник *J. Levy* виділив вірус, якому дав назву AIDS Related Virus (ARV).

У квітні 1986 року в журналі “Science” було надруковано повідомлення Люка Монтаньє про відкриття ще одного вірусу, виділеного від хворого на СНІД чорношкірого офіціанта в Парижі, вихідця із Західної Африки. Новий збудник було названо LAV-II.

У травні того ж року на Другій Міжнародній конференції з проблем СНІДу Міжнародний комітет із таксономії вірусів, згідно з вимогами уніфікації міжнародної термінології, визначив нову назву для збудника СНІДу – **Human Immunodeficiency Virus** (HIV), що в перекладі на українську мову означає вірус імунодефіциту людини (ВІЛ).

Таксономія. За сучасними уявленнями, ВІЛ відноситься до родини ретровірусів (Retroviridae), роду лентівірусів (Lentivirus). На сьогодні виділено два типи вірусу: ВІЛ-1 та ВІЛ-2, які мають певні відмінності між собою як у геномах, так і в антигенній структурі білків.

Структура. Обидва віруси, як і решта представників родини Retroviridae, є вірусами складної будови. Дозрілий віріон має форму сфери, яка в діаметрі становить близько 100 нм (рис. 20.42).

Зовнішня гліколіпідна оболонка вірусу двохарова і має 72 виступи, утворені, наприклад, у ВІЛ-1, глікопротеїнами gp120 та gp41. Глікопротеїн gp120 (м.м.120 kDa) пов'язаний з gp41 (м.м.41 kDa) нетривкими зв'язками; він легко може відриватися

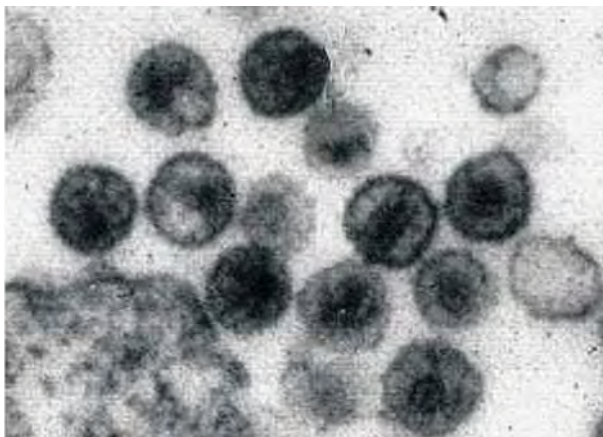


Рис. 20.42.. Електроннограма ВІЛ-1/2 (негативне контрастування)

від зовнішньої оболонки вірусу і вільно циркулювати у крові ВІЛ-інфікованої людини, що призводить до різних негативних явищ і наслідків у цілому. Під зовнішньою гліколіпідною оболонкою вірусу розташований так званий матриксний білок p17 (м.м.17 kDa), який утворює відповідно матриксну оболонку. У самому центрі вірусної частки знаходиться нуклеокапсид – серцевина (*core*) вірусу. Головним білком, що формує нуклеокапсид у ВІЛ-1, є p24, а у ВІЛ-2 – p26 (рис. 20.43). У центрі конусоподібної серцевини (нуклеокапсиду) розташований

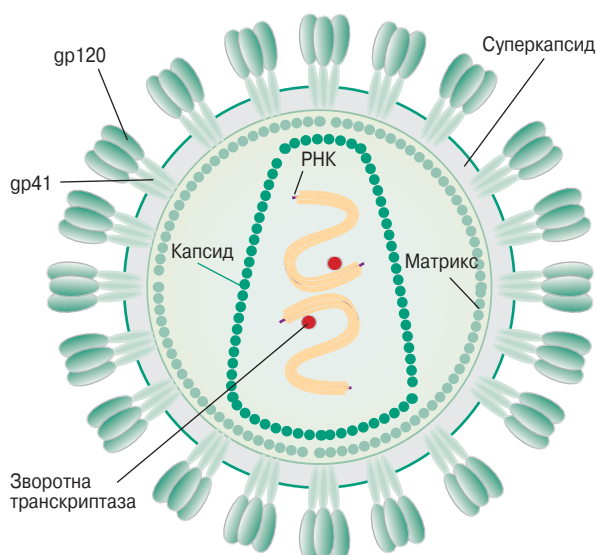


Рис. 20.43. Схема будови ВІЛ – 1

вірусний геном, представлений двома самостійними молекулами РНК, молекули ферментів зворотної транскриптази (ЗТ), рибонуклеази Н, інтегрази (І) та протеази (П). Крім вищезгаданих білків, у ВІЛ є ще інші. В цілому, усі білки ВІЛ поділяються на структурні, регуляторні та допоміжні.

Геном ВІЛ складається з двох самостійних однониткових молекул РНК (диплоїдний геном), кожна з яких має 9 генів: 3 основних, або структурних (*gag*, *pol*, *env*) і 6 регуляторних: *tat*, *rev*, *vif*, *nef*, а також *vpr*, *vri* (для ВІЛ-1), *vpx* (для ВІЛ-2) з маловивченою функцією (рис. 20.44).

Ген *tat* – найактивніший регулятор, що забезпечує посилення реплікації вірусу в 1000 разів. Він також регулює експресію клітинних генів. Ген *rev* вибірково активує синтез структурних білків вірусу. На пізніх стадіях ВІЛ-інфекції ген *rev* сповільнює синтез регуляторних білків. Ген *nef* при взаємодії з так званими довгими кінцевими повторами (LTR) сповільнює транскрипцію вірусних геномів, забезпечуючи рівновагу між вірусом і організмом. Синхронна функція *tat* і *nef* зумовлює зважену реплікацію вірусу, що не приводить до загибелі інфікованої вірусом клітини.

Структурні гени *gag*, *pol* і *env* забезпечують синтез білків вірусу:

1. Гени оболонки **env** (від англ. *envelope* – оболонка) кодують трансляцію білка-попередника оболонки вірусу gp160, що надалі розщеплюється на gp 120 і gp41.
2. Групоспецифічні гени **gag** (від англ. *group antigen* – груповий антиген) кодують внутрішні білки віріона. Ці білки разом з білками, що кодуються геном *pol*, прочитуються, як і в інших ретровірусів, із повнорозмірною РНК у 9300 нуклеотидів. У результаті трансляції цієї іРНК утворюється попередник з молекулярною масою 55 кДа. У процесі подальшого протеолітичного розщеплення цей білок нарізається на p17, p24, p9 і p7. Відповідно до спостережень, у сироватках хворих на ВІЛ-інфекцію виявляються антитіла до всіх цих продуктів. Значну фракцію складають антитіла до p24 – основного внутрішнього білка віріона. Антитіла до p24 зазвичай з'являються на ранніх стадіях і часто зникають з ходом прогресування захворювання.
3. Ген **pol** (від англ. *polymerase* – полімераза) кодує ферментні системи вірусу: зворотну транскриптазу (p66/51), інтегразу (p31/33), рибонуклеазу Н (p15).

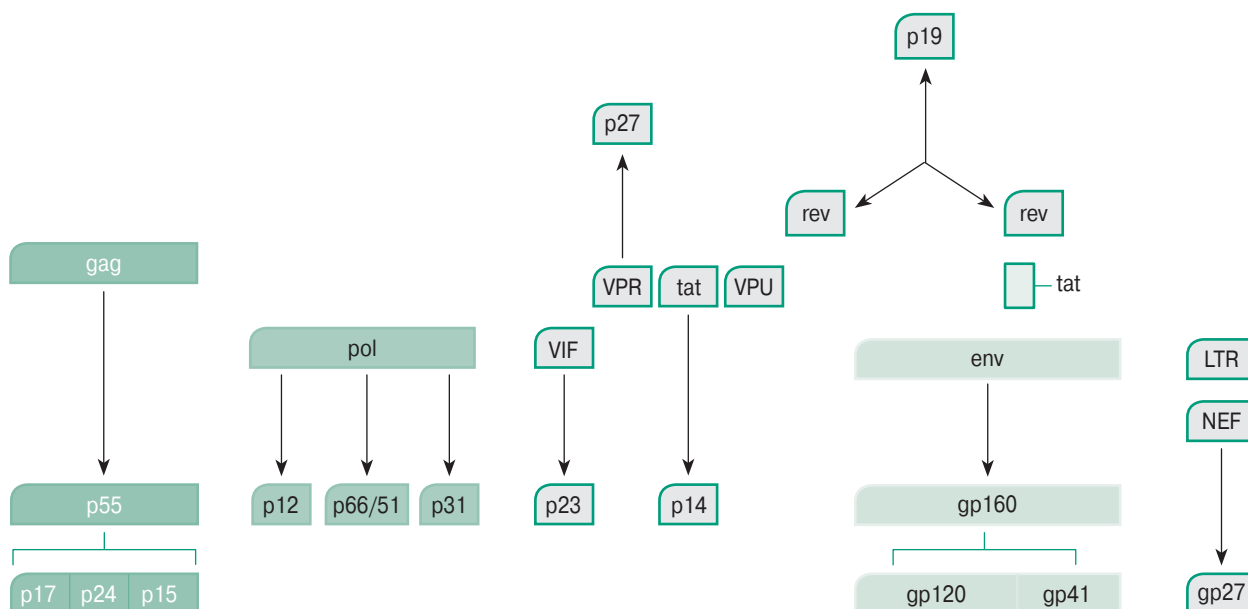


Рис. 20.44. Організація геному та продукти генів ВІЛ-1

Крім структурних і регуляторних генів, до складу ВІЛ-1 входять довгі кінцеві повтори (LTR), а до складу ВІЛ-2 – LTR та ще й додатковий ген X.

ВІЛ відрізняє винятково висока генетична мінливість. Частота генетичних помилок при реплікації нуклеїнової кислоти складає 10^{-4} – 10^{-5} помилок на ген на цикл реплікації. Висока генетична мінливість реалізована у варіабельності антигенних та біологічних властивостей ізолятів. Це багато в чому пов'язано з продуктом гена **env** вірусу – gp120, варіабельність амінокислотної послідовності якого сягає від 5 до 20 % для ізолятів одного субтипу і від 25 до 35 % для різних субтипів. Особливо варіабельною є ділянка gp120, яка формує гудзикоподібний домен, що має назву V3-петлі і складається із 35 амінокислот. До зазначеного домену утворюється 80–95 % всіх нейтралізуючих антитіл.

Встановлено, що у ВІЛ-1 існують 9 генетично відмінних за геном **env** субтипів, які позначаються великими латинськими літерами **A, B, C, D, E, F, H, J, I**, що були об'єднані в одну групу **M** (*main*). Крім того, описано декілька ізолятів вірусу, що значно відрізняються від відомих представників групи M і були віднесені до групи **O** (від *outlier* – в стороні) та групи **N** (non-M, non-O). Наукові дослідження свідчать, що наприкінці XX сторіччя, до 1998 року у світі домінував субтип C (48 %), на субтип A припадало майже 25 %, на субтип B – 16 %, на субти-

пи D і E – по 4 %, решта припадало на інші відомі субтипи.

Щодо наявності субтипів у ВІЛ-2, то це питання знаходиться на стадії ретельного вивчення.

Виняткова генетична мінливість дозволяє вірусу вижити в інфікованому організмі, оскільки у величезному пулі завжди знайдеться вірус, здатний до еволюційного відбору.

Резистентність. Вірус нестійкий до дії багатьох фізико-хімічних чинників зовнішнього середовища. ВІЛ термолабільний. При температурі +23–27 °C у складі біологічних рідин ВІЛ зберігає свою інфекційну активність протягом 14–15 днів, а при підвищених температурах (+36–37 °C) – протягом 11 днів. Його інфекційна активність знижується у 100 разів за умови прогрівання при 56 °C протягом 30 хв, а при температурі 80–100 °C вірус повністю інактивується за 1–5 хв. Вірус руйнується всіма дезінфектантами, що використовуються у практиці охорони здоров'я, проте найефективніше – 6 % перекисом водню та 2 % розчином глютаральдегіду. ВІЛ стійкий до дії іонізуючої радіації, УФ-випромінювання, заморожування при –70 °C. У крові, призначений для переливання іншій людині, може зберігати свою інфекційну активність роками, а в сироватці крові або у плазмі – до 10 років.

Історія розвитку пандемії ВІЛ-інфекції та епідеміологія. Перші випадки СНІДу були зареєстро-

вані Центром з питань контролю за захворюваністю США (CDC) у 1981 році. Саме у США серед молодих чоловіків-гомосексуалістів було діагностовано захворювання рідкісного типу, яке клінічно проявлялося у вигляді пневмонії, спричиненої найпростішими умовно-патогенними мікроорганізмами *Pneumocystis carini*, саркомою Капоші, а також деякими опортуністичними інфекціями, що зазвичай формуються на тлі імунологічної недостатності. У 1982 році M. S. Gottlib разом зі співавторами описав клінічну картину цього захворювання і запропонував ввести у клінічну практику поняття – *Aquired Immune Deficiency Syndrom* (AIDS), що в перекладі на українську мову означає – синдром набутого імунного дефіциту (СНІД). З моменту реєстрації перших випадків СНІДу їх кількість стрімко збільшувалася, бо вже через рік було зареєстровано 711 хворих на СНІД у 16 країнах світу, ще через 5 років – 72 504 хворих на СНІД у 113 країнах світу. Дуже швидко поширення СНІДу набуло характеру пандемії і стало однією з найсерйозніших загроз здоров'ю людства, розвитку і виживанню кожної нації.

У 1985 році встановлено, що збудник СНІДу може знаходитись у біологічних рідинах хворої людини і передається через кров, сім'я, материнське молоко та секрет піхви. У цьому ж році розробляється перша діагностична ІФА-тест-система для визначення специфічних антитіл до ВІЛ для скринінгу донорської крові. Починається тестування на ВІЛ препаратів крові у США та Японії, а рік по тому – практично в усіх країнах Західної Європи.

У 1987 році розпочато Глобальну програму ВООЗ зі СНІДу, а Всесвітня асамблея охорони здоров'я прийняла глобальну стратегію боротьби зі СНІДом. У цьому ж році в клінічну практику увійшов перший антиретровірусний препарат зидовудин, або азидотимідин, що відкрило еру антиретровірусної терапії (АРТ). У 1987 році були виявлені та зареєстровані перші випадки захворювання на СНІД у Радянському Союзі, у тому числі в Україні.

У 1988 році перший день кожного останнього місяця року – 1 грудня – було оголошено Всесвітнім днем боротьби зі СНІДом.

У 1989 році в лікарнях Елісти, Волгограда, Нижнього Новгорода було інфіковано ВІЛ понад 200 дітей, що стало завершальним поштовхом до створення в Радянському Союзі мережі центрів з профілактики та лікування ВІЛ-інфекції /СНІДу.

1990 рік – за даними ВООЗ 10 мільйонів людей в усьому світі живуть з ВІЛ/СНІДом.

У 1995 році в Росії вступив у дію перший Федеральний закон про ВІЛ-інфекцію /СНІД.

У 1996 році на заміну Глобальній програмі ВООЗ зі СНІДу було створено Об'єднану програму ООН з ВІЛ /СНІДу (UNAIDS), в діяльності якої приймають участь всі шість агенств ООН: ВООЗ, ЮНІСЕФ, ЮНЕСКО, UNPA (фонд ООН з питань народонаселення), UNDP (фонд ООН з питань розвитку) та Всесвітній банк.

На кінець 1998 року загальна кількість людей, що були інфіковані ВІЛ у всьому світі, досягла цифри 33,4 млн чоловік, з яких 13,9 млн померло від СНІДу.

На початку XXI сторіччя, незважаючи на суттєве підвищення рівня політичної прихильності справі боротьби з ВІЛ/СНІДом, інтенсифікації діяльності та збільшення матеріальних ресурсів для боротьби з пандемічним поширенням ВІЛ-інфекції, кількість людей, що живуть із ВІЛ (ЛЖВ), постійно збільшується. Щодня смертельно небезпечним вірусом імунного дефіциту інфікується близько 7000 молодих людей, або приблизно 11 чоловік, жінок і дітей щохвилини. На кінець 2004 року загальна кількість ЛЖВ у всьому світі досягла 39,4 млн чоловік. За даними ЮНЕЙДС (об'єднана програма Організації Об'єднаних Націй з ВІЛ/СНІДу), на кінець 2005 року у світі було майже 40,3 млн ЛЖВ, з них 38 млн (94,3 %) – віком від 15 до 49 років. Серед ВІЛ-інфікованих людей майже 17,5 млн жінок репродуктивного віку та 2,3 млн дітей віком до 15 років. Кожного дня у 2005 році інфікувалось ВІЛ 15 000 осіб та вмирало 8000. У глобальному масштабі ВІЛ /СНІД посів четверте місце серед причин смертності.

На початок 2007 року з ВІЛ /СНІДом проживало майже 42 млн чоловік. У глобальному масштабі на цю дату СНІД забрав життя майже у 25 млн людей. Найбільш ураженим регіоном залишалися країни Африканського континенту на південь від пустелі Сахара. Продовжувала загрозливо наростати епідемія ВІЛ-інфекції у країнах Східної Європи та в Азії. За статистичними даними Українського центру профілактики та боротьби зі СНІДом МОЗ України, на початок 2005 року було виявлено понад 74 тисячі ВІЛ-інфікованих громадян України. Станом на 1 вересня 2006 року в Україні було офіційно зареєстровано понад 98 тисяч ВІЛ-позитивних осіб, 17 тисяч хворих.

Епідеміологія. Джерелом збудника ВІЛ-інфекції /СНІДу є ВІЛ-інфікована людина з клінічними проявами та без клінічних ознак інфекції. В організмі такої людини ВІЛ виявляється в усіх без винятку біологічних рідинах (кров, сеча, піт, сім'я, слиз піхви, слюна, слюзова рідина, грудне молоко тощо). Найбільші концентрації вірусу визначаються у крові, чоловічому сімені, секреті піхви та у груд-

ному молоці, що має велике епідеміологічне значення для розповсюдження ВІЛ-інфекції. В інших біологічних рідинах концентрація вірусу незначна і за умови дотримання санітарно-гігієнічних вимог під час побутового спілкування вдома, на роботі, у школі та інших закладах інфікування людей не відбувається.

Доведено, що передача ВІЛ від однієї людини до іншої здійснюється: статевим шляхом при гомо-, бі- та гетеросексуальних стосунках; парентерально (ін'єкційно), з препаратами крові, з кров'ю, через медичний інструмент; перинатальним шляхом від матері до дитини (під час вагітності, під час пологів, при годуванні материнським грудним молоком). ВІЛ не передається: повітряно-крапельним шляхом; фекально-оральним шляхом; трансмісивним; при побутових контактах.

Домінування того чи іншого шляху передачі інфекції залежить для кожної окремої країни від соціальних, культурних, етнічних умов та укладу життя. Враховуючи шляхи передачі, виділяють групи підвищеного ризику інфікування ВІЛ (уразливі до ВІЛ контингенти): це гомо- та бісексуалісти, повії, споживачі ін'єкційних наркотиків, люди, що легко йдуть на статеві зв'язки з незнайомими партнерами, діти, що народжені ВІЛ-інфікованими матерями, реципієнти крові та продуктів крові, медичні працівники, що контактують із хворими на ВІЛ-інфекцію. ВІЛ-інфекція не має характерної періодичності та сезонності. "Улюбленою" віковою мішенню для ВІЛ є молодь та підлітки. В країнах, де переважає статевий шлях передачі ВІЛ при гетеросексуальних контактах, інфікованість чоловіків і жінок майже однакова. Проте там, де реалізується статевий механізм передачі серед чоловіків, що мають сексуальні стосунки з чоловіками (гомо- та бі-сексуалів), статева структура захворюваності зрушена в бік чоловіків.

Патогенез. ВІЛ потрапляє в організм людини трьома шляхами: статевим, перинатальним і парентеральним. Чутливими до ВІЛ клітинами в організмі людини є тільки ті, що на своїй поверхні мають СД4-рецептор. Такий СД4-рецептор є на мембрані Т-4-лімфоцитів (Т-хелперів; англ.: *T- helper, Th*) у кількості, що сягає 7000 молекул на клітину, моноцитів /макрофагів – до 200 молекул на клітину та у деяких інших клітин організму. Тому основними клітинами-мішенями для ВІЛ стають саме Т-4-лімфоцити та макрофаги /моноцити. Проте ВІЛ характеризується не тільки лімфотропністю, але й нейротропністю – він здатний проникати у клітини ЦНС (астроцити і нейрони) за допомогою моно-

цитів /макрофагів, застосовуючи стародавню військову тактику "троянського коня".

Стратегія вірусного геному та репродукція. Повний цикл репродукції ВІЛ в умовах *in vitro* здійснюється протягом 1–2 діб. За цей час утворюється до 1 млрд вірусних частинок, а при тривалій вірусній активності їх формується і підтримується величезна кількість (рис. 20.45).

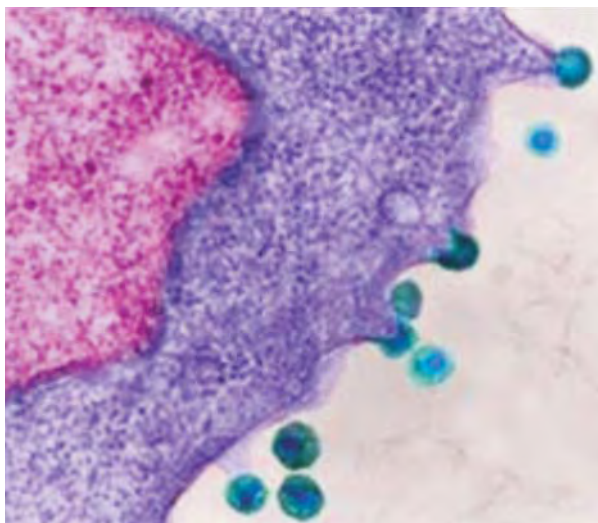


Рис. 20.45. Вихід ВІЛ з Т-4-лімфоцита шляхом брунькування

Репродукцію ВІЛ-1 можна схематично уявити наступним чином: адсорбція та проникнення вірусу в клітину шляхом рецепторного ендцитозу за участі глікопротеїну gp 120 (або 105 для ВІЛ-2), який має ще назву "білок розпізнавання та прикріплення", що вступає у взаємодію з СД4-рецептором на поверхні чутливої клітини.

Депротейнізація та вивільнення геномної РНК. Етап транскрипції, що відбувається за участю ферменту ЗТ, синтез ДНК-провірусу та інтеграція провірусу в геном клітини-хазяїна. Процес інтеграції провірусної ДНК у геном клітини здійснюється за допомогою вірусного ферменту інтегрази. Інтегрований ДНК-провірус сприймається клітиною як група клітинних генів і залишається у клітині в латентному стані доти, поки не відбудеться його активація.

Активований ДНК-провірус транскрибується клітинною РНК-полімеразою II у вірусну геномну РНК та іРНК. Синтезується декілька класів іРНК. Та мо-

лекула іРНК, яка включає в себе весь геном, транслює гени внутрішніх білків вірусу (*gag, pol*), внаслідок чого синтезується поліпротеїн-попередник (білок-попередник), який у подальшому нарізається на структурні білки.

Далі здійснюється збирання та вихід вірусу з клітини. Новоутворені віруси виходять із клітини шляхом брунькування, у процесі якого відбувається їх остаточне дозрівання (рис. 20.46).

Патогенез. Загибель тисяч і тисяч Т4-хелперів призводить до різкого зменшення пулу цих клітин та розвитку Т-клітинного імунodefіциту. Важливо підкреслити, що серед механізмів загибелі CD4+ Т-клітин існують ті, що зветься “прямими”, а також ті, що зветься “непрямими”. Як не парадоксально, лише 1 % Т4-клітин гине внаслідок прямих причин, а саме внаслідок репродукції ВІЛ, а решта 99 % Т4-клітин гине від інших причин, не пов'язаних з репродукцією вірусу. В літературі Т-клітини, що гинуть внаслідок “непрямих” причин при ВІЛ-інфекції, часто називають “невинними жертвами” (*innocent bystanders*).

Репродукція ВІЛ у моноцитах /макрофагах не супроводжується загибеллю клітин. Вірус формує в цих клітинах тільки хронічну інфекцію. Вихід ві-

русу шляхом брунькування в цих клітинах відбувається поступово, у невеликій кількості, переважно на мембранах ендоплазматичного ретикулуму та комплексу Гольджі; при цьому клітини не гинуть, а стають резервуаром вірусу в організмі і в такому випадку виступають у ролі “троянського коня”, вносячи ВІЛ до ЦНС.

Важливо підкреслити, що роль моноцитів /макрофагів у патогенезі ВІЛ-інфекції величезна. Так, на стадії безсимптомного перебігу захворювання кількість ВІЛ-інфікованих клітин у легенях, лімфатичних вузлах, в ЦНС становить 1 : 100, і це у переважній більшості (до 90 %) макрофаги, тоді як на 100 000 мононуклеарних клітин периферійної крові припадає лише один Т-4-лімфоцит, інфікований ВІЛ.

Руйнівної цитопатичної дії ВІЛ не виявляє також і у клітинах ЦНС. Проте у 80–90 % ВІЛ-інфікованих осіб має місце значне порушення функцій ЦНС, дегенерація клітин мозку і розвиток енцефалопатій різного ступеня, включаючи деменцію (рис. 20.47).

Процес первинної активної репродукції вірусу триває 4–6 тижнів після інфікування людини, надалі її інтенсивність знижується, що є свідченням

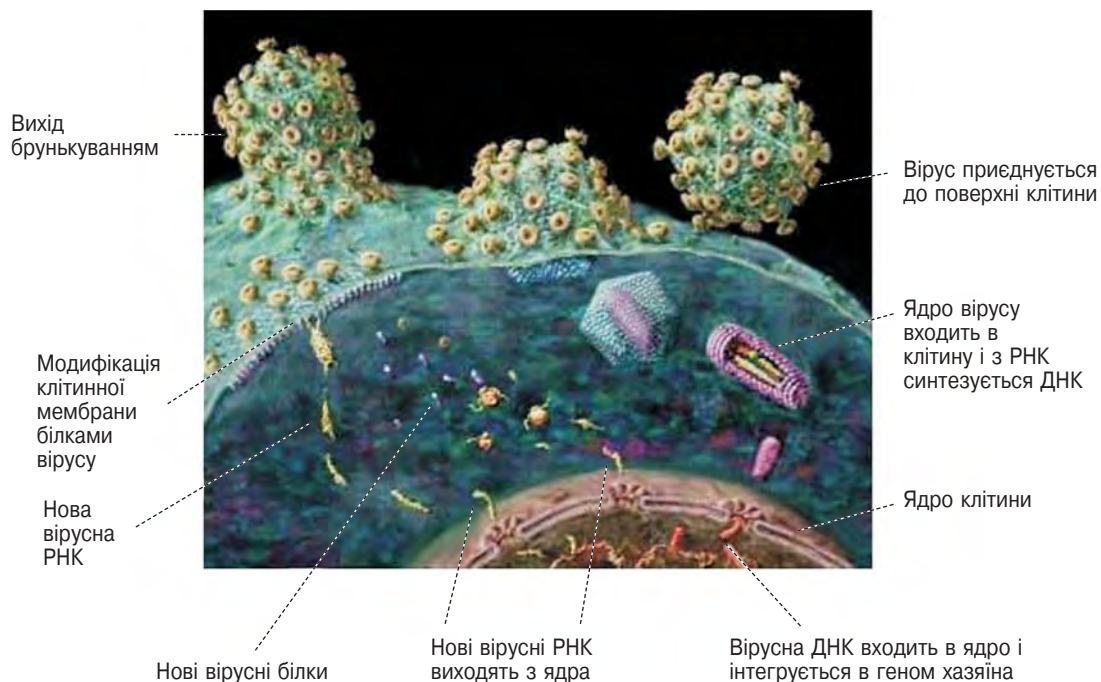


Рис. 20.46. Цикл репродукції ВІЛ у клітині

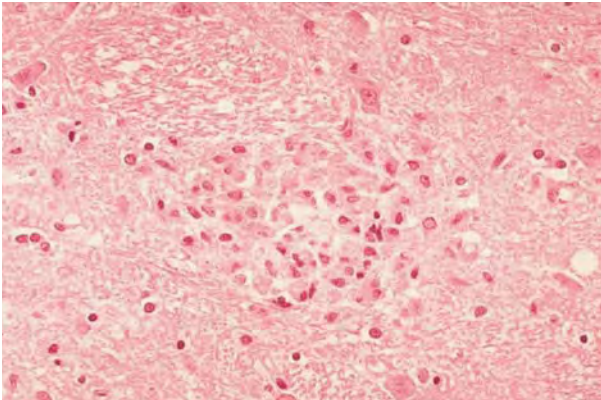


Рис. 20.47. Ураження клітин ЦНС під дією ВІЛ

переходу переважної більшості вірусу у латентний стан. Так, після інфікування на стадії гострого захворювання рівень вірусного навантаження може становити 10^6 копій РНК вірусу і більше в 1 мл крові. Причиною цього, а саме виникнення і розвитку латентної стадії ВІЛ-інфекції, може бути наступне: продовження активної репродукції вірусу неминуче призвело б до швидкої втрати хазяїна, а механізми передачі ВІЛ потребують тривалого перебування збудника в організмі для збільшення вірогідності потрапляння до іншого хазяїна, і тим самим – збереження вірусу як біологічного виду. З огляду на це, серед регулюючих генів ВІЛ перевагу отримують негативні регулятори транскрипції, що призводить до стримування інтенсивної репродукції збудника і переходу до існування в латентному стані. Тривалість такого стану для різних клітин-мішеней ВІЛ – різна. До речі, і перехід в активну репродукцію також у різних клітин здійснюється по-різному. Цей перехід не може бути синхронізований у часі, оскільки набір чутливих до ВІЛ клітин досить великий.

Незважаючи на те, що імунна система є головним об'єктом нападу з боку ВІЛ, вона сама також реагує на вірус та його антигени шляхом утворення специфічних антитіл та сенсibilізованих лімфоцитів-ефекторів. Після інфікування людини через 1,5–2 місяці, а у певної частини людей через 6, або 9, або 12 місяців, в організмі з'являються антитіла до різних білків вірусу. Спочатку визначаються антитіла до імуноглобулінів класу М (IgM), а потім класу G (IgG). У більшості випадків антитіла майже одночасно з'являються до серцевого антигену p24 (ВІЛ-1) або p26 (ВІЛ-2) та до поверхневих антигенів gp120, gp41 (ВІЛ-1) та

gp105, gp36 (ВІЛ-2). Динаміка гуморальної відповіді на ВІЛ залежить від багатьох чинників: інфікуючої дози вірусу, механізмів зараження, наявності кофакторів, що визначають тривалість латентного стану вірусу.

Важливим моментом у патогенезі ВІЛ-інфекції є висока концентрація вірусу в перші місяці від початку захворювання та на кінцевій термінальній стадії захворювання, коли рівень вірусного навантаження може становити 10^6 і більше копій РНК вірусу в 1 мл крові. Імунна система, незважаючи на супресивну дію ВІЛ, на перших стадіях ВІЛ-інфекції активно пригнічує його репродукцію, і тому вірусні антигени не вдається виявляти вже через 8 тижнів після інфікування і продовж місяців та років безсимптомного розвитку захворювання. Проте, оскільки ВІЛ повністю не підпадає під контроль нормальних імунних процесів, поступово накопчуються порушення діяльності імунної системи. В процесі ВІЛ-інфекції вірус уражує все нові й нові клітини імунної системи і поступово виснажує її. Довготривалий процес розвитку імунодефіциту сприяє активації і виникненню численних опортуністичних інфекцій та інвазій, злоякісних новоутворень, саме які і призводять до загибелі інфікованого ВІЛ організму.

ВІЛ-інфекція – це хвороба, що розвивається в результаті довготривалої персистенції вірусу імунодефіциту людини у лімфоцитах, макрофагах та клітинах нервової системи і характеризується повільнопрогресуючим ураженням імунної та нервової систем організму, що проявляється вторинними інфекціями, пухлинами, підгострим енцефалітом та іншими патологічними проявами. В основі імуносупресії – ураження Т4 лімфоцитів-хелперів, що веде за собою пригнічення всіх інших ланок імунного реагування (рис. 20.48).

Клініка. Сьогодні не існує такої класифікації ВІЛ-інфекції, яка б ідеально відповідала вимогам практики охорони здоров'я, відображала у повному обсязі динаміку та поліморфізм захворювання, передбачала б сучасну тактику специфічного лікування та ведення хворого на СНІД і при цьому була б простою та зручною. В різних країнах світу звертаються до тієї чи іншої класифікації, розробленої ВООЗ або Центром з контролю захворювань США (CDC). У Росії використовують клінічну класифікацію стадій ВІЛ-інфекції, розроблену академіком В. І. Покровським у 1989 році, радикально переглянуту у 1993 році і доповнену в 2001 році.

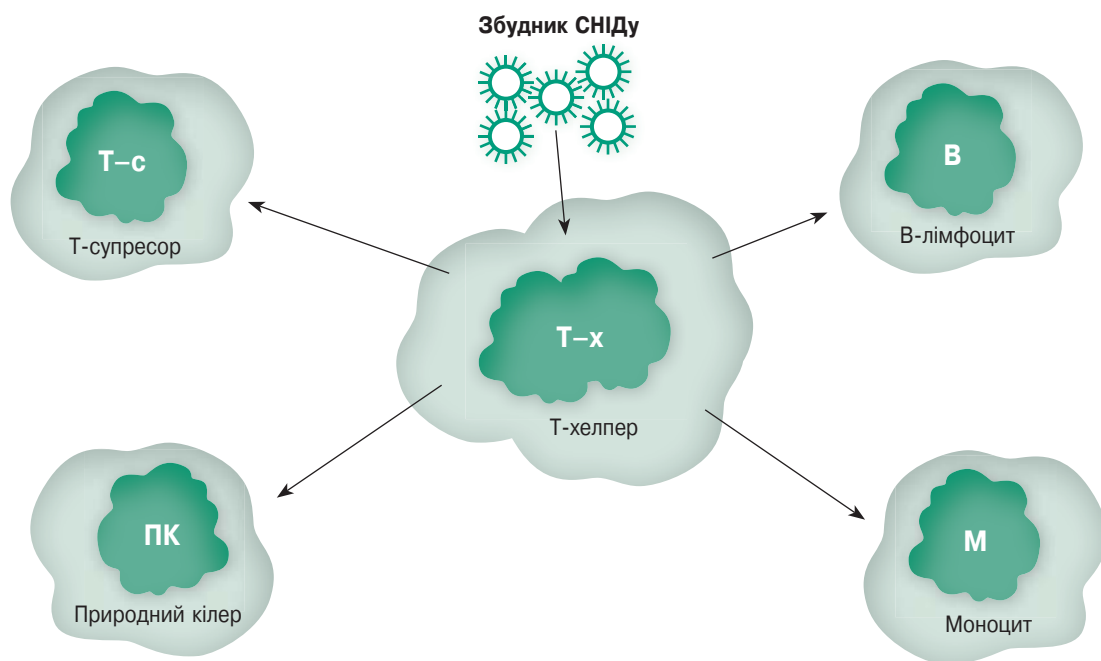


Рис. 20.48. Механізм імуносупресії при СНІДі

За кордоном та у деяких клініках країн СНД з 1993 р. широке впровадження знайшла класифі-

кація, розроблена CDC, яка була розрахована на дорослих та підлітків (табл. 20.12).

Таблиця 20.12. Класифікація стадій ВІЛ-інфекції та розширене визначення випадку СНІДу у дорослих та підлітків (CDC, 1993)

Кількість(%) CD4+ Т-лімфоцитів в мкл	Клінічна категорія А Безсимптомна гостра (первинна або ПГЛ)	Клінічна категорія В Маніфестна ні А ні С	Клінічна категорія С СНІД-індикаторні захворювання
1. Більше 500 (більше 29 %)	A1	B1	C1*
2. 200–499 (14–28 %)	A2	B2	C2*
3. Менше 200 (менше 14 %)-індикатор СНІДу	A3*	B3*	C3*

Примітка:* Категорії A3, B3, C1, C2, C3 є визначальними для випадку СНІДу і підлягають обліку в США як хворі на СНІД

Відповідно до наведеної вище класифікації, до клінічної категорії А входять безсимптомна ВІЛ-інфекція, гостра ВІЛ-інфекція та персистуюча генералізована лімфаденопатія (ПГЛ) за умови лабора-

торно підтвердженого діагнозу. Клінічна категорія В включає в себе всі ті клінічні варіанти перебігу ВІЛ-інфекції, що не входять до категорій А і С. Сюди відносяться орофарингеальний кандидоз,

рецидивуючий кандидозний вульвовагініт, цервікальна дисплазія, цервікальна карцинома, баціальний ангіоматоз, діарея та гарячка тривалістю більше одного місяця, “волосиста” лейкоплакія язика, герпетична інфекція, що зумовлена ВПГ1, 2, Herpes-zoster-інфекція (оперізуючий герпес), ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, запальні захворювання органів малого таза, периферійна нейропатія, лістеріоз тощо. До категорії С відносяться всі ті випадки, при яких виявляється хоча б одне СНІД-індикаторне захворювання, що увійшло до офіційного переліку СНІД-індикаторних захворювань.

Рекомендованою в Україні (наказ МОЗ України від 4.10.2006 р. за № 658) є клінічна класифікація стадій ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків ВООЗ (2006), яка включає в себе 4 стадії:

Клінічна стадія 1. Безсимптомний перебіг. Персистуюча генералізована лімфаденопатія.

Клінічна стадія 2. Помірна невмотивована втрата ваги тіла до 10 % від попередньої або розрахованої. Рецидивуючі бактеріальні інфекції верхніх дихальних шляхів. Оперізуючий лишай. Ангулярний хейліт. Рецидивуючий афтозний стоматит. Папульозний сверблячий дерматит. Себорейний дерматит. Грибкові ураження нігтів.

Клінічна стадія 3. Важка невмотивована втрата ваги тіла (понад 10 % від попередньої або розрахованої). Невмотивована хронічна діарея тривалістю понад 1 міс. Невмотивована персистуюча лихоманка тривалістю понад 1 міс. Кандидоз ротової порожнини. Волосиста лейкоплакія язика. Легеневий туберкульоз. Важкі бактеріальні інфекції. Гострий некротизуючий виразковий гінгівіт. Невмотивовані анемія, нейтропенія або хронічна тромбоцитопенія.

Клінічна стадія 4. Синдром виснаження – ВІЛ-кахексія (рис. 20.49).

Пневноцистна пневмонія. Рецидивуючі бактеріальні пневмонії. Хронічна інфекція, викликана вірусом простого герпесу, або вісцеральні ураження будь-якої локалізації. Кандидоз стравоходу. Позалегеневий туберкульоз. Саркома Капоші. Позалегеневий криптококоз (включаючи менінгіт). Дисемінований нетуберкульозний мікобактеріоз. Прогресуюча множинна лейкоенцефалопатія (ПМЛ). Криптоспоридіоз (із діареєю тривалістю понад 1 міс.). Хронічний ізоспороз. Дисеміновані мікози (кокцидіомікоз, гістоплазмоз). Рецидивуюча бактеріємія. Лімфома. Інвазивний рак шийки матки. Вісцеральний лейшманіоз. ВІЛ-асоційована нефропатія. ВІЛ-асоційована кардіоміопатія.



Рис. 20.49. ВІЛ-кахексія

Лікування. Основними принципами терапії хворих на ВІЛ-інфекцію є: своєчасний початок антиретровірусної терапії (АРТ), своєчасне лікування СНІД-індикаторних вторинних захворювань, створення оберігаючого психологічного режиму, формування психологічної прихильності до лікування, попередження або відстрочення розвитку уражень, що загрожують життю на стадії первинних проявів ВІЛ-інфекції, у періоди ремісії і на стадії вторинних захворювань.

АРТ є базисною етіотропною терапією, спрямованою на пригнічення репродукції ВІЛ. Десять препаратів представлені сьогодні на світовому фармацевтичному ринку для етіотропного лікування ВІЛ-інфекції /СНІДу. Всі вони можуть бути розподілені на шість груп із позиції їх інгібуючого впливу на ту чи іншу стадію життєвого циклу ВІЛ.

Найширшого застосування набули інгібітори зворотної транскриптази нуклеозидної природи (*Nucleoside Analog Reverse Transcriptase Inhibitors* – NARTIs); інгібітори зворотної транскриптази ненуклеозидної природи (*Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors* – NNRTIs); інгібітори ВІЛ-специфічної протеази та інгібітори злиття. Препарати АРТ здатні: зменшити рівень вірусу в крові (вірусне навантаження); відновити кількість Т-клітин і покращити функції імунної системи; знизити ризики передачі ВІЛ від матері до дитини; збільшити тривалість життя ВІЛ-інфікованих та підвищити його якість. Недотримання режиму АРТ підвищує ризик набуття ВІЛ стійкості до лікарських препаратів, ускладнює терапію, потребує частішої зміни схем лікування, та збільшує його вартість, призводить до подальшого прогресування хвороби. Стійкість до лікувальних препаратів формується, коли

концентрація препаратів у сироватці крові недостатньо висока, щоб припинити реплікацію вірусу, і коли у мутантних штамів ВІЛ з'являються переваги перед дикими, які не мають мутацій резистентності.

Вірусологічна діагностика. Сучасна діагностика ВІЛ-інфекції базується на методах індикації вірусу, його антигенів, генетичного матеріалу, інших компонентів вірусу та виявленні протівірусних антитіл.

В основі вірусологічних методів лежить культивування лімфоцитів, отриманих від хворого або вірусоносія, чи співкультивування їх зі стимульованими лімфоцитами від неінфікованих осіб або з чутливими лініями клітинних культур. Культури клітин періодично тестують на наявність ЗТ ВІЛ та / або вірусного антигену. Інколи вдається спостерігати утворення симпластів /синцитіїв у культурі клітин, інфікованих ВІЛ (рис. 20.50).

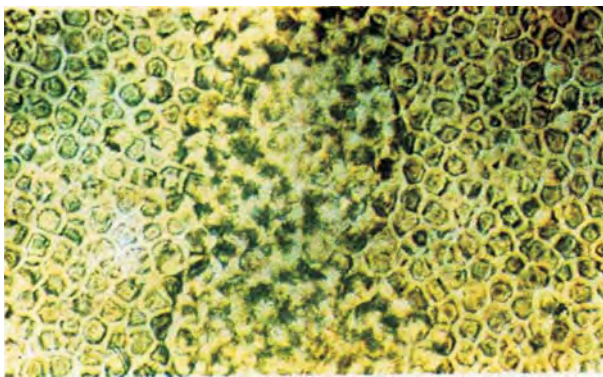


Рис. 20.50. Синцитії в культурі клітин, інфікованій ВІЛ

Проте виділити та ідентифікувати вірус вдається не завжди, що пов'язано як із транзитним характером вірусемії, так і з непостійністю екскреції ВІЛ. Вірусологічні методи потребують тривалого часу і спеціальних умов для ідентифікації, високої кваліфікації виконавців, спеціалізованих та добре обладнаних лабораторій; вони складні, проте малопродуктивні.

Методи ПЛР, гібридизації нуклеїнових кислот та інші молекулярно-біологічні методи дозволяють виявити провірусну ДНК ВІЛ в лімфоцитах при її наявності в 1 з 5000 клітин.

У загальному переліку лабораторних досліджень, які забезпечують виявлення ВІЛ-інфекції,

провідна роль належить методам серологічної діагностики, спрямованим на визначення антитіл до ВІЛ. За своїм призначенням вони розподіляються на скринінгові та підтверджуючі. Матеріалом для дослідження є сироватка або плазма крові. В якості основних методичних прийомів застосовують ІФА та імуноблотинг (ІБ). За своїми діагностичними характеристиками та інформативністю ІФА та ІБ мають найвищі показники. Відповідно до рекомендацій експертів ВООЗ, показники чутливості та специфічності діагностичних ІФА-тест-систем повинні задовольняти мінімальним вимогам – не менше 99 % і 95 %, відповідно. Діагностика ВІЛ-інфекції побудована на етапності та послідовності проведення ІФА: перша тест-система повинна мати найвищу чутливість (для максимального виключення хибнонегативних результатів аналізу), а наступні – більшу специфічність, ніж перша (для зменшення хибнопозитивних результатів досліджень).

“Золотим стандартом” підтвердження специфічності отриманого позитивного результату тестування на ВІЛ методом ІФА залишається ІБ. Критерії оцінки результатів досліджень, проведених методом ІБ (ВООЗ, CDC):

- позитивний результат – виявлення в сироватці антитіл до двох із наступних трьох груп вірусних білків – *env*, *gag* або *pol*;
- негативний результат – відсутність антитіл до вірусоспецифічних білків;
- невизначений результат – виявлення в сироватці антитіл тільки до білків з однієї групи – *gag* або *pol*.

У цілому, в різні стадії розвитку ВІЛ-інфекції вищеназвані методи мають неоднакову інформативність (рис. 20.51).

Профілактика. Первинна профілактика ВІЛ-інфекції може здійснюватися шляхом впливу на поведінку людини з метою зменшення шкоди або ризику зараження вірусом, а також шляхом розробки та впровадження засобів специфічної профілактики ВІЛ – вакцин проти ВІЛ /СНІДу.

Вторинна профілактика спрямована на виявлення ВІЛ-інфікованих, їх післятестове консультування, в тому числі з метою зміни способу життя та поведінки, консультування з питань планування сім'ї тощо.

Третинна профілактика спрямована на попередження розвитку клінічних ознак ВІЛ-інфекції, попередження розвитку опортуністичних інфекцій та інвазій, поліпшення якості життя, догляд, соціаль-

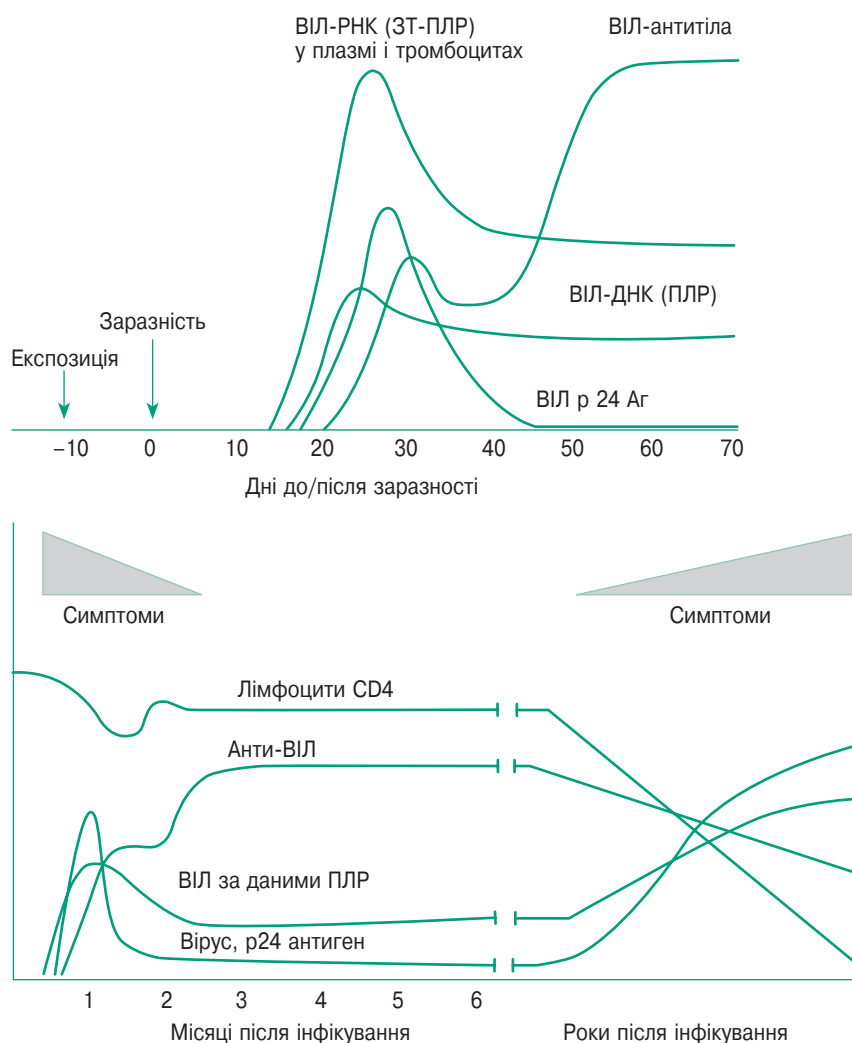


Рис. 20.51. Маркери ВІЛ-інфекції на різних стадіях захворювання

ну підтримку тощо. Прикладом такої профілактики може бути вакцинація проти опортуністичних збудників інфекцій, вакцинація проти грипу, консультування з питань раціонального харчування, догляд, лікування та підтримка людей при ВІЛ-інфекції.

Специфічна профілактика не розроблена.

20.12.2. ВІРУСИ Т-КЛІТИННИХ ЛЕЙКОЗІВ ЛЮДИНИ

Таксономія. Віруси Т-клітинних лейкозів (*Human T-lymphotropic virus*, HTLV) належать до родини Retroviridae, роду Deltaretrovirus. Нині відомі два віруси HTLV-1 та HTLV-2, які розрізняються за антигенними властивостями та викликають у люди-

ни тяжкі злоякісні захворювання: лімфолейкоз із шкірними проявами, лімфолейкоз дорослих з гіперкальціємією, лімфолейкоз із неврологічними проявами та волосатоклітинний лейкоз дорослих.

Структура. Віріон HTLV за морфологією, фізико-хімічними властивостями, особливостями репродукції мало чим відрізняється від інших представників родини Retroviridae, в тому числі від ВІЛ. Проте серед відмінностей важливо підкреслити, що геном має таку структуру: 5'-LTR-gag-pol-env-tat-LTR3'; ген *gag* кодує білок-попередник p55, що нарізається вірусспецифічною протеазою на структурні білки p19, p24 та p15. Продукти гена *env* – білок-попередник gp62/68, що нарізається на структурні білки gp46 та gp21. Трансрегулюючий ген *tat* (трансактиватор транскрипції) кодує *tat*-білок, який

у десятки разів прискорює експресію геному HTLV, активуючи його промотор та інші гени, в тому числі ген інтерлейкіну-2 у геномі клітини-господаря.

Патогенез та клінічні прояви. Віруси HTLV-1 та HTLV-2 об'єднує те, що вони є лімфотропними вірусами, у зв'язку з чим викликають ураження імунної системи. Із цього витікає, що характер захворювань, збудниками яких є HTLV, багато в чому нагадує ВІЛ-інфекцію (за механізмами передачі, поліморфістю клінічних проявів, важким перебігом та завершенням захворювання). Проте, якщо ВІЛ-інфекція добре вивчена (відомі структура, біологічні властивості, патогенез захворювання, розроблені методи діагностики та специфічної антиретровірусної терапії, ретельно вивчена епідеміологія ВІЛ-інфекції та проводиться пошук ефективних вакцин), то щодо HTLV-1 та HTLV-2 інформація значно обмежена.

Відомо, що захворювання, які викликаються HTLV-1 та HTLV-2, зареєстровані в країнах Північної

та Південної Америки (в тому числі у США), в Азії (у тому числі в Японії), в Європі (Великобританія, Голландія, Франція та інші), в Росії, країнах Африки. Т-клітинний лейкоз має такі ендемічні райони поширення, як зона Карибського моря, Центральна Африка, південно-східні острови Японії, на яких ураженість місцевого населення становить 1,5–5,0 %.

Інкубаційний період коливається від кількох місяців до років.

Епідеміологія. Шляхи передачі – парентеральний, трансфузійний, статевий, від матері до дитини (трансплацентарно, під час пологів, при годуванні молоком або молочивом матері).

Вірусологічна діагностика. Лабораторна діагностика спрямована на виявлення специфічних антитіл у сироватці або плазмі крові методом ІФА. Позитивний в ІФА результат підтверджують в ІБ.

Профілактика. Засобів специфічної терапії та профілактики не розроблено.

20.13.

РОДИНА CALICIVIRIDAE (КАЛІЦІВІРУСИ)

Таксономія. До родини Caliciviridae входять віруси 4 родів (Lagovirus, Norovirus, Sapovirus, Vesivirus) та некласифіковані віруси. Найбільше значення для людини має рід Norovirus, до якого відносяться віруси-збудники гострих гастроентеритів. Рід Norovirus (стара назва – агент Норфолка, норфолк-подібні віруси) включає в себе норовіруси людини (Альфатрон, Гавайї, Лордсдейл, Мехіко, Саутгемптон, Сноумаунтін), норовіруси BPX (BNV-bovine norovirus), гризунів (MNV-murine norovirus) та свиней (SNV-swine norovirus).

Відповідно до рішення 7-го Міжнародного Конгресу з таксономії вірусів від 1 січня 2002 р. вступила в силу нова класифікація, згідно з якою вірус гепатиту Е переведений з родини Caliciviridae до групи гепатит Е-подібних вірусів.

Структура. До родини Caliciviridae входять віруси зі специфічною морфологією: це РНК-вмісні віруси простої будови, капсид яких має ікосаедральну симетрію ($T = 3$) із 32 капсомерами у вигляді чашоподібних заглибин, звідки й походить назва родини (від лат. *calix* – чаша або кубок). На ЕМ-фотографіях віруси мають зіркоподібну форму або форму зубчатого коліщатка. Діаметр віріона стано-

вить 27–40 нм. Основним структурним компонентом капсиду є білок CP (*capsid protein*) або VP60. Із геномною РНК зв'язаний міnorний структурний білок MSP. Неструктурні білки каліцівірусів гомологічні неструктурним білкам у пікорнавірусів.

Геном вірусу – лінійна нефрагментована РНК плюс-типу. На 5'-кінці геномної РНК знаходиться білок VPg, на 3'-кінці представлено поліаденоїлована послідовність.

Стратегія вірусного геному та репродукція. Репродукція каліцівірусів відбувається у цитоплазмі. Геномна РНК служить матрицею для трансляції гігантського білка-попередника, який потім нарізується вірусною протеазою. Реплікація каліцівірусів здійснюється шляхом синтезу вірусною полімеразою спочатку комплементарної мінус-нитки РНК, а потім на її основі – нових віріонних РНК. Крім того, на матриці мінус-типу РНК синтезується субгеномна РНК, що має відкриту рамку зчитування для структурних білків (5'-CP-NSP-poly(a)-3'), яка ковалентно зв'язана з VPg на 5'-кінці та поліаденоїлована на 3'-кінці. Ця субгеномна РНК може включатись до складу віріонів із низькою плавучою щільністю і не виявляє інфекційної активності. Ви-

хід вірусу відбувається шляхом “вибуху” і супроводжується деструкцією (лізисом) клітини.

Епідеміологія. Патогенез та клінічні прояви. Каліцівіруси уражують широкий спектр хазяїв, починаючи від рептилій і завершуючи людиною. У людини каліцівіруси викликають гострі гастроентерити, діарею мандрівників тощо, уражуючи епітеліоцити тонкого кишечника. Механізм передачі – фекально-оральний та контактний. Чинниками передачі виступають питна вода, напої, харчові продукти (особливо салати, устриці, які часто подають під час банкетів, прийомів, у туристичних комплексах тощо). Інкубаційний період короткий і становить 1–2 дні. Норовіруси викликають захворювання, дуже схоже на харчове отруєння – з болями у животі, блюванням, діареєю. Частіше хворіють дорослі люди. У маленьких дітей захворювання може перебігати як гостра кишкова інфекція переважно у зимовий період (захворювання відоме під назвою “зимова блювотна хвороба”). Норовірусна

інфекція дуже поширена в Америці, у Європі, де на неї припадає до 85 % усіх випадків вірусних гастроентеритів. Є повідомлення про поширення норовірусів у всіх регіонах України.

Вірусологічна діагностика утруднена через відсутність методів виділення та культивування каліцівірусів. Індикацію норовірусів у клінічному матеріалі (фекалії та ректальні змиви) здійснюють в ІФА, простими /швидкими тестами на основі ІХА. Розроблена і часто застосовується ЗТ-ПЛР. У спеціалізованих лабораторіях застосовують ЕМ та ІЕМ.

Лікування. Етіотропна терапія не розроблена. Вдаються до патогенетичної та симптоматичної терапії.

Профілактика. Основними заходами при норовірусній інфекції є санітарно-гігієнічні, спрямовані на розрив фекально-орального механізму передачі, забезпечення водою гарантованої якості, якісними продуктами харчування, безпечними в епідемічному відношенні. Специфічна профілактика не розроблена.

20.14.

РОДИНА ASTROVIRIDAE (АСТРОВІРУСИ)

Таксономія. Родина астровірусів включає в себе два роди: Avastrovirus (від лат. *avis* – птах) та Mamastrovirus (від лат. *mamma* – молочна залоза). Рід Avastrovirus формують збудники, що викликають захворювання серед качок, индиків, курей. До роду Mamastrovirus входять віруси, що циркулюють серед людей, оленів, ВРХ, собак, котів та деяких інших тварин.

Структура. Віруси вперше були виявлені при діареї у дітей в 1975 р. Свою назву вони отримали з огляду на характерну зіркоподібну структуру віріона (від грец. *astron* – зірка). Віріон сферичної форми, розмірами 28–30 нм, при культивуванні в культурі клітин – до 40 нм. Нуклеокапсид має ікосаедральну симетрію і складається з трьох капсидних білків. Геном – однопітчаста лінійна нефрагментована РНК плюс-типу, на 3'кінці представлено поліаденоїловану послідовність, структура на 5'кінці не визначена.

Культивування. Астровіруси культивуються у первинно-трипсинізованих та перещеплюваних культурах клітин людини або мавпи в присутності трипсину без розвитку характерної ЦПД.

Репродукція. Репродукція відбувається у цитоплазмі чутливої клітини. Механізм проникнення вірусів – рецепторний ендоцитоз. Геномна РНК

астровірусів (РНК+) має інфекційні властивості. Після проникнення в клітину геномна РНК служить матрицею для трансляції двох неструктурних білків р1А та р1В. Вірусна РНК-залежна РНК-полімераза є продуктом протеолітичного нарізання р1В. Реплікація геному астровірусів здійснюється через синтез РНК мінус-типу (РНК–), яка стає матрицею для дочірніх геномних РНК. Трансляція білків здійснюється через утворення білка-попередника VP90, який надалі протеолітично нарізається до VP70 і включається до складу віріона. Встановлено, що в процесі дозрівання і складання віріона білок VP70 знову зазнає протеолітичного нарізання з формуванням білків VP34, VP27, VP25. Вихід вірусу відбувається одночасно шляхом “вибуху” і супроводжується деструкцією (лізисом) клітини.

Епідеміологія, патогенез та клінічні прояви. Астровіруси мають чималий спектр хазяїв: мамастровіруси циркулюють у популяціях людей, ВРХ, оленів, свиней, собак, котів. Механізм передачі – фекально-оральний та контактний. Чинниками передачі виступають питна вода, напої, харчові продукти. Хворіють переважно діти та підлітки. Інкубаційний період 1–1,5 діб. Захворювання триває 3–4 доби.

Вірусологічна діагностика. Для виділення вірусу від хворого найчастіше використовують лінію клітин карциноми товстої кишки людини. Індикацію вірусу в культурі клітин здійснюють МФА. Індикацію астровірусів у клінічному матеріалі (фекалії та ректальні змиви) здійснюють в ІФА, простими/швидкими тестами на основі ІХА. Розроблена і часто застосовується ЗТ-ПЛР. У спеціалізованих лабораторіях застосовують ЕМ та ІЕМ. На ЕМ-фотографіях має вигляд зірки з 5-ма або 6-ма променями.

Лікування. Етіотропна терапія не розроблена. Вдаються до патогенетичної та симптоматичної терапії.

Профілактика. Основними заходами при астровірусній інфекції є санітарно-гігієнічні, спрямовані на розрив фекально-орального механізму передачі, забезпечення водою гарантованої якості, якісними продуктами харчування, безпечними в епідемічному відношенні.

Специфічна профілактика не розроблена.

ДНК-ВМІСНІ ВІРУСИ

20.15.

РОДИНА PARVOVIRIDAE
(ПАРВОВІРУСИ)

Таксономія. До родини парвовірусів віднесені дрібні ДНК-вмісні віруси, що досить поширені у біосфері та уражують ссавців, птахів і комах. Їх розміри такі малі, що це відображено у назві родини (від лат. *parvum* – маленький). У 1973 р. МКТВ виділив парвовіруси у самостійну родину Parvoviridae. До родини увійшли дві підродини: Parvovirinae та Densovirinae. До підродини Parvovirinae увійшли 5 родів: Parvovirus, Dependovirus, Erythrovirus, Amdovirus, Bocavirus. До підродини Densovirinae увійшли 4 роди парвовірусів, здатних уражувати комах. Денсовіруси для людини не патогенні.

Для парвовірусів дуже характерним є вузький спектр патогенності. До патогенних для людини слід віднести збудника інфекційної еритеми парвовірус В19, що належить до роду Erythrovirus, та бокавірус людини, що віднесений до роду Bocavirus (*Human bocavirus* – HboV), який уперше було виділено у Швеції T. Allander et al. у 2005 р. від дітей з проявами ОРВІ.

Структура. Парвовіруси є простими ДНК-вмісними вірусами, що мають розміри 18–26 нм (рис. 20.52). Суперкапсидної оболонки не мають. Капсид кубічного типу симетрії складається з 60 капсомерів. Капсид парвовірусів підродини Parvovirinae містить 2 (В19), 3 або 4 структурних білки (VP1–VP4), а у вірусів підродини Densovirinae – 5 типів структурних протеїнів. Парвовіруси мають також 1 (В19), 2, 3 або 4 неструктурних білки (NS1–NS4), що не входять



Рис. 20.52. Електронограма парвовірусів. Негативне контрастування

до складу капсиду, проте забезпечують його утворення. Ліпідів та вуглеводів у складі віріона немає.

Стратегія вірусного геному та репродукція. Всі парвовіруси мають унікальний геном, представлений одонитковою лінійною молекулою ДНК, що виявляє інфекційні властивості. На обох кінцях ДНК наявні інвертовані послідовності. У багатьох представників родини парвовірусів геномна ДНК

має негативну полярність, у частини геном представлений ДНК позитивної полярності. Є парвовіруси, в яких у рівних пропорціях зустрічаються віріони, що мають геном з молекулою ДНК-плюс, та віріони, що мають геном з ДНК негативної полярності. Позитивна і негативна нитки ДНК у парвовірусів комплементарні одна одній і в умовах *in vitro* можуть утворювати повнорозмірну двониткову ДНК.

Геном більшості парвовірусів має дві відкриті рамки зчитування: *rep* – кодує неструктурні білки (NS1-NS4), *cap* – кодує капсидні структурні білки (VP1-VP5).

Парвовіруси виявляють тропність до клітин, що швидко діляться. Це можуть бути клітини кісткового мозку, селезінки, кишечника, тканини ембріонів, що знаходяться в S-фазі клітинного циклу, тобто у фазі синтезу ДНК, коли в них присутні ДНК-полімерази, вкрай необхідні для реплікації парвовірусу.

Репродукція вірусу здійснюється наступним чином: адсорбція та прикріплення парвовірусу до рецепторів чутливої клітини, проникнення шляхом рецепторного ендцитозу і роздягання в ядрі клітини. Для реплікації парвовіруси використовують ДНК-синтезуючий апарат клітини-хазяїна. Реплікація відбувається у ядрі практично у такий же спосіб, як і в аденовірусів. Транскрипція вірусної ДНК здійснюється клітинними ферментами і за участі клітинної РНК-полімерази. Структурні вірусні білки синтезуються у цитоплазмі, потім транспортуються в ядро, де й відбувається збирання віріонів. Збирання віріонів парвовірусів відбувається під контролем неструктурного протеїну NS1. Вихід вірусів із клітини відбувається шляхом лізису (рис. 20.53).

Резистентність. Парвовіруси стійкі до дії фізико-хімічних чинників та органічних розчинників. Вони здатні довго, протягом багатьох місяців, зберігатись у навколишньому середовищі. Стійкі до дії органічних розчинників, до зміни рН середовища, до дії фізичних методів інактивації. Зберігають свою інфекційну активність після прогрівання при температурі 56 °С упродовж 1 год., витримують підкислення до рН 3,0 та дію формаліну у концентрації 0,1 %. Інактивуються при кип'ятінні практично негайно. Чутливі до дії багатьох відомих та часто уживаних дезінфектантів, у тому числі гіпохлориду, глютаральдегіду, β -пропіолактону, формальдегіду тощо.

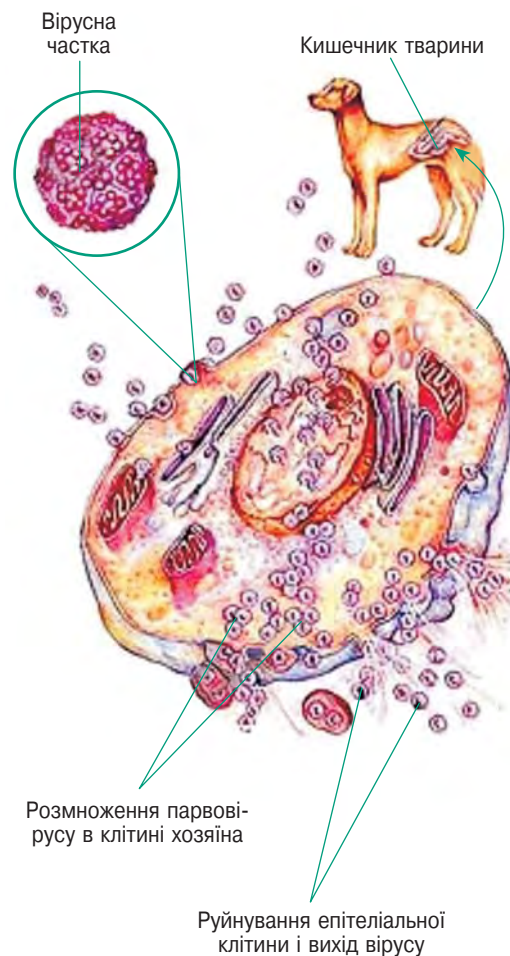


Рис. 20.53. Схема репродукції парвовірусів

20.15.1. ПАРВОВІРУС ЛЮДИНИ В19

Парвовірус, патогенний для людини, вперше був описаний Y. Cossart у 1974 р. в Лондоні під назвою "сироватковий парвовірусоподібний агент В19", зважаючи на порядковий номер на панелі "В" зразка сироватки крові здорового донора, з якого він був ізолюваний. У 1995 р. вірус був класифікований як еритровірус (вірус, що репродукується в клітинах-попередниках еритроцитів), а потім перейменований у вірус В19.

Таксономія. Вірус В19 належить до родини Parvoviridae, підродини Parvovirinae, роду Erythrovirus.

Структура. Вірус В19 має такі ж особливості будови, що й всі інші представники родини. Важливо підкреслити, що капсид В19 складається з

60 симетрично розташованих капсомерів, представлених 2 структурними білками, що позначаються як VP1 (М.м. 83 кДа) і VP2 (М.м. 58 кДа). Капсидний білок VP2 утворює майже дві третини капсиду, це мажорний білок, і на нього припадає 96 % маси капсиду. Відповідно, на білок VP1 припадає 4 % маси вірусу, що характеризує його як мінорний білок капсиду. Білок VP1 забезпечує зв'язування з антитілами, розпізнається Т- і В-лімфоцитами, є індуктором віруснейтралізуючих антитіл. Білок VP2 забезпечує збирання та вихід віріонів із клітини при репродукції вірусу, ініціює розвиток інфекції в клітині-хазяїні. В19 містить один фосфорильований неструктурний білок NS1 (77 кДа), що відіграє значну роль у реплікації вірусного геному.

Вірус В19 відрізняється від інших парвовірусів за антигенними властивостями та клітинним тропізмом. У сучасному світі циркулює три основних генотипи В19. Генотип 1 частіше виявляється у дітей, а генотипи 2 і 3 – у дорослих осіб, у донорів плазми, а також у пацієнтів з імунodefіцитом. Вважають, що діти, інфіковані першим генотипом В19, надалі у дорослому віці на тлі зниженого імунітету можуть бути реінфіковані 2 і 3 генотипами, проте медичне значення та місце генотипів 2 і 3 у патології людини ще недостатньо вивчені.

Стратегія вірусного геному та репродукція.

Всі парвовіруси мають унікальний геном, представлений одонитковою лінійною молекулою ДНК, що виявляє інфекційні властивості.

У вірусу В19 у рівних пропорціях зустрічаються віріони, що мають геном з молекулою ДНК-плюс, та віріони, що мають геном з ДНК негативної полярності.

Еритровірус В19 виявляє тропність до клітин-попередників еритроцитів у кістковому мозку та селезінці. Проте чутливими до вірусу В19 можуть бути й ендотеліальні клітини, клітини міокарда, печінки, легенів, нирок плаценти та деякі інші, що здатні експресувати на свою поверхню рецептори, які обумовлюють прикріплення та проникнення вірусу у чутливу клітину. Встановлено, що рецептором для В19 виступає Р-антиген, а ко-рецептором – $\alpha 5 \beta 1$ -інтегрин. Вірус В19 проникає у клітини за механізмом рецепторного ендоцитозу. Наступні етапи репродукції вірусу відбуваються за схемою, загальною для всіх парвовірусів.

Патогенез та клінічні прояви. Вірус В19 проникає в організм через слизові оболонки верхніх дихальних шляхів. Клітинами-мішенями для ві-

русу виступають переважно клітини-попередники еритроцитів, що експресують на своїй поверхні Р-антиген. Особи, у яких такий антиген відсутній, не хворіють на інфекційну еритему. У клітинах-попередниках еритроцитів вірус активно репродукується, викликаючи їх склеювання (аглютинацію) та лізис. Репродукція вірусу в клітинах печінки, міокарді, клітинах плаценти призводить до формування патологічних вогнищ у цих органах і трансплацентарну інфекцію плода. Саме зважаючи на ембріопатичну дію В19, здатність викликати у плода апластичну анемію з тяжким перебігом, водянку плода, серцеву недостатність та мертворождення, дозволило віднести В19 до збудників групи TORCH-інфекцій.

Клінічно захворювання, викликані В19, проявляються як інфекційна еритема з ураженням суглобів або як хронічна гемолітична анемія. У дітей із серпоподібноклітинною анемією та деякими іншими гематологічними захворюваннями, вірус В19 викликає апластичний криз.

Парвовірус В19 найчастіше викликає у людини інфекційне захворювання, відоме під назвою “інфекційна еритема” або “п'ята хвороба” (свого часу хвороба була описана наступною після кору, скарлатини, краснухи та хвороби Філатова – класичних екзантематозних захворювань людини у дитячому віці). Інфекційна еритема – це захворювання переважно дитячого віку, що має легкий перебіг та самостійно завершується повним одужанням. Інкубаційний період складає 4–17 діб. У 20 % пацієнтів інфекція клінічно проявляється у вигляді гарячки або має безсимптомний перебіг. Залежно від віку хворого, інфекційна еритема характеризується різноманітними симптомами, від еритематозної висипки на обличчі (яскрава червона висипка на обох щічках) та гарячки (у дітей віком від 2 до 15 років) до артритів і лімфаденопатії. Артралгії та артрити у дітей зустрічаються рідко, проте у дорослих – майже у 80 % випадків.

Імунітет. Імунітет вивчено недостатньо, але в крові виявляються віруснейтралізуючі антитіла.

Вірусологічна діагностика. Діагностика парвовірусних інфекцій складна. Лабораторних моделей на тваринах немає. Застосовують вірусологічний метод виділення вірусу В19 у первинно-трипсинованих культурах клітин людини та мавп (культури клітин кісткового мозку, печінки ембріона), у спеціальних перещеплюваних культурах мегакаріобластних клітин людини – MB-02, UT-7/Еро-S, або в лініях клітин еритроїдної лейкемії людини JK-1,

Ki812Er6. Для інфікування культури клітин використовують ще не повністю сформовані моношари на стадії логарифмічного росту культури. Для ініціації реплікації вірусу у будь-якій клітинній системі додають еритропоетин. В інфікованій культурі клітин вірус формує типові внутрішньоядерні включення. Ідентифікацію виділеного вірусу здійснюють у РІФ, РН.

Серологічна діагностика проводиться у парних сироватках крові в РЗК та РН. Розроблені тест-системи для ІФА, які дозволяють виявити специфічні антитіла класів IgM та IgG.

Розроблені та широко застосовуються молекулярно-генетичні методи – ПЛР, молекулярна гібридизація ДНК (дот-, слот-блотинг). Матеріалом для дослідження слугують сироватка крові, лейкоцити крові, амніотична рідина, носоглоткові змиви, цільна кров плода тощо.

Лікування. Специфічної етіотропної терапії не розроблено. Застосовують симптоматичну терапію. Хворим з імунodefіцитом, хронічною парвовірусною інфекцією, вагітним з водяною плоду призначають внутрішньовенно специфічний гамма-глобулін.

Профілактика. Специфічна профілактика не розроблена.

20.15.2. ПАРВОВІРУС ЛЮДИНИ HBoV

Бокавірус людини (*Human bocavirus* – HboV) нещодавно (2005 р.) був виявлений у Швеції, завдячуючи методу ПЛР. У 2006 р. HBoV був виявлений у дітей Канади з клінічними проявами ГРВІ. Повідомлення про індикацію бокавірусу людини у хворих на ГРВІ постійно надходять із Франції, Японії, Австралії.

Таксономія. Бокавірус людини належить до родини Parvoviridae, підродини Parvovirinae, роду Bocavirus.

Структура. Бокавірус людини має такі ж особливості будови, що і всі інші представники родини парвовірусів.

Стратегія вірусного геному та репродукція. Геном HBoV представлений одонитковою лінійною молекулою ДНК. У бокавірусів молекула ДНК з позитивною або негативною полярністю включається до складу віріона з різною частотою, відповідно і співвідношення віріонів з ДНК-плюс та ДНК-

мінус – різне. Геном HBoV (5217 н.о.) містить три відкриті рамки зчитування, що кодують неструктурний білок NS1, протеїн NP-1 (функція якого ще недостатньо вивчена) та структурні капсидні білки VP1 і VP2.

Патогенез та клінічні прояви. Бокавірус HBoV є другим патогенним для людини вірусом із родини парвовірусів. Відомо два циркулюючих генотипи HBoV: ST1 та ST2. Вірус поширений у Швеції, Австралії, Франції, Японії, США. Частота бокавірусної інфекції реєструється на рівні 3,0–5,6 % у період з жовтня по травень у країнах з помірним кліматом, пік захворюваності припадає на березень, квітень і травень. Хворіють на бокавірусну інфекцію люди різного віку, проте діти віком до 3 років найчастіше (63 %). Хлопчики хворіють частіше (64 %), ніж дівчатка. У дітей HBoV викликає захворювання верхніх та нижніх дихальних шляхів (пневмонії, бронхіоліти).

Основними клінічними проявами інфекції є кашель (78 %), гарячка (67 %), біль у горлі (44 %), головний біль (22 %), нудота (17 %), міалгія (11 %).

Лікування. Специфічної етіотропної терапії не розроблено. Застосовують симптоматичну терапію.

Профілактика. Специфічна профілактика не розроблена.

20.15.3. АДЕНОАСОЦІЙОВАНІ ДЕПЕНДОВІРУСИ

Аденоасоційовані віруси (AAB) – віруси-сателіти, які не здатні розмножуватись самостійно, без вірусу-помічника (аденовірусів). Це є прикладом вірусного суперпаразитизму.

Належать до роду Densovirus родини Parvoviridae. Відомо 8 серотипів AAB людини, а також AAB мавп, собак, ВРХ, коней, овець, птахів. Передаються від людини до людини подібно аденовірусам: повітряно-краплинним, повітряно-пиловим, фекально-оральним і контактним шляхами. Без клінічних ознак захворювання широко представлені у популяції людей: до 90 % дорослих являються серопозитивними.

Вивчається питання про вплив AAB на перебіг аденовірусної інфекції, на фертильну функцію чоловіків (знайдені у сім'яній рідині).

Використовуються як вектори при створенні сучасних живих генноінженерних вакцин.

Аденовірусна інфекція – досить розповсюджене захворювання серед населення різних вікових груп, особливо серед дітей до 2-х років. Уперше аденовіруси людини були виділені в 1953 У. Роу і співавторами із тканин мигдаликів та аденоїдів здорових дітей. У 1975 р. було сформовано самостійну родину *Adenoviridae*, до якої увійшли всі аденовіруси ссавців і птахів. Нині родина аденовірусів має 4 роди: *Mastadenovirus*, *Atadenovirus*, *Siadenovirus* та *Aviadenovirus*. Медичне значення має тільки рід *Mastadenovirus*.

Таксономія. Аденовіруси людини належать до родини *Adenoviridae*, роду *Mastadenovirus*. Нині відомо 49 серотипів аденовірусів людини, 39 з них спричиняють гострі респіраторні захворювання. Вони проявляються ринітом, фарингітом, трахеїтом, шийним лімфаденітом, тонзилітом, гіпертрофією піднебінних мигдаликів, кон'юнктивітом, кератокон'юнктивітом тощо. У дітей дошкільного віку аденовірусні інфекції часто зумовлюють бронхіт, пневмонію, навіть серозний менінгіт. Встановлено, що найбільше значення у патології людини мають аденовіруси 3, 4, 7, 8, 14 і 21 серотипів. Віруси 40 і 41 серотипів – спричиняють розвиток діарейних захворювань.

Структура. Аденовіруси людини є простими ДНК-вмісними вірусами (рис. 20.54).

До складу аденовірусів входить одна молекула ДНК і більше десяти структурних білків, які позна-

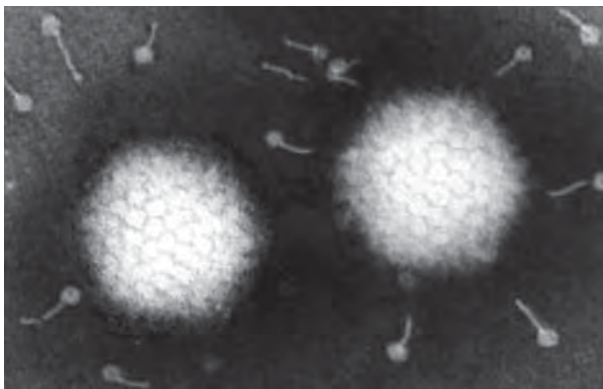


Рис. 20.54. Електронограма аденовірусу

чаються римськими цифрами (II–XII). Діаметр віріона – 70–90 нм, форма – сферична. Капсид має кубічний тип симетрії і складається з 252 капсомерів (8–10 нм), з яких 240 розташовані на гранях і названі “гексонами”, бо кожен із них межує з шістьма сусідніми, а 12 розташовані на вершинах і названі пентонами, бо кожен з них межує із п'ятьма невершинними капсомерами (гексонами). Від пентонів відходять паличкоподібні відростки (фібрили) з потовщенням на кінці (рис. 20.55).

До складу гексонів входять три однакові білкові молекули з м.м. 120 кДа (білок II). Кожний пентон складається із 5-ти білкових молекул з м.м. 85 кДа (білок III). Кожний відросток (фібрила) складається з 3-х однакових глікозилованих поліпептидів (білків IV) з м.м. 62 кДа, які нековалентно зв'язані з пентоном. Якщо гексони, пентони і відростки формують поверхневу частину віріона, то інші структурні білки беруть участь у стабілізації віріона та зв'язуванні з ДНК. На цей час визначена повна нуклеотидна послідовність ДНК аденовірусу людини типу 2 і частково – інших аденовірусів, відома послідовність амінокислот деяких білків, зокрема поверхневих, таких як гексон і відросток, що беруть участь в адсорбції вірусу.

Відростки легко відриваються від віріона і можуть перебувати у вільному стані.

Серологічна класифікація аденовірусів ґрунтується на імунологічній специфічності антитіл, що синтезуються проти антигенних детермінант гексона, пентона і фібрил. До складу гексонів входять антигени, спільні для всіх аденовірусів (А-антигени), антигени пентонів переважно є типоспецифічними (В-антигени). Типоспецифічним є антиген паличкоподібного відростка (С-антиген). Нуклеокапсид містить комплекс зв'язуючий антиген, спільний для різних типів вірусів цієї родини.

Білки пентона мають гемаглютинуючі властивості щодо еритроцитів мавп або білих щурів. За гемаглютинуючими властивостями аденовіруси поділені на 4 групи.

Геном аденовірусів представлений двонитковою лінійною молекулою ДНК. У складі нуклеокапсиду ДНК зв'язана з внутрішніми білками, утворюючи щільну серцевину. На основі гомологічності їх ДНК-геномів аденовіруси ділять на 7 підгруп.

Стратегія вірусного геному та репродукція.

Адсорбція вірусу на клітині відбувається за рахунок взаємодії відростків з рецепторами клітини, серед яких особливе значення має CAR (*constitutive androstane receptor*). Після адсорбції вірус проникає в клітину шляхом рецепторного ендоцитозу. Роздягання вірусу починається в цитоплазмі і закінчується у ядрі, де геномна ДНК звільняється від білків. Транскрипція вірусної ДНК здійснюється клітинною РНК-полімеразою II. Спочатку синтезуються іРНК для ранніх білків. Ці білки беруть участь у процесах реплікації геному. Транскрипція пізніх іРНК, що кодують синтез структурних вірусних білків, здійснюється у зворотному напрямку. Реплікація геному (синтез вірусних ДНК) відбувається за участю клітинних та вірусіндукованих ферментів. Фрагменти вірусної ДНК можуть інтегрувати з ДНК клітини. Структурні вірусні білки синтезуються у цитоплазмі, потім транспортуються в ядро, де й відбувається збирання віріонів.

Повний цикл репродукції триває 14–24 год. Під час репродукції аденовірусів у заражених клітинах утворюються внутрішньоядерні включення – місце синтезу ДНК, накопичення вірусних білків і утворення віріонів. Особливість репродукції аденовірусів також і в тому, що вірусні білки та ДНК синтезуються в клітинах з великим надлишком – до складу віріонів включається лише 20 % синтезованої ДНК і 6–10 % білка.

Культивування. Аденовіруси (крім серотипів 38–41) добре культивуються у первинно-трипсинованих та перещеплюваних культурах клітин.

Для виділення аденовірусів використовують, як правило, перещеплювані культури HeLa, HEp-2, KB, L-41, VERO. У цих клітинах ЦПД аденовірусів має характерний вигляд – “виноградне гроно”, яке формують округлі клітини на частково зруйнованому моношарі (рис. 20.56). Культивування аденовірусів 40 та 41 типів можливе у клітинах ембріона людини, трансформованих аденовірусами 1, 2, 5 або 6 типів.

Резистентність. Аденовіруси стійкі до дії фізико-хімічних чинників та органічних розчинників. Вони здатні довго, протягом багатьох місяців, зберігатись у навколишньому середовищі: в умовах кімнатної температури –10–14 діб, у питній воді – від 80 до 110 діб. Найбільшу стабільність вони проявляють в ізотонічних розчинах при рН 6,0–9,0. Добре зберігаються при ліофілізації та в замороженому стані. Інактивуються при температурі 56 °С упродовж 10–30 хв. Чутливі до дії хлорвмісних сполук, лізолу, формаліну.

Епідеміологія. Сприйнятливість до аденовірусів висока. Майже все доросле населення має антитіла до аденовірусів. Джерелом збудника є хворі з гострою або латентною інфекцією. Механізм передачі – краплинний і контактний. Аденовіруси 40 та 41 типів мають фекально-оральний механізм передачі. Сезонність – осінньо-зимова, хоча випадки захворювань трапляються і у весняно-літні місяці. Для аденовірусної інфекції характерні сімейні вогнища, спалахи в дитячих колективах, у закритих колективах серед дорослих, в очних клініках, внутрішньолікарняні спалахи серед новонароджених,

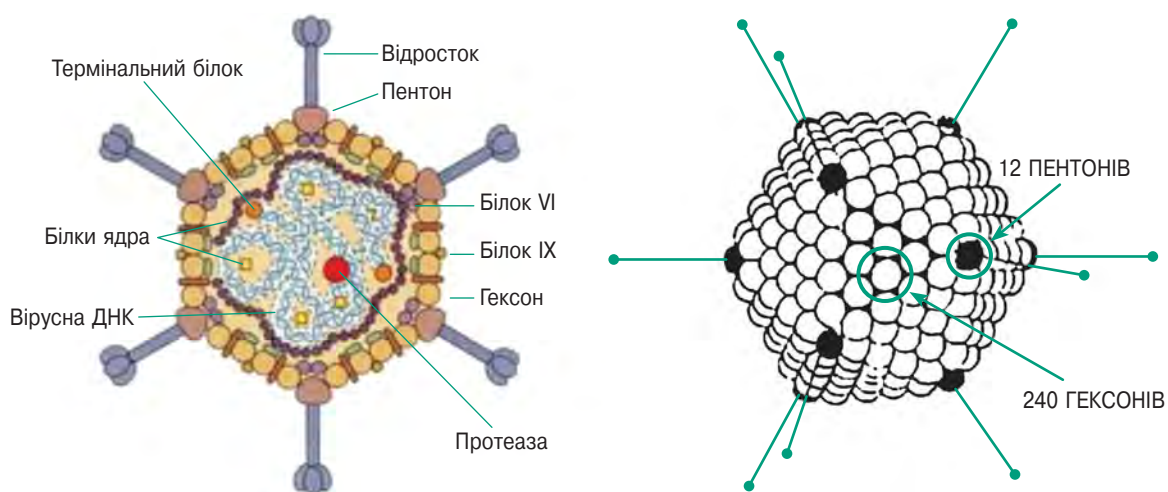


Рис. 20.55. Схема будови аденовірусу

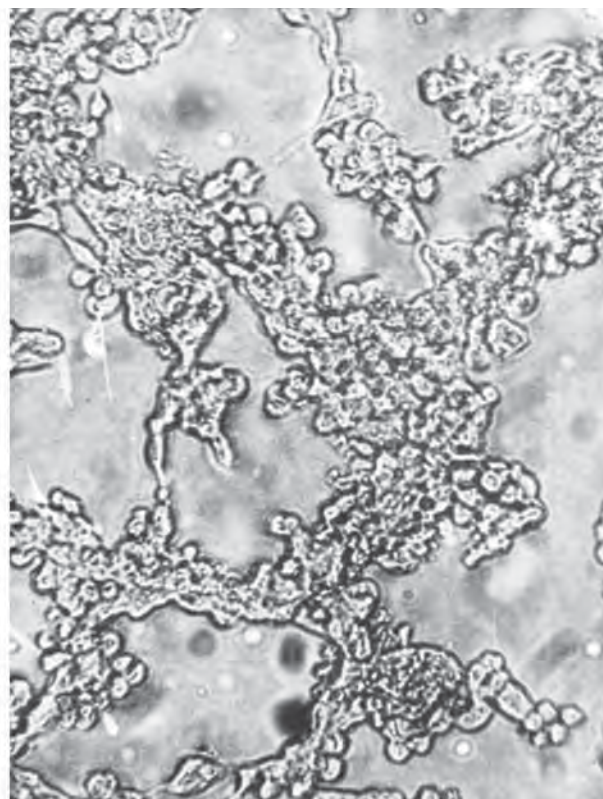
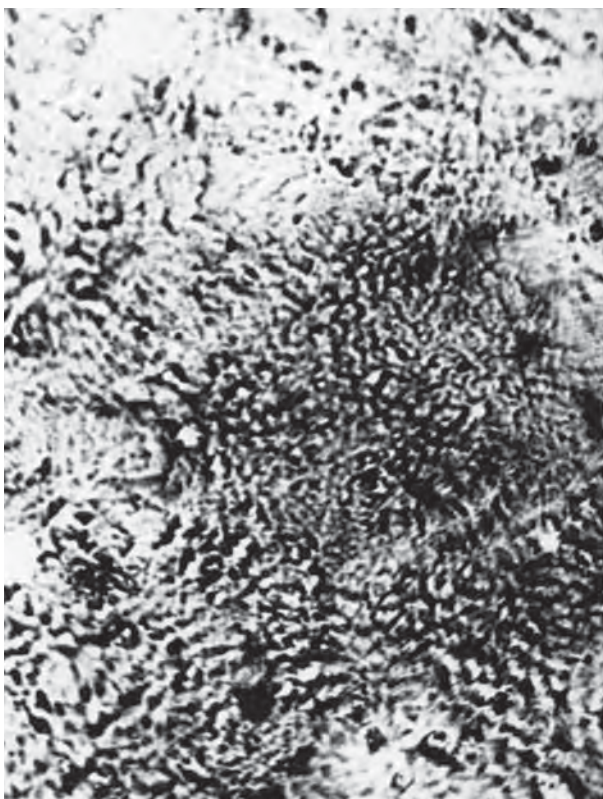


Рис. 20.56. ЦПД аденовірусів. Ліворуч – інтактна культура HeLa, праворуч – ЦПД за типом гронуутворення

які інфікуються від матерів або медичного персоналу з легкою або безсимптомною формою захворювання. Генералізована інфекція з важким клінічним перебігом часто завершується летально. Така форма захворювання спостерігається у хворих, які отримують імунодепресанти, у осіб після пересадки органів і тканин, у онкологічних хворих, у хворих на ВІЛ-інфекцію та при інших імунодефіцитних станах, а також можлива серед популяції людей дуже молодого і, навпаки, похилого та старечого віку.

Патогенез та клінічні прояви. Аденовірусам притаманна епітеліотропність. Вірус взаємодіє і репродукується в епітеліальних клітинах верхніх та нижніх дихальних шляхів, кишечнику, кон'юнктиви, у лімфоїдній тканині.

Аденовіруси викликають у людини різноманітні патологічні процеси, переважно з доброякісним перебігом захворювання. Аденовіруси серотипів 1, 2, 3, 5, 6, 7, 21 виділяються при захворюваннях нижніх дихальних шляхів і пневмоніях. Найважчий перебіг пневмоній зумовлюють 1, 2 і 5 серотипи у маленьких дітей та серед новобранців в армії. При

фарингокон'юнктивітах виділяються аденовіруси серотипів 1, 2, 3, 4, 6, 7, 14. При ГРВІ – 3, 4, 7 серотипи аденовірусів. Майже 12 серотипів зумовлюють хронічні захворювання ШКТ. Аденовіруси 11 та 12 серотипів викликають геморагічні цистити, 37 серотип – цервіцити та уретрити. Менінгоенцефаліти і дисеміновані процеси пов'язані із серотипами 2, 6, 5, 7, 12, 32, 34, 35, 39. При цьому важливо підкреслити, що абсолютної відповідності між серотипом вірусу та характером патологічного процесу не встановлено.

Деякі аденовіруси мають онкогенні властивості і здатні викликати трансформацію клітин у культурах та в організмі новонароджених щурів і хом'яків. Проте онкогенна дія аденовірусів щодо людини не доведена.

Аденовіруси можуть формувати персистентну інфекцію (серотипи 1, 2, 5, 6).

Інкубаційний період при захворюваннях, зумовлених аденовірусами, у середньому триває 5–6 діб, при фарингокон'юнктивітах – 2–3 доби. При деяких формах аденовірусної інфекції інкубаційний

період може складати і 22 доби. Основними клінічними формами аденовірусної інфекції вважають ринофаринготонзиліт, фарингокон'юнктивіт, вірусну пневмонію, епідемічний кератокон'юнктивіт. Серед особливостей перебігу аденовірусної інфекції розрізняють послідовну появу клінічних симптомів у процесі захворювання, тривалий перебіг і частий розвиток ускладнень.

Імунітет. Після перенесеного захворювання імунітет нетривалий і типоспецифічний. Несприятливість формується гуморальними антитілами та клітинною резистентністю.

Вірусологічна діагностика ґрунтується на класичному вірусологічному методі виділення вірусу в культурі клітин з подальшою його ідентифікацією в РН, РГГА з еритроцитами мавп і білих щурів.

Експрес-діагностика здійснюється в ІФА та простими /швидкими тестами на антиген, в РІФ у прямому та непрямому варіантах з метою виявлення антигену. В останньому випадку діагностичним вважають виявлення специфічної внутрішньоядерної флуоресценції у 5–7 клітинах циліндричного епітелію.

Аденовіруси 40 і 41 типів виявляють в РНГА з аденовірусним еритроцитарним діагностиком, в ІФА та простими /швидкими імунохроматографічними тестами різного формату.

Серологічна діагностика проводиться у парних сироватках крові в РЗК. Розроблено тест-системи для ІФА, які дозволяють виявити специфічні антитіла класів IgM та IgG.

Лікування. Незважаючи на те, що протягом тривалого часу проводиться активний пошук антиаденовірусних речовин серед сполук різного класу, ефективні препарати для лікування різноманітних клінічних форм аденовірусної інфекції поки що не знайдені. Досліджується можливість застосування антивірусних препаратів широкого спектра дії (рибавірин) та ганцикловіру при тяжких формах захворювання.

Профілактика. Розроблені інактивована та жива атенуйована вакцини для активної імунізації проти аденовірусної інфекції. Обидві вакцини містять антигени вірусів, які найчастіше викликають захворювання у людини. Доведено їх профілактичну цінність, проте широкого практичного впровадження вони не набули.

20.17.

РОДИНА HERPESVIRIDAE (ГЕРПЕСВІРУСИ)

До родини Herpesviridae (від грецьк. *herpes* – повзучий) відносять середні за розмірами ДНК-вмісні віруси складної будови, здатні розмножуватися в дуже широкому колі хазяїв та викликати різноманітні захворювання. Серед хребетних герпесвіруси виділені від приматів, гризунів, домашніх тварин, птахів, плазунів, земноводних і риб. Загалом родина налічує понад 100 представників, і цей перелік постійно збільшується. Встановлено 8 представників родини герпесвірусів, патогенних для людини. Це:

1. Вірус простого герпесу – ВПГ-1 (*Herpes simplex virus 1* – HSV-1), або вірус герпесу людини типу 1 – ВГЛ-1).
2. Вірус простого герпесу – ВПГ-2 (*Herpes simplex virus 2* – HSV-2), або вірус герпесу людини типу 2 – ВГЛ-2).
3. Вірус вітрянки – оперізуючого лишаю – герпес-зостер (*Varicella-zoster virus* – VZV), або вірус герпесу людини типу 3 – ВГЛ-3.

4. Вірус Епштейна – Барр – ВЕБ (*Epstein – Barr virus*, EBV), або вірус герпесу людини типу 4 – ВГЛ-4.
5. Цитомегаловірус – ЦМВ людини, або вірус герпесу людини типу 5 – ВГЛ-5.
6. Вірус герпесу людини типу 6 – ВГЛ-6.
7. Вірус герпесу людини типу 7 – ВГЛ-7.
8. Вірус герпесу людини типу 8 – ВГЛ-8, або вірус герпесу, асоційований із саркомою Капоші.

Крім перелічених 8 представників родини герпесвірусів, для людини дуже небезпечно зараження вірусом герпесу мавп В, що зумовлює розвиток енцефаломієліту з летальним наслідком.

Історично герпесвіруси були згруповані у підродини на підґрунті спільності їх біологічних характеристик, а розподіл на окремі роди базувався головним чином на розмірах та структурі їх гено-

мів. Сучасна класифікація герпесвірусів враховує тільки два критерії: 1) особливості нуклеотидної послідовності геномної ДНК та амінокислотної послідовності продуктів консервативних генів; 2) наявність унікальних генів.

До родини *Herpesviridae* включено 3 підродини та 10 родів (табл. 20.13).

Підродина *Alphaherpesvirinae* включає в себе три віруси, патогенні для людини – ВПГ-1, ВПГ-2 та VZV. Для цієї групи характерне розмноження *in vivo* в епітеліальних клітинах із формуванням гострої продуктивної цитолітичної інфекції. Латентну персистуючу інфекцію ВПГ-1, ВПГ-2 та VZV формують у нейронах чутливих гангліїв черепно-мозкових нервів, що іннервують первинні місця розвитку інфекційного процесу. Наприклад, ВПГ-1 формує латентну персистуючу інфекцію в нейронах гангліїв трійчастого нерва. *In vitro* віруси здатні формувати гостру продуктивну інфекцію у фібробластоподібних клітинах.

Підродина *Betaherpesvirinae* також включає в себе три віруси, патогенні для людини, – ЦМВ людини, ВГЛ-6 та ВГЛ-7. Віруси цієї групи мають тривалий цикл репродукції і здатні до формування латентної персистуючої інфекції в епітеліальних клітинах слинних залоз, нирках, лімфоцитах (ЦМВ може інфікувати практично всі клітини організму, що містять ядра і мають високу швидкість поділу).

Підродина *Gammapherpesvirinae* включає в себе два віруси, патогенні для людини, – ВЕБ та ВГЛ-8, або вірус герпесу, асоційований із саркомою Капоші.

Більшість представників підродини *Gammapherpesvirinae* здатні заражати лімфоцити в умовах *in vitro*, при цьому формувати хронічну інфекцію у культурі клітин, при якій тільки частина клітин продукує вірус. Латентна інфекція в умовах *in vivo* виникає при потраплянні вірусів до лімфоїдних тканин та лімфоцитів. ВЕБ репродукується в лімфобластоподібних клітинах та В-лімфоцитах. Основною особливістю взаємодії ВЕБ із чутливою клітиною є його лімфопроліферативна дія (вірус викликає не загибель клітини, а її проліферацію). Більшість вірусів у підродині характеризуються здатністю до індукції злоякісних трансформацій лімфоїдної та нелімфоїдної тканин.

Структура. Віруси герпесу мають неправильну або овальну форму та середні розміри – 160–200 нм. У структурі віріона розрізняють зовнішню оболонку з глікопротеїновими шипами, тегумент, капсид та нуклеоїд. Під зовнішньою оболонкою

розташований капсид з ікосаедричним (кубічним) типом симетрії, що складається із 162 капсомерів і має розміри 100–110 нм. Між капсидом і зовнішньою оболонкою знаходиться зона, яка у герпесвірусів носить назву тегументу, що містить вірусні білки і ферменти, необхідні для ініціації реплікації вірусу (рис. 20.57).

Розміри тегументу різні у різних представників родини, при цьому тегумент може у кілька разів перевищувати розміри нуклеокапсиду. Всього до складу віріона входить біля 50 білків, з них 9 – це глікопротеїни, що мають антигенні властивості. Кількість білків у різних представників родини різна. Внутрішні білки однієї підродини герпесвірусів мають спільні антигенні властивості. Поверхневі глікопротеїни є груповими або типоспецифічними антигенами.

Геном представлено двонитковою лінійною молекулою ДНК, що складається із двох фрагментів, зв'язаних між собою. Геномна ДНК кодує синтез структурних і до 20 неструктурних білків, серед яких є вірусспецифічні ферменти – тимідинкіназа, ДНК-полімераза, протеїнкіназа та ін.

Резистентність. Стабільність різних представників родини значно варіює, проте здебільшого віруси чутливі до високих температур та висушування, до низьких значень рН, ліпідорозчинників і детергентів.

Стратегія вірусного геному та репродукція. Після адсорбції вірус проникає в клітину шляхом рецепторного ендоцитозу. Рецептор для вірусу ідентичний фактору росту фібробластів. Зовнішня оболонка вірусу руйнується при злитті з клітинною мембраною та мембраною ендоцитозної вакуолі. Звільнений нуклеокапсид проникає у ядро клітини, де відбувається його депротейнізація. Вірус індукує синтез специфічних ферментів – тимідинкінази і ДНК-полімерази. Транскрипція частини вірусного геному відбувається саме за участі ДНК-полімерази. Інформаційні РНК (іРНК) транспортуються у цитоплазму, де відбувається синтез вірусних білків у такій послідовності – надранні (альфа-білки), потім ранні (бета-білки) і пізні, переважно структурні білки (гамма-білки). Білки кожної групи транспортуються в ядро, де виконують функції вірусспецифічних ферментів і білків-регуляторів. Пізні білки беруть участь у формуванні віріона. Реплікація вірусної ДНК відбувається у ядрі клітини за участі клітинних і вірусних ферментів. Складання нуклеокапсидів здійснюється також у ядрі. Зовнішня оболонка

Таблиця 20.13. Родина герпесвірусів

Підродина	Рід	Вірус
Alphaherpesvirinae	Simplex-virus	ВПГ-1*; ВПГ-2 віруси герпесу мавп Cercopithecinae типів 1, 2, 16 вірус герпесу мавп мармозетів типу 1 вірус герпесу мавп Ateline 1; вірус герпесу корів типу 2 вірус герпесу кенгуру типу 1; вірус герпесу кенгуру типу 2
	Varicello-virus	ВГЛ-3 * (вірус герпес-зостер) Віруси герпесу корів 1,5 Віруси герпесу оленів типів 1,2 Віруси герпесу коней 1, 3, 4 Віруси герпесу віслюків 6, 8 Вірус герпесу котів типу 1 Вірус герпесу собак типу 1 Вірус герпесу мартішкових мавп типу 9 Вірус герпесу свиней типу 1; вірус герпесу оленів типів 1, 2 Вірус герпесу кіз типу 1 Вірус герпесу тюленів типу 1
	Mardivirus	Вірус хвороби Марека типів 2*, 3 Вірус герпесу індиків типу 1
	Itovirus	Вірус інфекційного ринотрахеїту курей типу 1* Вірус герпесу папуг типу 1
Betaherpesvirinae	Cytomegalo-virus	ЦМВ людини *(ВГЛ5) ЦМВ зелених мавп типу 5 ЦМВ макак-резусів типу 8 ЦМВ шимпанзе типу 4 Вірус герпесу нічних мавп типів 1, 3
	Muromegalo-virus	ЦМВ мишей типів 1*, 2
	Roseolovirus	Вірус герпесу людини типів 6*, 7
Gammaherpesvirinae	Lympho-cryptovirus	Вірус герпесу людини типу 4 (ВЕБ)* Вірус герпесу мавп-мармозетів типу 3 Вірус герпесу мавп-бабуїнів типу 12 Вірус герпесу зелених мавп типу 14 Вірус герпесу орангутангів типів 1, 2 Вірус герпесу горил типу 3
	Rhadinovirus	Вірус герпесу людини типу 8 (вірус герпесу, асоційований із саркомою Капоші) Вірус герпесу мавп Saimirinae типу 2* Вірус герпесу макаки-резус типу 17 Вірус герпесу злоякісної гарячки худоби типів 1, 2 Вірус герпесу корів типу 4 Вірус герпесу коней типів 2, 5 Вірус герпесу антилоп типу 1 Вірус герпесу мишей типу 4 Вірус герпесу овець типу 2 Вірус герпесу барсуків типу 1 Вірус герпесу кролів типів 1–3 Вірус герпесу бабаків типу 1
Ictalurivirus 1 (рід, не включений у будь-яку підродину)		Вірус герпесу риб типу 1
Некласифіковані віруси		Віруси герпесу птахів, свиней, овець, гризунів, мавп, слонів, морських свинок, мишей, черепах, жаб, риб, молюсків

Примітка: * – прототипний штам

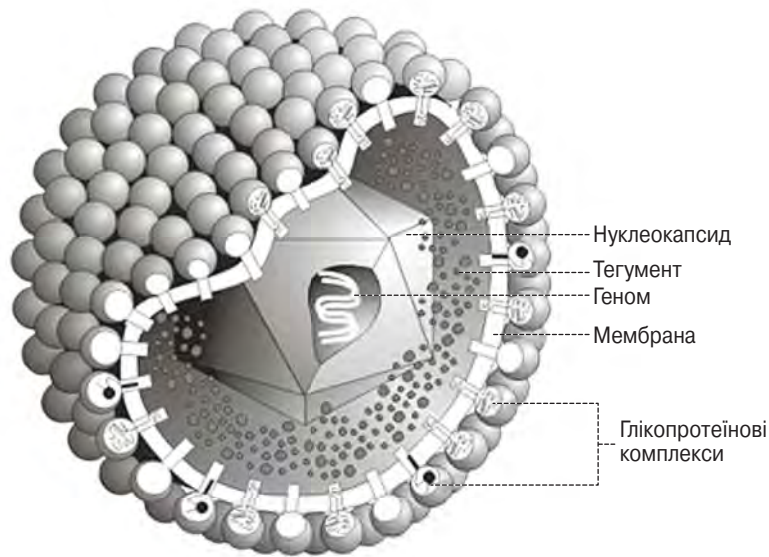


Рис. 20.57. Схема будови віріона герпесвірусу

формується при взаємодії їх з ядерною мембраною. Остаточна модифікація віріона відбувається за участю апарату Гольджі. Вірус виходить на поверхню цитоплазматичної мембрани у складі транспортних везикул або внаслідок лізису клітини (рис. 20.58).

20.17.1. ВІРУСИ ПРОСТОГО ГЕРПЕСУ

ВПГ зумовлює розвиток герпетичної інфекції – групи захворювань, які характеризуються переважним ураженням шкіри, слизових оболонок та нервової системи, а також позитивним носійством (персистенцією) та рецидивами. Термін “герпетична інфекція” (ГІ) застосовують тільки щодо захворювань, спричинених ВПГ-1 та ВПГ-2.

Таксономія. ВПГ-1 та ВПГ-2 відносяться до родини *Herpesviridae*, підродини *Alphaherpesvirinae*, роду *Simplexvirus*. Відкриті *V. Gruter* у 1912 році.

Структура. Віруси герпесу простого 1 і 2 типів мають схожі морфологічні та фізико-хімічні властивості (рис. 20.59). Геном ВПГ-1 має два фрагменти (довгий – L та короткий – S), на кінцях яких розташовані прямі та інвертовані повтори (паліндроми). Генони ВПГ містять онкогени (гени, відповідальні за трансформацію клітини). Білки ВПГ представлені модифікованими поліпептидами (фосфори-

льованими, глікозильованими). До складу ВПГ-1 входять 32 білки з молекулярною масою до 290 кДа. Більшість білків, що входять до складу суперкапсиду, є глікозильованими: gA, gB, gC, gD, gF. Спільними для обох типів ВПГ є глікопротеїди gB і gD, а білок gC – типоспецифічним. Основними антигенами, що індукують синтез віруснейтралізуючих антитіл, є глікопротеїди gB, gC, gD.

Репродукція. Репродукція вірусів відбувається в ядрі з утворенням ДНК-вмісних тілець-включень. Загалом процес репродукції повністю вкладається у схему, наведену вище, і проходить кілька етапів. Реплікація вірусного геному, його транскрипція і трансляція також відбуваються у повній відповідності до схеми, визначеної для інших герпесвірусів (рис. 20.58).

Молекулярні процеси, пов'язані з експресією ранніх генів, найчастіше є мішенню для дії проти-герпетичних препаратів, які вже застосовуються у медичній практиці, та потенційних інгібіторів, пошук яких здійснюється постійно.

Культивування. ВПГ-1 та ВПГ-2 добре культивуються у курячих ембріонах, викликаючи утворення бляшок на ХАО, у культурі клітин (нирок кролів, ембріона людини, курячого ембріона, амніона людини, VERO, HeLa та ін.), в організмі лабораторних тварин (мишей-сисунців при зараженні у мозок або у черевну порожнину, дорослих білих мишей

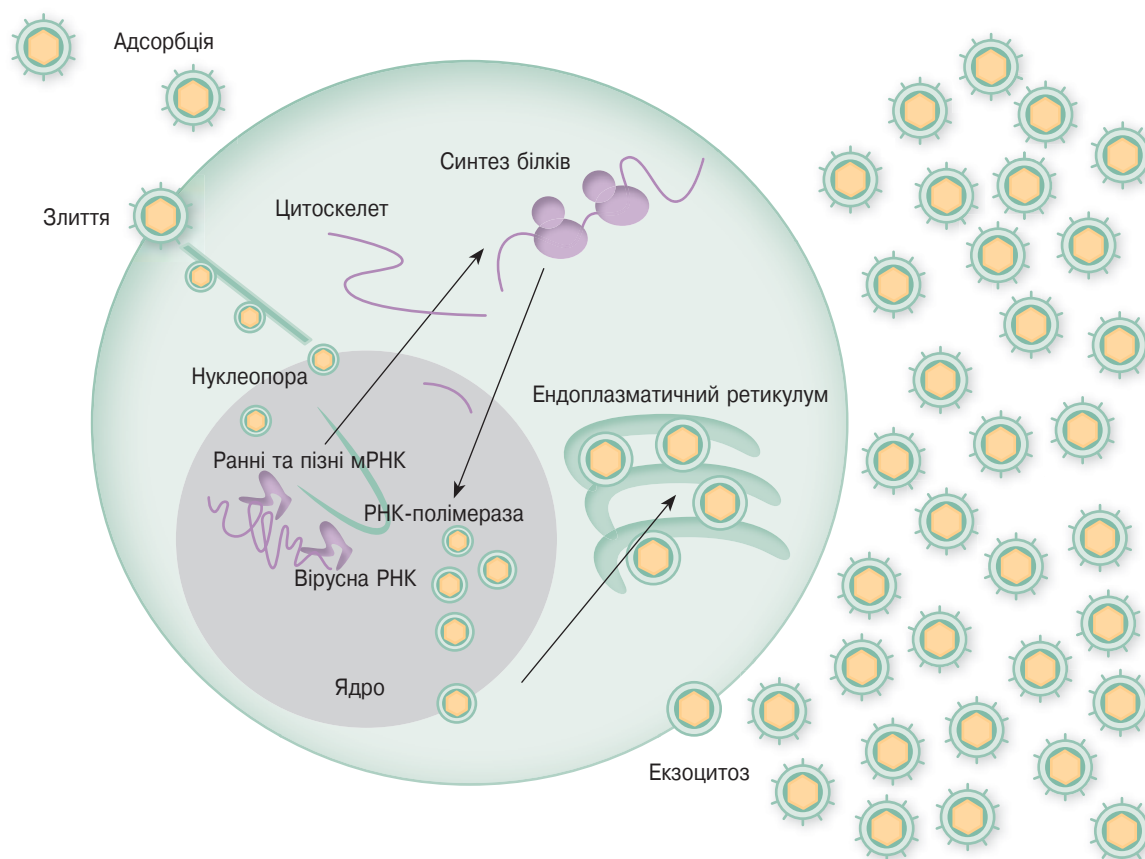


Рис. 20.58. Цикл репродукції герпесвірусів

при зараженні у мозок, кролів при зараженні у мочок або на скарифіковану рогівку, хом'яків та бавовникових щурів при інтраназальному введенні).

Резистентність. Вірус чутливий до висихання, підвищеної температури (при температурі 56 °C інактивується протягом 30 хв.), при температурі 37 °C зберігає свою інфекційну активність упродовж 10 год. Інактивується спиртами, детергентами, УФ-променями, дезінфектантами та при низьких значеннях рН (менше 4). Стійкий до дії низьких температур, ультразвуку, протягом років може зберігатись у ліофілізованому стані.

Епідеміологія. ВПГ-1 та ВПГ-2 поширені по всій земній кулі. Інфікованість населення ВПГ-1 складає 90–97 %, ВПГ-2 – близько 40 %. Як правило, діти інфікуються ВПГ-1 до 5 років життя. Найбільша сприйнятливість у дітей віком від 5 міс. до 3 років.

Джерело збудника герпетичної інфекції – люди з різними формами захворювання, а також вірусоносії. Механізм передачі – аерозольний, шлях передачі – повітряно-краплинний і контактний. ВПГ-1 та ВПГ-2 уражують переважно шкіру, слизові оболонки, ЦНС. Під час чхання, кашлю, розмови вірус, що знаходиться у краплинках слини, потрапляє у зовнішнє середовище, в тому числі на предмети побуту. Встановлено, що на шкірі людини ВПГ-1 може зберігатись протягом 1 год. без втрати своєї здатності до інфікування. На зволожених поверхнях предметів домашнього вжитку, санітарно-технічного обладнання, інших поверхнях предметів, наприклад, на поверхні умивальника або ванни, вірус виживає протягом 3–4 год. Інфікування може здійснитись через предмети вжитку, під час поцілунків тощо. Особливе значення мають статевий шлях передачі вірусу та передача збудника від матері до дитини трансплацентарно та під час пологів.



Рис. 20.59. Електронограма ВПГ.
Негативний контраст

Сезонність та епідемічні спалахи для герпетичної інфекції не характерні.

Захворюваність вища восени та взимку і не залежить від статі чи професії.

Патогенез. Для ВПГ основними вхідними воротами інфекції служать шкіра та слизові оболонки рота, ШКТ, кон'юнктиви, статевих органів. Незалежно від шляхів передачі, розмноження вірусу

відбувається у місці вхідних воріт. Шляхом рецепторного ендоцитозу вірус потрапляє до клітини екто- та ендодермального походження, в якій реалізує всі етапи репродукції, розноситься лімфатичним шляхом і потрапляє у кров – розвивається первинна вірусемія. При ураженні слизових оболонок та шкіри формуються везикули, які потім еволюціонують з утворенням кірок. При генералізованих формах ГІ у осіб з імунodefіцитом, що зазвичай супроводжуються вираженою вірусемією, формуються осередки некрозів у ЦНС, печінці, легенях, нирках та інших органах.

Первинне інфікування завжди переходить у життєве носійство збудника (персистуюча інфекція). Періодично вірус реактивується, що супроводжується його активною репродукцією і, відповідно, клінічними проявами інфекції. Майже 75 % людей, що перенесли первинну ГІ, мають рецидиви впродовж усього життя. Пусковим чинником до активації вірусу виступають переохолодження, стрес, травма, використання імунодепресантів, опромінення, імунодефіцитні стани.

Латентна інфекція у чутливих до вірусу нейронів характеризується ураженням майже 1 % клітин. При цьому вірусна ДНК існує у вигляді вільних циркулярних епісом у кількості десь біля 20 копій на клітину. ВПГ-1 виявляється у тригемінальних та інших гангліях, а ВПГ-2 – переважно у сакральних гангліях (рис. 20.60).

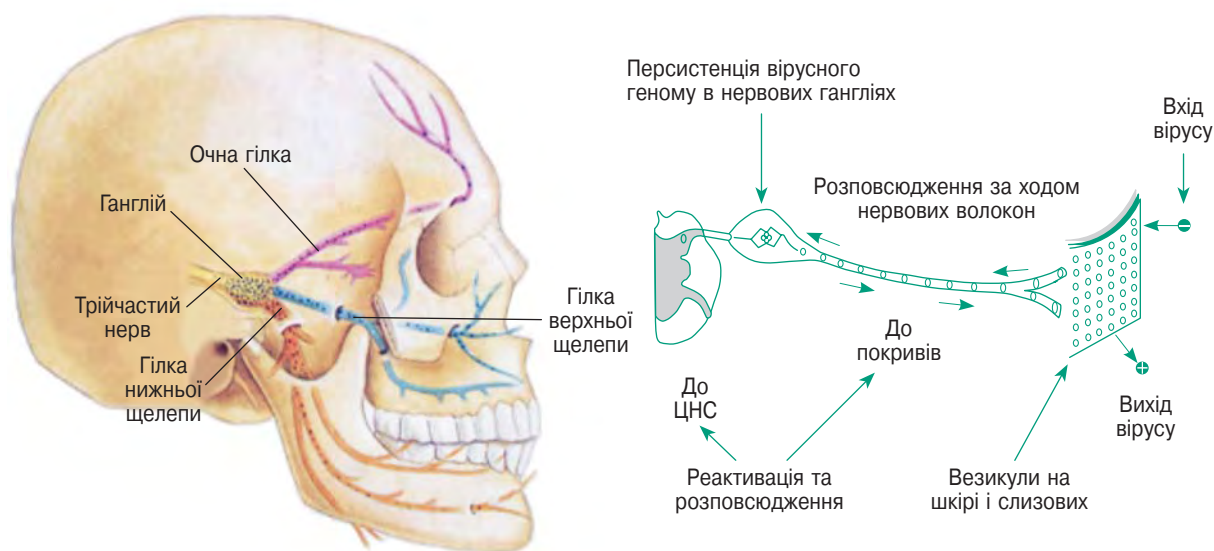


Рис. 20.60. Патогенез герпетичної інфекції

Клініка. Інкубаційний період ГІ становить у середньому 3–4 доби, іноді може досягати 12 діб. Клінічні прояви захворювання дуже різноманітні. Відповідно до механізму передачі ВПГ розрізняють набуту та вроджену ГІ.

Набута ГІ може бути первинною і вторинною (рецидивуючою), локалізованою та генералізованою. Також виділяють латентну форму інфекції. До первинних форм ГІ належать ГІ новонароджених, енцефаліт, гінгівостоматит, герпетична екзема Капоші, первинний герпес шкіри, очей, герпетичний панарицій, кератит. До вторинних рецидивуючих форм ГІ належать герпес шкіри та слизових оболонок, офтальмогерпес, герпес статевих органів. Первинна ГІ виникає внаслідок першого контакту людини із ВПГ-1. Як правило, це відбувається у ранньому дитячому віці. У дітей віком від 16 до 25 років, які не мають протівірусного імунітету, первинна ГІ частіше може бути зумовлена ВПГ-2. У 80–90 % первинно інфікованих дітей перебіг захворювання латентний, і тільки у 10–20 % випадків спостерігаються його клінічні прояви.

Вторинна (рецидивуюча) ГІ зустрічається у будь-якому віці і зумовлена реактивацією ВПГ. Рецидиви спостерігаються приблизно у третини хворих після перенесеної первинної інфекції. Типовими формами рецидивуючої ГІ є лабіальна (*herpes labialis*) та назальна (*herpes nasalis*). При цих формах спочатку навколо рота або носа виникає помірне шкірне свербіння та біль. Через 1–2 дні з'являються дрібні з прозорим вмістом везикули на гіперемованій основі, розташовані групами. На 3–4 день пухирці підсихають, утворюються кірочки, які через 5–7 днів відпадають. Іноді пухирці зливаються, потім лущаться з утворенням поверхневої ерозії, яка поступово загоюється без змін на шкірі.

Рецидивуючий перебіг захворювання зустрічається у 30–40 % хворих з офтальмогерпесом та у 50–75 % хворих із генітальним герпесом.

Генітальний герпес частіше діагностується у підлітків та дорослих при зараженні статевим шляхом. У дітей молодших вікових груп ураження статевих органів виникає вторинно після появи інших проявів ГІ. При цьому зараження відбувається через рушники, білизну, руки, контаміновані ВПГ. Клінічно генітальний герпес проявляється гіперемією та набряком статевих органів, везикульозним висипом на великих та малих статевих губах у дівчат та шкірі статевого члена і мошонки у хлопців. Пухирці швидко лускаються, утворюючи ерозивні та ерозивно-виразкові поверхні. Хвороба супроводжується свербінням, болем в уражених місцях,

підвищенням температури тіла. В цілому характер клінічних проявів визначається станом імунної системи.

Крім локалізованих форм ГІ, виділяють генералізовану форму. Це: вісцеральні ураження (гепатит, пневмонія, нефрит) та ураження ЦНС (енцефаліт, менінгіт, мієліт, полірадикулоневрит).

Природжена ГІ – це герпес новонароджених, або неонатальний герпес, зумовлений переважно ВПГ-2. Частота ГІ у новонароджених в різних країнах становить 1 випадок на 2000–3500 пологів. Шляхи проникнення ВПГ до ембріона і плода наступні: висхідний (транскервікальний), гематогенний (трансплацентарний), трансваріальний, під час проходження через родові шляхи інфікованої матері у пологах. Форми ГІ у новонароджених: локалізована з ураженням шкіри і слизових оболонок рота і очей (виявляють у 20–40 % випадків ГІ), герпетичне ураження ЦНС (виявляють у 30 % випадків ГІ), генералізована форма (виявляють у 20–50 % випадках ГІ). Летальність при генералізованих формах ГІ у новонароджених може сягати 80–90 %.

Імунітет. Провідна роль при ГІ належить клітинному імунітету.

Глікопротеїни індуюють утворення віруснейтралізуючих антитіл. Віруснейтралізуючі антитіла взаємодіють з вірусом і не дають йому поширюватися, проте не впливають на персистенцію вірусу і виникнення рецидивів. Новонароджені діти отримують материнські антитіла через плаценту, що не захищає їх від розвитку неонатального герпесу, але значно зменшує наслідки перебігу захворювання.

Вірусологічна діагностика. Залежно від клінічних проявів ГІ, матеріалом для дослідження можуть служити вміст везикул, кірочки, слина, СМР, згустки крові, матеріал аутопсії, мазки виділень із виразок слизової оболонки порожнини рота, статевих органів, зіскріб з ураженої рогівки, мазки з ділянок ураження іншої локалізації, кров, сироватка крові, сеча, слюзова рідина, секційний матеріал. Найбільш чутливим і специфічним методом вірусологічної діагностики ГІ є виділення та ідентифікація виділеного агента в культурі клітин або на ХАО курячого ембріона. Вважається, що для отримання позитивного результату достатньо наявності однієї інфекційної вірусної часточки у досліджуваному матеріалі (чутливість і специфічність – 100 %). Найчастіше вірус виділяють із вмісту везикул, отриманого на 2–3 день від появи висипу на шкірі. Застосовують культури клітин нирок кролика, ембріона

людини, курячого ембріона, амніона людини, VERO, HeLa та інші. Репродукція вірусу в культурах клітин супроводжується розвитком ЦПД через 24 год. з утворенням багатоядерних клітин синцитіїв за рахунок злиття оболонок клітин, збільшення розмірів та балонуючої дегенерації (рис. 20.61).

На ХАО курячих ембріонів через 40–48 год. після зараження реєструють множинні дрібні опуклі непрозорі бляшки діаметром до 1 мм або поодинокі великі непрозорі бляшки неправильної форми, діаметром 3–5 мм (рис. 20.62). Вірус, виділений у культурі клітин або на курячих ембріонах, ідентифікують в РН.

Для експрес-діагностики зіскріб з везикул, рогівки, мазки матеріалу з ділянок іншої локалізації, клітини із СМР фіксують на предметному склі і фарбують протигерпетичною флуоресціюючою сироваткою (проводять дослідження в РІФ). Вірусспецифічний антиген виявляють у цитоплазмі і ядрах уражених клітин. Фарбування за Романовським – Гімзою також дозволяє виявити синцитії з внутрішньоядерними включеннями.

Серологічні дослідження ґрунтуються на виявленні специфічних антитіл до ВПГ-1/2. На сьогодні найбільш поширений ІФА на виявлення антитіл класів IgM (ранніх) та IgG у крові хворого. Виявлення антитіл класу IgM свідчить про гостре захворювання, реінфекцію або загострення латентної інфекції. Проте цей імуноглобулін з'являється на 10–14 день хвороби, що зменшує його діагностичне значення. Наявність антитіл класу IgG у крові свідчить про хронічну інфекцію, а зростання титрів антитіл у 4 рази і більше – про активацію ГІ.

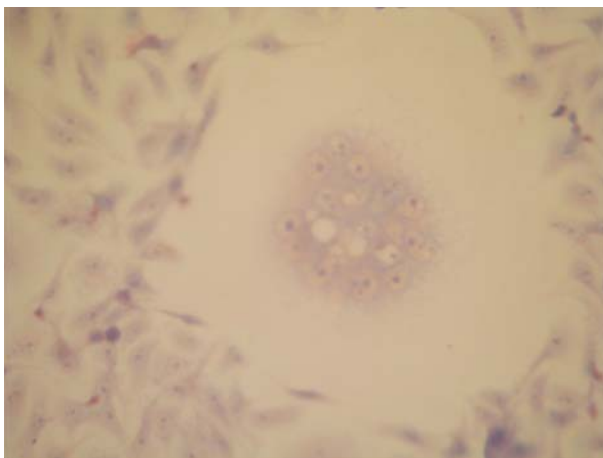


Рис. 20.61. ЦПД герпесвірусів (ВПГ-1) у культурі клітин

Для серодіагностики використовують також РНІФ, РНГА, РН.

Геном ВПГ у венозній крові або у СМР, або у будь-якому біологічному матеріалі (вміст везикул, зіскріб клітин, слина тощо) виявляють методом ПЛР. За чутливістю та специфічністю ПЛР не поступається методу виділення та ідентифікації вірусу в біологічних системах (клітинні культури, курячі ембріони, лабораторні тварини), проте значно випереджає за часом (табл.20.14).

ПЛР може застосовуватись для диференціальної діагностики ВПГ-1 та ВПГ-2.

Лікування. Лікування хворих з ГІ проводять із застосуванням протівірусних препаратів. До основних протигерпетичних препаратів, ефективність яких доведена в рандомізованих клінічних дослідженнях, належать чотири близьких за структурою ациклических аналогів аномальних нуклеозидів – ацикловір, валацикловір, пенцикловір, фамцикловір. При формах ГІ, спричинених резистентними до ацикловіру ВПГ, призначається фоскарнет. У комплексній терапії хворих з ГІ для нормалізації клітинної та гуморальної ланок імунітету долучають засоби імуні- та інтерферонозамісної терапії, індуктори інтерферону, імуномодулятори та адаптогени.

Специфічна профілактика рецидивуючої ГІ здійснюється за рахунок застосування в періоді ремісії інактивованої протигерпетичної культуральної вакцини із штамів ВПГ-1/2. Її застосовують за схемою: 5 введення двічі на рік.

20.17.2. ВІРУС ВІТРЯНОЇ ВІСПИ – ОПЕРІЗУЮЧОГО ЛИШАЮ

Вірус герпес-зостер (*Varicella-zoster virus* – VZV), або вірус герпесу людини типу 3 (ВГЛ-3) зумовлює розвиток у людини двох різних захворювань – вітряної віспи та оперізуючого лишая.

Таксономія. Вірус належить до родини Herpesviridae, підродини Alphaherpesvirinae та роду Varicellovirus.

Структура. ВГЛ-3 притаманні всі структурні особливості родини герпесвірусів. Із особливостей можна відмітити те, що він має найменший геном із усіх представників родини.

Культивування. Вперше успішне культивування VZV у культурі клітин фібробластів ембріона людини здійснив у 1953 році Т. Н. Weller.

Резистентність. Нестійкий до дії чинників навколишнього середовища і швидко інактивується.

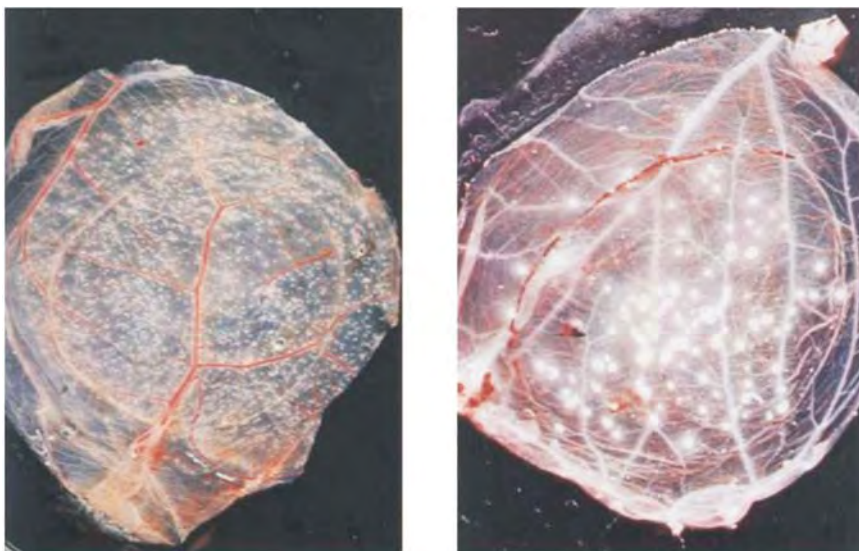


Рис. 20.62. Бляшки ВПГ на ХАО

Епідеміологія. ВГЛ-3 має повсюдне поширення, дуже високий індекс контагіозності – 95–98 %. Практично на вітряну віспу хворіють усі люди на земній кулі. Джерелом інфекції при вітряній віспі може бути тільки людина, хвора на вітряну віспу або на оперізуючий лишай. Вхідни-

ми воротами для збудника є слизова оболонка ВДШ. Механізм передачі інфекції – аерозольний, основний шлях передачі – повітряно-краплинний. Вітряна віспа є типовою повітряно-краплинною інфекцією, тому після видалення хворого з приміщення без проведення будь-яких специфіч-

Таблиця 20.14. Матеріали і методи лабораторної діагностики ГП

Метод	Матеріал	Термін взяття матеріалу на дослідження
Вірусологічний метод	Вміст везикул, кірочки, слина, СМР, згусток крові, матеріал аутопсії, виділення з виразок слизової оболонки порожнини рота, статевих органів, зіскріби з ураженої рогівки, слюзова рідина, сеча	Перші 2–7 діб
ІФА для виявлення специфічних протівірусних антитіл класів IgM та IgG	Сироватка крові, яку відбирають з вени у стерильну пробірку	Перші 2 доби
ПЛР	Будь-який біологічний матеріал; як правило, кров із вени у стерильній пробірці з 0,1 мл гепарину	До 4 діб

них заходів повітря в кімнаті швидко звільняється від збудника, що пов'язано з нестійкістю вірусу у довкіллі.

Можливе внутрішньоутробне (трансплацентарне) інфікування плода у випадку захворювання вагітної на вітряну віспу.

Сезонність – осінньо-зимова. Вікові особливості – хворіють переважно діти від 2 до 7 років життя. Серед дорослих людей випадки захворювання на вітряну віспу досягають 10–12 %.

Патогенез. Вхідними воротами інфекції слугує слизова оболонка ВДШ. На початку інкубаційного

періоду ВГЛ-3 репродукується в лімфатичних вузлах і поширюється з током крові у печінку, селезінку та інші органи ретикуло-ендотеліальної системи. Наприкінці інкубаційного періоду виникає вторинна вірусемія. Вірус потрапляє переважно до епітеліальних клітин шкіри і слизових оболонок і призводить до виникнення везикул, що заповнені серозним вмістом. Вони спочатку мають багатокамерну будову, проте з часом стають однокамерними. Утворення віспяного пухирця починається з набряку протоплазми епітеліальних клітин шилоподібного шару шкіри. Із накопиченням рідини протоплазма клітин зберігається лише у вигляді перетинок, утворюючи своєрідну сітку. Ця стадія процесу носить назву сітчастої (ретикулярної) дистрофії. Подальше накопичення рідини призводить до набряку оболонки та ядра клітини. Клітина стає округлою (виглядає як пухирець-балон) і втрачає зв'язок з іншими клітинами. Ця стадія називається балонуючою дистрофією.

На ранніх стадіях інфекційного процесу в клітині утворюються еозинофільні включення, оточені прозорим обідком. У шилоподібному шарі шкіри формуються гігантські багатоядерні клітини. Некроз епітелію не проникає глибше гермінативного шару шкіри, тому після зникнення пухирців рубці не утворюються.

У людей після перенесеної вітряної віспи вірус зберігається у латентному стані, персистуючи в гангліях задніх корінців спинного мозку, гангліях черепно-мозкових нервів. Реактивація латентного вірусу та розвиток клінічних проявів захворювання можуть бути спровоковані переохолодженням, стресом, фізичною травмою, надмірною інсоляцією, тяжкими соматичними захворюваннями, злоякісними пухлинами тощо. При реактивації інфекції реалізується аксональний транспорт вірусу до шкіри з подальшою його локальною репродукцією. На відміну від вітряної віспи, при оперізуючому герпесі на перший план виступає не стільки тропність вірусу до епітеліальних клітин, скільки його нейротропність.

Клініка. Вітряна віспа (*varicella*) – гостре інфекційне захворювання з повітряно-краплинним механізмом передачі, що клінічно характеризується наявністю своєрідного плямисто-папульозно-везикулярного висипу.

Оперізуючий герпес – спорадичне захворювання, зумовлене активацією ВГЛ-3, локалізованого у міжхребтових гангліях, яке характеризується симп-

томами інтоксикації, больовим синдромом та везикульозною екзантемою.

При вітряній віспі інкубаційний період складає 11–21 день. Максимум захворювань припадає на 15-й день після контакту. Висип з'являється одночасно з підвищенням температури або на кілька годин пізніше. Елементи висипу мають таку ж еволюцію, що й при натуральній віспі (звідки і виникла назва хвороби): папула-везикула-пустула. З латинських назв цих елементів і була складена назва хвороби.

Перші елементи висипу з'являються на будь-якій ділянці шкіри, проте у більшості на тулубі та волосистій частині голови. Після висипання одних елементів з'являються нові. Звичайно висипання тривають протягом 2–4 днів, проте в окремих випадках елементи висипу з'являються наче поштовхами на 7, 9, 14 дні. Окрім шкіри, елементи висипу спостерігаються на слизових оболонках рота, гортані, кон'юнктиви, статевих органів. У більшості хворих загальний стан майже не порушується, проте у дітей і дорослих з імунodefіцитом можливі ускладнення.

Оперізуючий герпес виникає внаслідок активації латентного вірусу, локалізованого у міжхребтових гангліях, і характеризується симптомами інтоксикації, больовим синдромом та везикулярною екзантемою. Захворювання починається з високої температури, загальної слабкості, головного болю, нудоти, іноді блювання. В ураженій ділянці шкіри виникають парестезії, свербіння та біль. Через 3–5 днів у місці ураження за ходом нервових волокон, найчастіше міжреберних нервів (звідки і походить назва – оперізуючий герпес), виникають набряк і еритема. На фоні еритеми формуються папули і пухирці із серозним вмістом, які можуть зливатися. Через 7–10 днів пухирці підсихають з утворенням кірочок. За відсутності грубих імунних порушень симптоми хвороби регресують через 2–3 тижні.

Імунітет. Після перенесеного захворювання формується пожиттєвий клітинно-гуморальний імунітет, що не гарантує людину від можливих рецидивів інфекції. Після введення живої вакцини формується післявакцинальний імунітет. Вакцина стимулює утворення захисних антитіл у 95–97 % щеплених осіб. Імунітет формується, як правило, через 3 тижні після щеплення.

Вірусологічна діагностика. Матеріалом для дослідження є вміст везикул, зіскріб з папул, вміст пустул, кірочки, виділення із слизової оболонки носової частини глотки, кров.

Експрес-діагностика основана на виявленні специфічних антигенів в РНІФ у мазках-відбитках елементів висипу на шкірі, виділень із носової частини глотки. Спостерігають специфічне світіння у цитоплазмі та ядрах клітин і багатоядерних утворень. Найбільш надійним є вірусологічний метод виділення вірусу в первинно-трипсинізованій та перещеплюваній культурі клітин епітелію нирок, фібробластів ембріона людини, амніона ембріона людини, нирок мавп, кролів, у диплоїдних культурах фібробластів людини. В інфікованій культурі клітин формується характерна ЦПД – заокруглення клітин (для фібробластів) або утворення багатоядерних клітин (для епітеліальних). Важливо враховувати, що ЦПД має вогнищевий характер та розвивається повільно протягом кількох тижнів, досягаючи максимуму на 15–21 добу (рис. 20.63).

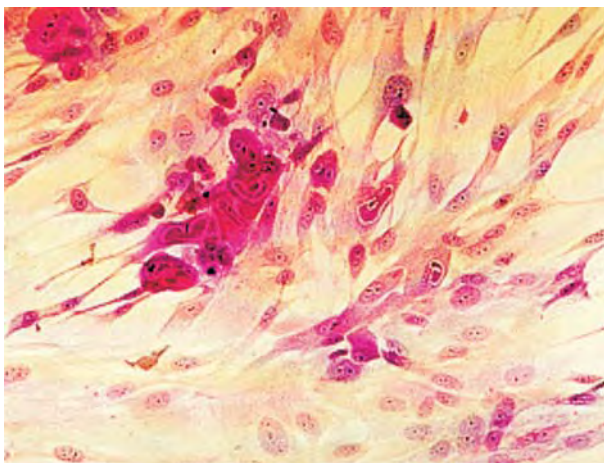


Рис. 20.63. ЦПД ВГЛ-3 в культурі клітин

Ідентифікацію виділеного вірусу здійснюють в РНІФ, РЗК, РН із діагностичними сироватками або сироватками реконвалесцентів.

Серологічна діагностика основана на виявленні специфічних антитіл класів IgM та IgG в ІФА. Наростання титрів антитіл досліджують в РЗК, РНІФ, РН.

Розроблені також методи ПЛР-діагностики.

Лікування. Засобом противірусної терапії вітряної віспи є ацикловір, який призначають із першого дня захворювання. Курс етіотропної терапії ацикловіром триває 7 діб або 48 годин після появи останнього елементу висипки. Ефективні також препарати валацикловір, фамцикловір, ганцикловір.

При оперізуючому герпесі раннє призначення ацикловіру сприяє швидшому зникненню болю, утворенню кірок, попереджує ускладнення та дисемінацію процесу. При тяжких і ускладнених формах оперізуючого герпесу повільно в/в вводять рибавірин. Як етіотропну терапію використовують варицелазостерний імуноглобулін, який вводять одноразово.

Профілактика. Хворого на вітряну віспу ізолюють до 5-го дня з моменту висипки останніх елементів. У дитячих колективах при вітряній віспі накладають карантин з 11 по 21 день від моменту контакту.

Специфічна профілактика живою вакциною проводиться у 80 країнах світу. У США вакцинація проти вітряної віспи введена до Національного календаря щеплень з 1996 року.

Можлива пасивна імунпрофілактика вітряної віспи імуноглобуліном з високим титром антитіл проти *Varicella-zoster virus*.

20.17.3. ВІРУС ЕПШТЕЙНА – БАПП

Вірус герпесу людини типу 4 (ВГЛ-4) або Вірус Епштейна – Барр (ВЕБ) викликає у людини три захворювання: інфекційний мононуклеоз, назофарингальну карциному та лімфому Беркітта.

Таксономія. Вірус Епштейна – Барр належить до родини *Herpesviridae*, підродини *Gammaherpesvirinae*, роду *Lymphocryptovirus*. ВЕБ уперше був виявлений під час ЕМ-дослідження клітин злоякісної лімфоми Беркітта.

Структура. Вірус за своєю морфологією подібний до інших представників родини *Herpesviridae*. Проте ВЕБ має своєрідну антигенну структуру. Він має антигени: капсидний антиген (VCA), ядерний антиген (EBNA), ранні антигени (дифузний EAD та локалізований EAR), мембранний антиген (MA). Час появи та біологічна значимість цих антигенів неоднакові.

Резистентність. ВЕБ нестійкий до дії багатьох чинників навколишнього середовища. Він швидко інактивується під дією високих температур та дезінфікуючих засобів.

Епідеміологія. ВЕБ, як і всі інші герпесвіруси, дуже поширений. У країнах Африки антитіла до ВЕБ виявляються практично у всіх дітей віком до 5 років. В економічно розвинутих країнах Європи та Америки вірусом інфіковано майже 50 % підлітків та 90 % дорослого населення. В ранньому дитячому віці інфекція перебігає безсимптомно або зі

слабко вираженими клінічними проявами. У старшому дитячому та підлітковому віці захворювання перебігає як інфекційний моноклеоз (ІМН).

ВЕБ виділяється із організму хворого разом з орофарингеальним секретом. Передача відбувається повітряно-краплинним шляхом через слину, часто під час поцілунків, нерідко через іграшки, забруднені слиною хворого або вірусоносія. Можливі гемотрансфузійний і статевий шляхи передачі. Контагіозність ВЕБ помірна. У поширенні ВЕБ відіграє роль спільне користування посудом та близькою хворими і здоровими людьми. Активації інфекції сприяють чинники, що знижують загальний та місцевий імунітет.

Патогенез та клінічні прояви. ВЕБ – лімфотропний вірус. ВЕБ проникає в організм і первинно розмножується у тканинах ротоглотки, а потім поширюється по всій лімфатичній системі організму і розмножується у В-лімфоцитах. Основною особливістю взаємодії ВЕБ із чутливими клітинами є його здатність викликати не лізис чи апоптоз клітин, а їх проліферацію. Вірусний геном містить для цього спеціальний ген, від якого залежить інгібування процесів апоптозу. Під час первинної інфекції ВЕБ інфікуються приблизно 20 % циркулюючих В-лімфоцитів. Здатні до безперервного розмноження В-лімфоцити (трансформовані вірусом) стають мішенню для складного процесу імунної відповіді.

Клінічною формою первинного інфікування людини ВЕБ є *інфекційний моноклеоз* – досить поширене, переважно у дітей, тяжке захворювання з ураженням лімфатичної системи, крові з гепатоспленомегалією та ангіною. ВЕБ є агентом, який спричиняє лімфому Беркїтта (рис. 20.64) і відіграє роль у патогенезі назофарингіальної карциноми.

Знедавна ВЕБ потенційно пов'язують із різноманітними клінічними синдромами, В- та Т-клітинними лімфомами, включаючи лімфоми у імунodefіцитних господарів, та епітеліальними злоякісними пухлинами, в тому числі і карциномою привушних залоз. До того ж, широка різноманітність інших захворювань, включаючи *синдром хронічної втомлюваності* та *аутоімунні розлади* (наприклад, синдром Шегрена та ревматичний артрит), може бути побічно пов'язана з ВЕБ, хоч причинна роль вірусу у патогенезі цих останніх є певною мірою припущенням.

ВЕБ, поряд з іншими герпес-вірусами, уражує центральну і периферійну нервову систему, викликаючи тяжкі менінгоенцефаліти, менінгіти, менінго-



Рис. 20.64. Лімфома Беркїтта

енцефалополірадикулоневрити, арахноенцефаліти. Захворювання, спричинені ВЕБ, часто розвиваються як опортуністичні інфекції при імунodefіцитних станах макроорганізму різного генезу, в тому числі після трансплантації органів, застосуванні імунodefіцитних препаратів та при СНІДі.

Імунітет. Гуморальний, клітинний, пожиттєвий. Повторні захворювання не описані.

Вірусологічна діагностика. У минулому дуже часто вдавалися до серологічних реакцій з метою виявлення гетерофільних антитіл до еритроцитів різних тварин – коней, барана, бика тощо. Ставили реакцію Пауля – Буннеля та виявляли антигемоглобін до еритроцитів барана. Діагностичним вважали титр антитіл 1 : 32. Гетерофільні антитіла виявлялися вже на першому тижні захворювання.

Сучасна діагностика у зв'язку зі складністю виділення та культивування ВЕБ здійснюється методом ІФА і дозволяє виявляти ІgМ-антитіла та ІgG-антитіла до капсидного антигену VCA, до EBNA та до раннього антигену.

Лікування та профілактика. Серед етіотропних засобів лікування ВЕБ-інфекцій зараз застосовують ацикловір, ганцикловір, фоскарнет. Ці препарати ефективні при активній формі ВЕБ-інфекцій та неефективні при латентному її перебігу.

Специфічна профілактика не розроблена.

Ізоляції хворі з ВЕБ-інфекцією не потребують.

20.17.4. ЦИТОМЕГАЛОВІРУС

Цитомегаловірус викликає у людини інфекційне захворювання, що отримало назву “цитоме-

галавірусна інфекція”, або “цитомегалія”. Перше повідомлення про цитомегаловірусну інфекцію (ЦМВІ) відноситься до 1904 р., коли німецький лікар Н. Ribbert виявив та описав гігантські клітини з внутрішньоядерними включеннями у нирках плода і слинних залозах однорічної дитини, що нагадували “пташине око” (“совине око”). У 1921 році E. Goodpasture та F. Talbot встановили специфічність гігантоклітинного метаморфозу і запропонували термін “цитомегалія”. Сам збудник цитомегалії був виділений у культурі клітин у 1956 році M. Smith зі слинних залоз та W. Rowe із аденоїдів хворих на ЦМВ людей. У 1967 році ЦМВІ як окрема нозологічна одиниця була внесена до міжнародної номенклатури ВООЗ.

Таксономія. ЦМВ людини, або вірус герпесу людини типу 5 (ВГЛ-5), належить до родини Herpesviridae, підродини Betaherpesvirinae, роду Cytomegalovirus.

Структура. За морфологічними та біологічними властивостями ЦМВ подібний до ВПГ-1. Проте ЦМВ має найбільший за розмірами геном серед усіх представників родини Herpesviridae, тривалиший цикл репродукції, меншу цитопатогенну активність, вузький спектр інфекційної дії на хазяїв, менш чутливий до препаратів, що блокують тимідинкіназу. Здатність адсорбуватись на рецепторах лімфоцитів забезпечується глікопротеїдом В зовнішньої оболонки. Відомі три антигенні варіанти вірусу.

Культивування. ЦМВ культивується із розвитком характерної ЦПД у первинно-трипсинізованих культурах клітин фібробластів ембріона людини, легені ембріона людини, у диплоїдній культурі клітин WI-38 (рис. 20.65).

Резистентність. ЦМВ інактивується при температурі 56 °С, швидко втрачає інфекційну активність при зберіганні в умовах низьких температур (–20 °С), чутливий до дії ліпідорозчинників та дезінфектантів, тривалий час здатний зберігатися при кімнатній температурі.

Епідеміологія. ЦМВІ належить до найбільш поширених захворювань людини. Специфічні антитіла до ЦМВ виявляються у 30–70 % дітей віком до 2 років життя, у 50–80 % осіб у віці 15–19 років і практично у 100 % населення старше 50 років.

Джерело збудника інфекції – хвора людина та носії ЦМВ. Потенційним джерелом інфекції є органи і тканини у трансплантології, а також кров та її продукти у трансфузіології. Основним джерелом інфекції для дітей є матері-носії ЦМВ. Виходячи з цього, існують різні шляхи передачі інфекції – повітряно-краплинний,

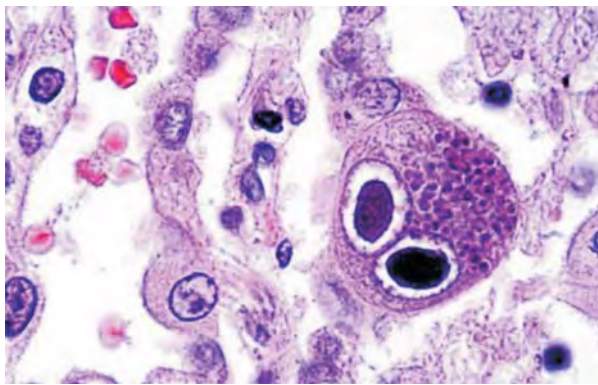


Рис. 20.65. ЦПД цитомегаловірусу (ВГЛ-5) в культурі клітин

статевий, вертикальний та парентеральний. ЦМВ може знаходитися практично у всіх біологічних матеріалах людини, в тому числі у слині. Заразитися можна через кров, сечу, вагінальний секрет, чоловіче сім'я, грудне материнське молоко, слину (ЦМВІ – хвороба поцілунків).

Патогенез та клінічні прояви. Вхідними воротами інфекції для ЦМВ в ante-, intra- та постнатальному періодах є шкіра, епітелій дихальних шляхів, травного тракту і геніталій. Вірус розпізнає специфічні рецептори на поверхні чутливих клітин, взаємодіє з ними, проникає у клітину та відтворює відповідно всі стадії репродукції.

Клінічно виражена ЦМВІ може характеризуватись ураженням багатьох внутрішніх органів, але найчастіше вона перебігає як гепатит, гепатолієнальний синдром, ентерит, езофагіт, пневмонія, ретиніт, ураження ЦНС у вигляді енцефалітів, енцефаломієлітів. Таку ж клінічну картину має вроджена ЦМВ-інфекція. Найбільшу небезпеку ЦМВ-інфекція становить для пацієнтів після трансплантації органів та кісткового мозку, онкохворих, інших хворих, що отримували імуносупресивну терапію в зв'язку з основним захворюванням, ВІЛ-інфікованих, хворих на СНІД та новонароджених; у них вона протікає найтяжче і може закінчитись летально. Таким чином, розрізняють вроджену та набуту форми ЦМВІ.

Імунітет. Формується гуморальний та клітинний імунітет. Віруснейтралізуючі антитіла до ЦМВ не перешкоджають персистенції збудника в організмі людини.

Вірусологічна діагностика. Матеріалом для дослідження є сеча, слина, кров, СМР, вміст цервікального каналу, фрагменти печінки та лімфатичних вузлів (при взятті біопсії). Застосовують

цитологічні дослідження, класичний вірусологічний метод та серологічні дослідження. Розроблені й застосовуються генно-молекулярні методи дослідження (ПЛР, ДНК-гібридизації з використанням ДНК-зонда, міченого ^{32}P клонованого фрагменту ДНК ЦМВ), ІФА та РІА з моноклональними анти-тілами.

Цитологічні дослідження: метод цистоскопії осадів слини, сечі, вмісту цервікального каналу, чоловічого сімені, грудного молока, СМР дозволяє виявити трансформовані гігантські клітини з характерною морфологією “совиною ока”.

Вірусологічний метод. Виділення вірусу в культурі клітин найчастіше здійснюють у культурі клітин фібробластів ембріона людини. ЦПД розвивається пізно – через 7–14 днів. Виділений вірус ідентифікують у РЗК, РН та РНІФ.

Серологічний метод ґрунтується на виявленні 4-кратного збільшення титрів антитіл до ЦМВ у парних сироватках крові в РЗК, РН. Із сучасних методів з метою серодіагностики застосовують ІФА для виявлення антитіл класів IgM та IgG, а також ІБ – для виявлення точнішого співвідношення анти-ЦМВ антитіл різних класів.

Лікування. Розроблене й застосовується етіотропне лікування. Група протицитомегаловірусних препаратів включає в себе ганцикловір, валганцикловір, фоскарнет і цидофовір. Ацикловір у лікуванні хворих на ЦМВІ неефективний, що пов'язано з відсутністю у ЦМВ гену, який кодує синтез вірус-специфічної тимідинкінази.

Показане застосування також антивірусних препаратів широкого спектра дії – інтерферонів та індукторів інтерферону. Критеріями ефективності лікування хворих на ЦМВІ є: зникнення симптомів захворювання, анти-ЦМВ-IgM у крові, ЦМВ-антигену в сечі та крові, зниження титру IgG.

Профілактика. Специфічні методи профілактики відсутні. Жінкам дітородного віку, серонегативним щодо ЦМВ, рекомендується контролювати свій серологічний статус у період вагітності. При переливанні крові та пересадці органів необхідно проводити обстеження донорів на наявність антитіл до ЦМВ. Неприпустимим є переливання крові від серопозитивних осіб серонегативним реципієнтам.

20.17.5. ГЕРПЕСВІРУСИ 6, 7 І 8 ТИПІВ

Таксономія. ВГЛ-6 та ВГЛ-7 належать до родини *Herpesviridae*, підродини *Betaherpesvirinae*, роду

Roseolovirus. ВГЛ-6 був виділений у 1986 р. у США із лімфоцитів крові хворих з лімфопроліферативними захворюваннями. Вірус значно відрізняється від інших представників родини *Herpesviridae* за структурою геномної ДНК. ВГЛ-6 репродукується в культурі клітин В-лімфоцитів людини з проявами характерної ЦПД – великі клітини з внутрішньоядерними і цитоплазматичними включеннями. Встановлена чутливість до вірусу клітин, здатних на своїй поверхні експресувати рецептори CD3+ та CD4+, а також виражений тропізм вірусу до гліальних та епітеліальних клітин.

ВГЛ-7 був виділений у 1992 р. від хворого на синдром хронічної втоми. Він віднесений до лімфотропних вірусів. Геном ВГЛ-7 на 61 % гомологічний до геному ВГЛ-6. При коінфекції чутливих клітин з ВГЛ-6 здатний виконувати функцію віруса-помічника та активувати реплікацію ВГЛ-6.

Клінічні прояви інфекції, спричиненої нещодавно відкритими вірусами герпесу людини 6 та 7 типів (ВГЛ-6 та ВГЛ-7), ще досі не окреслені чітко. Їх етіологічно пов'язують з раптовою екзантемою дітей молодшого віку (*exantema subitum* чи *roseola*) – захворюванням, яке характеризується гарячкою, еритематозним чи макульозним висипом, загальною тривалістю протягом 4–8 днів, і звичайно сприятливим прогнозом.

ВГЛ-6 та ВГЛ-7 пов'язують із деякими ускладненнями у пацієнтів після трансплантації органів, кісткового мозку. У пацієнтів з імунodefіцитом первинна чи активована інфекція може перебігати клінічно як фульмінантний гепатит, менінгоенцефаліт, лімфаденопатія. ВГЛ-6 пов'язують із синдромом хронічної стомлюваності (*Chronic fatigue syndrome*, CFS), а також є певні докази щодо його участі у розвитку розсіяного склерозу.

Епідеміологія. Джерелом ВГЛ-6 та ВГЛ-7 є хворі люди та особи без клінічних проявів інфекції – вірусоносії. Механізм і шляхи передачі інфекції вивчені недостатньо. Можливим вважається аерогенний механізм передачі. Шляхи передачі – повітряно-крапельний та орально-оральний, можлива передача при переливанні крові, що містить вірус, вертикальна передача збудника від матері до дитини, цілком вірогідна передача вірусу зі слиною.

ВГЛ-6 проникає до організму дитини ще у ранньому віці. Специфічні антитіла до ВГЛ-6 виявлені у дорослих людей віком до 40 років у 80–100 % випадків. Заслужують на увагу новітні дані японських дослідників щодо визначення антитіл до ВГЛ-6 у мавп у зоологічних куточках та парках

Японії та Індонезії, що вірогідно має епідеміологічне значення.

Інфекція, зумовлена ВГЛ-7, має повсюдне поширення. Специфічні антитіла до ВГЛ-7 визначаються у 85 % населення віком до 40 років.

ВГЛ-8 належить до родини *Herpesviridae*, підродини *Gammapherpesvirinae*, роду *Rhadinovirus*. Його переважно асоціюють із саркомою Капоші (рис. 20.66) та множинними лімфомами внутрішніх

органів у хворих на СНІД. Проте цей вірус може бути етіологічним агентом інших видів саркоми Капоші, лімфом, ангіоімунобластоїдної лімфаденопатії, що не пов'язані з ВІЛ-інфекцією та СНІДом. Вірус був відкритий у 1994 р. у США *Y. Chang*. ВГЛ-8 поширений у країнах Південної Америки, Африки, Південної Європи, Близького Сходу. В деяких країнах Африки майже 100 % населення інфіковані ВГЛ-8.



Рис. 20.66. Саркома Капоші у хворих на ВІЛ /СНІД

Індикація ВГЛ-6 здійснюється в ПЛР. Можливе виділення вірусу в культурі клітин лейкоцитів крові людини. Розроблений і застосовується ІФА з метою визначення специфічних антитіл класів IgM та IgG. Діагностика ВГЛ-7 в основному ґрунтується на ІФА та ПЛР. Що стосується ВГЛ-8, то цей вірус добре культивується у первинних культурах клітин

ендотелію судин людини, а також на перещеплюваних культурах клітин KS-1, BC-3, BCBL-1, що мають походження із тканин людей, хворих на СК. Розроблені ПЛР, ІФА, ІБ.

Профілактика інфекцій, що зумовлені ВГЛ-6, ВГЛ-7 та ВГЛ-8, не розроблена.

20.18.

РОДИНА POXVIRIDAE (ПОКСВІРУСИ)

Таксономія. До родини *Poxviridae* (від англ. *pox* – віспа, пустула) входять ДНК-вмісні віруси складної будови та великих розмірів. Родина розділена на дві підродини – хордопоксвірусів (*Chordopoxvirinae*), патогенних для хребетних, і ентомопоксвірусів (*Entropoxvirinae*), патогенних для комах. До вірусів хребетних віднесено 8 родів: *Orthropoxvirus*, *Parapoxvirus*, *Avipoxvirus* (від лат. *avis* – птах), *Capripoxvirus* (від лат. *capra* – коза), *Leporipoxvirus* (від лат. *lepus* – заєць), *Suipoxvirus* (від лат. *suus* – свиня), *Molluscipoxvirus* (від лат.

molluscum – молюск), *Yatapoxvirus* (за назвою вірусів *Yaba* і *Tana*).

Рід ортопоксвірусів включає в себе віруси натуральної віспи (прототипний штам вірусу – VARV), вісповакцини (прототипний штам вірусу – VACV), віспи мавп (прототипний штам вірусу – MPXV), віспи корів, віспи мишей, віспи кролів. Ці віруси стійкі до дії ефіру та мають гемаглютинуючі властивості. Рід парапоксвірусів включає в себе віруси, патогенні для копитних (вірус вузликів доярок, вірус Орф). До роду капріпоксвірусів входять збудники, пато-

генні для кіз та овець. Лепоріпоксвіруси включають збудників фіброми і міксоми кролів. Суїпоксвіруси патогенні для свиней. Рід *Molluscipoxvirus* включає в себе тільки один збудник – вірус контагіозного моллюска (прототипний штам вірусу – MOCV), що викликає захворювання у молодих людей та осіб з імунodefіцитом. Вірус віспи Тана викликає гарячку з одним везикулярним елементом висипу на шкірі. Він увійшов до роду *Yatapoxvirus*.

Структура. Розміри найбільших поксвірусів становлять 300–450 х 170–260 нм, тобто на межі розрізнявальної здатності оптичного мікроскопа. Форма віріона – цеглоподібна із заокругленими кутами. Серцевина віріона добре розрізняється і виглядає як двояковигнута лінза чи диск, обабіч якого розташовані овальні структури – латеральні тіла. Серцевина містить геномну ДНК, упаковану в білковий футляр – мембрану серцевини. Серцевина і латеральні тіла оточені зовнішньою оболонкою (рис. 20.67).

Антигенна структура поксвірусів складна. Вони містять нуклеопротеїновий спіральний антиген, структурні та розчинні термолабільні і термостабільні антигени, групо- і видоспецифічні антигени. Близькі види вірусів мають спільні антигени з перхресно-протективними властивостями. До складу віріонів входить ряд ферментів, зокрема РНК-полімераза, ДНК-полімераза, а також ферменти, що модифікують іРНК, протеїнази та протеази.

Стратегія вірусного геному та репродукція. Геном вірусу представлений двонитковою лінійною ДНК з великою молекулярною масою – $1,3 \times 10^8$, містить 240 000 пар нуклеотидів, що набагато більше, ніж у будь-якого іншого представника царства вірусів. У геномі є нуклеотидні послідовності, що здатні до включення чужих генів (інсерції).

Репродукція поксвірусів – це складний багатоступеневий синхронний процес, що починається через 1–1,5 години після зараження і триває майже 5 годин (рис. 20.68)

Адсорбція вірусу відбувається на специфічних рецепторах клітини, проникнення – шляхом рецепторного ендоцитозу. Роздягання здійснюється у дві фази – спочатку вірусні протеази руйнують зовнішню оболонку, після чого настає часткова транскрипція геному і синтез іРНК, що кодує продукцію спеціального “білка роздягання”. Далі відбувається звільнення вірусного геному і синтез ранніх іРНК, що забезпечують утворення неструктурних вірусних білків. Пізні іРНК забезпечують синтез віріонних структурних білків.

Реплікація вірусної ДНК здійснюється вірусспецифічними ДНК-полімеразами. Усі процеси репродукції відбуваються в обмежених ділянках цитоплазми біля ядра клітини (“фабрики збирання”), які виявляються при мікроскопії заражених клітин як цитоплазматичні специфічні включення – тільця Гварнієрі (рис. 20.69). Зрілі віріони транспортуються на поверхню клітини (екзоцитоз).

20.18.1. ВІРУС НАТУРАЛЬНОЇ ВІСПИ

Таксономія. Вірус натуральної віспи відноситься до родини *Poxviridae* роду *Orthopoxvirus*.

Структура. Вірус натуральної віспи належить до складних вірусів з оболонкою, що містять двониткову ДНК (ДНК-вмісних вірусів). Він має цеглоподібну із заокругленими кутами форму та розміри 250×400 нм. При електронномікроскопічному дослідженні серцевина вірусу добре розрізняється у вигляді двовгнутого диска, обабіч неї розташовані латеральні тільця. Ці структури оточені зовнішньою оболонкою (рис. 20.70).

Геном представлений двонитковою лінійною нефрагментованою молекулою ДНК масою 132 МДа.

До складу віріона входять 30–33 структурних білки, три з яких асоційовані з ДНК та утворюють нуклеопротеїди, більша половина з них формують серцевину віріона, решта – розташовані у його зовнішній частині та на поверхні. Глікопротеїди поксвірусів знаходяться на зовнішній поверхні серцевини, де вони утворюють шар “трубочок”.

Крім структурних білків, у складі віріона виявлено ще 10 ферментів, що забезпечують різні стадії репродукції вірусу. Проте маса геному вірусу віспи людини така велика, що може містити інформацію не менш як про 80 білків-ферментів. Зовнішня оболонка вірусу представлена ліпопротеїдами, серед яких переважають фосфоліпіди. Незважаючи на наявність ліпідів, вірус нечутливий до дії ефіру. Поверхневі білки організовані у ворсинки, з якими пов’язана інфекційна активність збудника віспи.

Репродукція вірусу натуральної віспи, що починається через 1–1,5 год. після зараження і на 90 % і більше закінчується через 4–5 год.

Резистентність. Вірус віспи людини добре витримує висушування, зберігаючись у кірочках і засохлому екссудаті протягом багатьох тижнів. Вірус віспи стійкий при низьких температурах, тривалий час зберігається у замороженому стані. При кімнатній температурі здатний зберігати свою інфек-

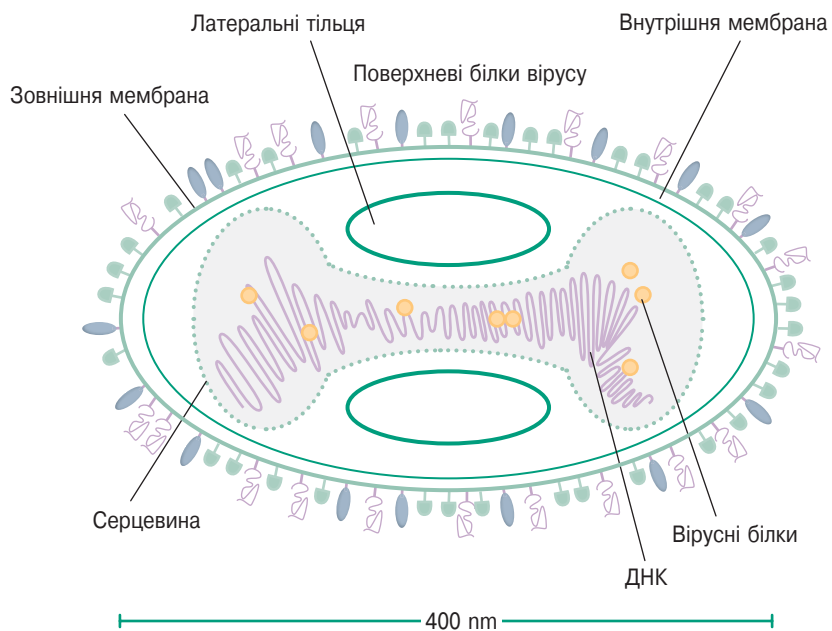


Рис. 20.67. Схема будови ортопоксвірусу

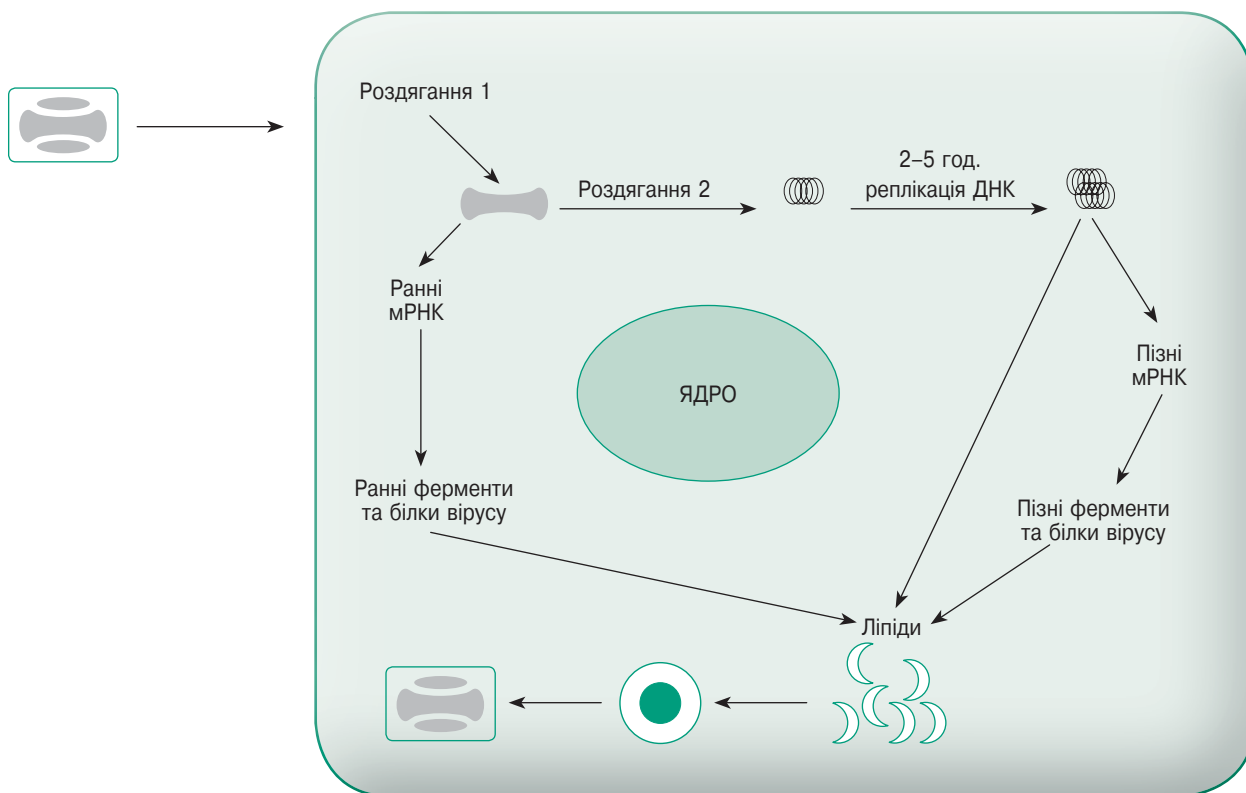


Рис. 20.68. Схема репродукції ортопоксвірусів

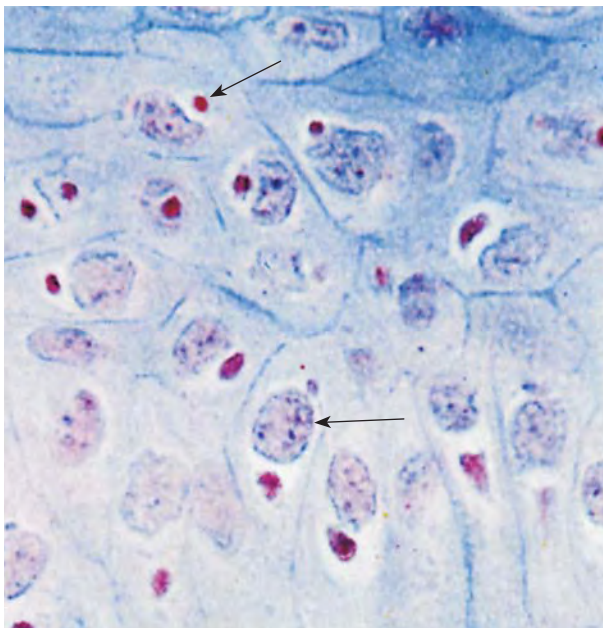


Рис. 20.69. Тільця Гварнієрі в клітинах рогівки кроля, інюкульованої вісповакциною. Фарбування за Маном

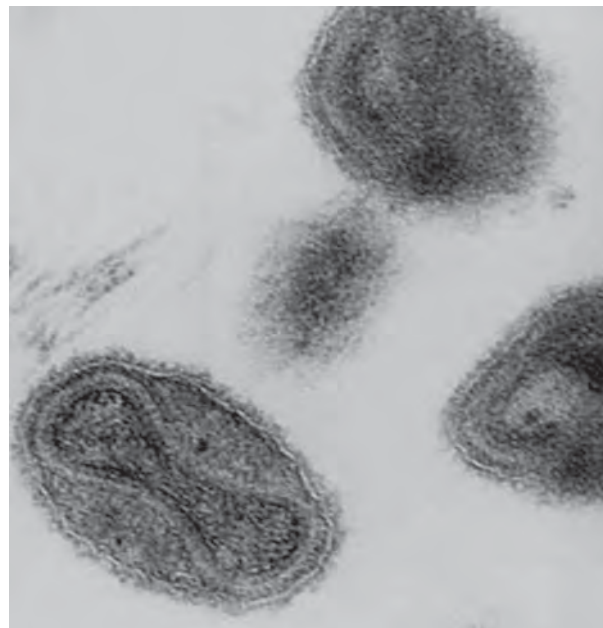


Рис. 20.70. Електронорама вірусів натуральної віспи. Негативний контраст

ційну активність упродовж 2 років. У 50 % розчині гліцерину зберігається кілька років.

Вірус втрачає інфекційну активність при рН 3,0 протягом 1 години, у разі обробки 50 % етиловим або метиловим спиртом – упродовж 1 години, розчин 5 % хлораміну інактивує вірус протягом 2 годин. Дія УФ-випромінювання також веде до інактивації вірусу.

Епідеміологія, патогенез та клінічні прояви.

Згадування про натуральну віспу є у найдавніших письмових медичних джерелах Єгипту, Китаю, Індії та стародавньої Греції. Віспу описували Гіппократ, Гален, Лукрецій, Плутарх, Сенека. Першим самостійним і достовірним дослідженням вважається робота арабського вченого Разеса (850–923 pp.) “Про віспу і кір”. Диференціальний діагноз між віспою і кором уперше провів видатний лікар Сходу Авіценна (980–1037). Справжньою революцією у боротьбі з віспою, яка в окремі роки забирала понад 2 млн людських життів, стало відкриття у 1796 році англійським лікарем Едуардом Дженнером противіспової вакцини.

На сучасному етапі розвитку людства натуральна віспа належить до інфекцій, що були ліквідовані в усьому світі. На 33-й сесії Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я 155 держав-членів ВООЗ одностайно схвалили висновки Глобальної комісії і за-

свідчили ліквідацію натуральної віспи. Це сталося 8 травня 1979 року. Незважаючи на розроблені строгі заходи щодо попередження поширення віспи після її глобальної ліквідації, на думку експертів ВООЗ, джерелами вірусу віспи можуть стати лабораторні культури, матеріал для щеплень, активація прихованої інфекції в людині чи тварині, які є носіями збудника чи близьких до нього вірусів. Незважаючи на те, що більшість держав світу підписали Конвенцію про заборону бактеріологічної і токсичної зброї під час воєнних дій, виключити можливість навмисного поширення вірусу віспи якою-небудь окремою групою осіб як акту тероризму неможливо. Таким чином, джерелом інфекції можуть бути хвора на натуральну віспу людина, або штам вірусу, завезений іззовні в країну (наприклад, з метою біотероризму).

Найбільше значення у поширенні віспи натуральної має повітряно-крапельний шлях передачі вірусу. Людина заразна від самого початку захворювання до повного відпадання кірок, що утворюються після підсихання пухирців та гнійників. Чим більше висипань, тим тяжчий перебіг захворювання, тим більшу небезпеку становить хворий для оточуючих. Під час захворювання вміст віспяних пухирців домішується до слини і мокротиння хворих, рясно виділяється при розмові, кашлі, чханні,

а крапельки слизу та слини можуть переноситись у повітрі на значні відстані, у тому числі за межі приміщення.

Через резистентність вірусу до висихання можлива також передача вірусу повітряно-пиловим шляхом. Частки всохлих кірок, слизу, мокротиння змішуються з пилом, переносяться повітрям і потрапляють у дихальні шляхи людини.

Можливий контактнo-побутовий шлях передачі – зараження через речі, забруднені хворим, через шкіру при безпосередньому контакті з хворим.

Сприйнятливість до віспи – майже 100 %.

Вхідними воротами для вірусу віспи служать слизові оболонки ВДШ та шкіра. Після розмноження в регіонарних лімфатичних вузлах вірус потрапляє у кров – первинна вірусемія; заноситься у шкіру та лімфоїдні тканини, в яких інтенсивно розмножується, що надалі призводить до вторинної вірусемії. Із крові вірус вдруге вноситься у шкіру (дерматотропність вірусу), до слизових оболонок та паренхіматозних органів. Характерне ураження шкіри у вигляді віспяного висипу з еволюцією елементів висипу від папули до везикули та пустули, що детально описано нижче у клінічних проявах натуральної віспи.

Залежно від характеру клінічних симптомів розрізняють такі форми віспи: легкі (варіолоїд, віспа без лихоманки, віспа без висипки), середньо тяжка-роздільна, тяжка-зливна і дуже тяжка (геморагічна, або чорна віспа; віспяна пурпура, або червона віспа).

Варіолоїд – своєрідний розвиток віспи у щеплених. Інкубаційний період до 14 днів. Захворювання починається раптово з високої температури тіла, головного болю, болю у попереку. Лихоманка триває 3–5 днів. Висип з'являється на 3–4 дні хвороби. Елементів висипу мало, вони починаються з рожевої цятки, потім перетворюються у вузлики, через 1–2 дня – у пухирці. На цьому еволюція елементів висипу закінчується. Варіолоїд ускладнень не викликає. Повне одужання настає через 2 тижні.

Найбільш типовий варіант розвитку віспи – роздільна форма. Для цієї форми характерний різкий озноб, температура тіла підвищується до 39–40 °С, сильний біль у попереку, крижах, руках і ногах, багаторазове блювання. Зниження температури тіла хворого звичайно збігається з появою віспяного висипу – спочатку на чолі і волосистій частині голови, потім – на обличчі, навколо очей і носа, далі – на тулубі і найпізніше – на руках і ногах. На долонях і підшвах теж з'являється віспяний висип. Висипання завершується через 24–36 год.

Елементи висипу спочатку мають вигляд блідо-рожевих плям, які потім переходять у вузлики. Вузлики на шкірі через 24–36 годин перетворюються у пухирці, що тримаються 3 доби (рис. 20.71).



Рис. 20.71. Натуральна віспа. Висип на шкірі

На 8–9 день хвороби пухирці (везикули) починають нагноюватися – утворюються пустули. На 11–12 день хвороби пустули лопаються, починається гноетеча і підсихання з утворенням кірок. Період підсихання і відпадання кірок триває 1–2 тижні, на долонях і підшвах – 3–4 тижні. На місці кірок утворюються рубці; особливо багато рубців утворюється на обличчі і волосистій частині голови. Повне видужання настає через 5–6 тижнів. Летальність при цій формі віспи складає 15 %.

Зливна форма віспи належить до тяжких форм захворювання. При цій формі елементи висипу зливаються у величезні пухирі, наповнені гноем. Переважно уражуються обличчя і кисті рук. На слизових оболонках утворюються виразки, що поширюються на всю поверхню твердого чи м'якого піднебіння. Хворі вмирають від сепсису. Летальність складає 30–40 %.

При геморагічній формі захворювання спостерігаються множинні крововиливи і кровотечі (легеневі, шлункові, із сечових шляхів). Крововиливи у шкіру, у віспяні пухирці та пустули надають віспяним елементам чорного кольору. Летальне завершення хвороби настає на 8–10 день. У старовину ця форма мала назву “чорна віспа”.

Ще тяжчим перебігом характеризується віспяна пурпура, або “червона віспа”. При цій формі ще до появи висипки спостерігаються масивні кровотечі, численні великі крововиливи під шкіру. Швидко порушується серцева діяльність, настає втрата свідомості, судоми, і на 3–6 день хвороби – летальне завершення. Летальність при цій формі становить майже 100 %.

Імунітет проти віспи після перенесеного захворювання стійкий позитивний, обумовлений в основному появою віруснейтралізуючих антитіл. Імунітет проти віспи може бути створений штучно – шляхом вакцинації чи введенням готових специфічних антитіл. На сьогодні імунний захист проти віспи у людей в усьому світі відсутній.

Вірусологічна діагностика. Оскільки вірус натуральної віспи належить до збудників другої групи патогенності, то роботу з вірусологічної діагностики цієї інфекції здійснюють в умовах і за правилами, розробленими для збудників особливо небезпечних захворювань. Відбір клінічного матеріалу для дослідження здійснюють медичні працівники, які були попередньо вакциновані протягом 12 міс. На початковій стадії захворювання відбирають мазки з носової частини глотки, слину, гепаринізовану кров, із появою висипу – його елементи. Зішкріб роблять скальпелем або голкою не менше як з 6 елементів і роблять мазки на скельцях. На стадії формування везикул і пустул відбирають їх вміст. На стадії кірочок збирають їх у кількості не менше 12 штук.

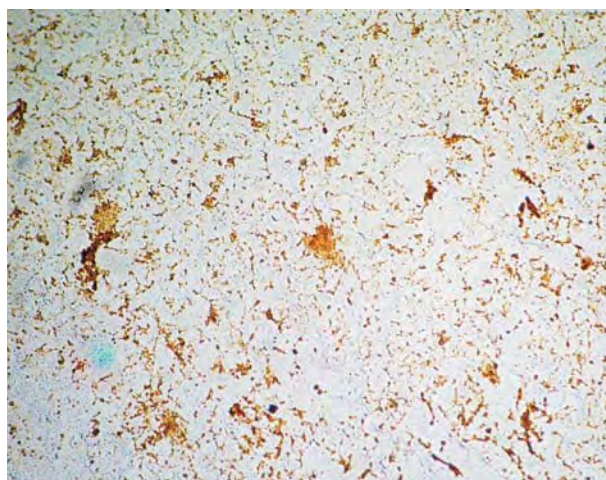


Рис. 20.72. Тільця Пашена. Імпрегнація сріблом

Вірусологічна діагностика натуральної віспи включає в себе експрес-методи дослідження (ЕМ, дослідження у світловому мікроскопі мазків, забарвлених за методом Морозова у модифікації Гіспена), РІФ, РНГА, РІД (реакція імунодифузії). Під світловим мікроскопом можна побачити віруси віспи як найдрібніші кульки – тільця Пашена (рис. 20.72).

Виділення вірусу здійснюють на ХАО курячих ембріонів. Для зараження використовують 11–14-денні курячі ембріони, температура інкубації 37 °С. Індикація вірусу на ХАО основана на утворенні специфічних вірусних бляшок – маленьких, сферичної форми, сіро-білого кольору, з гладенькою блискучою опуклою поверхнею, діаметром 0,5–1,0 мм (рис. 20.73).

Для виділення віспи придатні багато культур клітин людини і тварин, у тому числі первинно-трипсинізовані, диплоїдні та перещеплювані, наприклад HeLa. Ідентифікацію виділеного вірусу здійснюють у РН, РЗК, РГГА, РІФ.

Серологічну діагностику проводять в РГГА, РЗК, РІФ, РНГА, РН у курячих ембріонах і культури клітин.

Лікування. Симптоматичне, а також індукторами інтерферону та противірусним препаратом метисазоном (*Methisazone*). Призначається по 0,01 г/кг маси тіла 2 рази на день упродовж 6 днів. Препарат діє на репродукцію вірусу віспи на пізній стадії, інгібуючи синтез структурних вірусних білків та процес складання зрілих вірусних часточок.

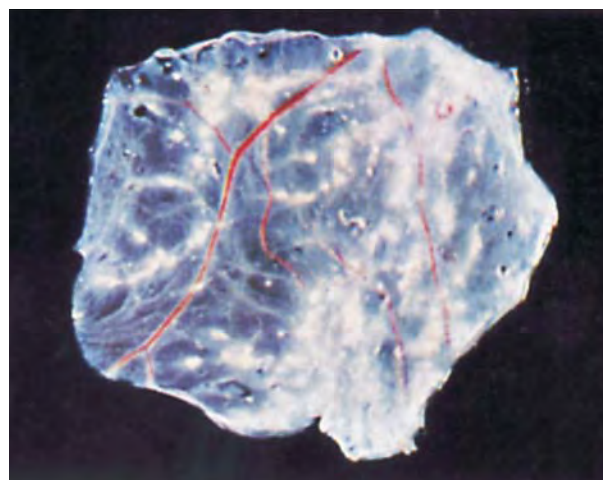


Рис. 20.73. Бляшки на ХАО через 72 години інфікування вірусом віспи

Специфічна профілактика. Натуральна віспа належить до керованих інфекцій. Стійкий напружений пожиттєвий імунітет проти вірусу натуральної віспи створює жива вісповакцина для шкірного введення. У зв'язку з ліквідацією віспи у світі обов'язкові щеплення проти неї відмінені з 1980 року.

20.18.2. ВІРУС ВІСПОВАКЦИНИ

Таксономія. Вірус вісповакцини (*vaccinia virus*) відноситься до родини Poxviridae роду Orthopoxvirus. Прототипний штам – VACV.

Віруси натуральної віспи, віспи корів та вісповакцини, або вірус вакцини, створюють перехресний імунітет, що дало можливість свого часу використати останній для специфічної профілактики та успішної реалізації програми ліквідації віспи натуральної на земній кулі. Походження вірусу вісповакцини активно дискутується. Вважають, що вірус вакцини існує тільки як лабораторний або вакцинний штам (*Variola vaccinae*). Його походження до останнього часу невідоме. Дехто вважає, що він походить від вірусу віспи корів, який свого часу застосовував для щеплення Е. Дженнер.

Віруси натуральної віспи, віспи корів та вісповакцини відрізняються за рядом біологічних властивостей. Зокрема, *vaccinia virus* швидко викликає розвиток ЦПД у чутливих до нього культурах клітин (ЦПД формується при температурі 40 °C), виявляє гемаглютинуючі властивості, на ХАО формує більші за розмірами бляшки сірувато-білого кольору.

Для одержання вакцинних препаратів вірус вводили в організм телят шляхом тотального шкірного зараження. Після утворення пустул матеріал зішкрябували зі шкіри, консервували гліцерином, титрували, розфасовували і висушували. Людині вакцина наносилася на скарифіковану шкіру, де через кілька днів розвивались пустули, що згодом загоювалися рубцюванням.

20.18.3. ВІРУС КОНТАГІОЗНОГО МОЛЮСКА

Таксономія. Вірус контагіозного молюска відноситься до родини Poxviridae роду Molluscipoxvirus. Прототипний штам – MOCV.

Вірус патогенний тільки для людини, переважно молодих осіб та людей з імунodefіцитом. За-

хворювання проявляється у вигляді еритематозних вузликів на шкірі, які потім набирають вигляду біло-рожевих капсул. Передається від людини до людини при прямому контакті через мікротравми шкіри і слизових оболонок. Захворювання може поширюватись через плавальні басейни, особливо у дітей. У молодих осіб локалізація біло-рожевих капсул довільна. У осіб з імунodefіцитом – по всьому організму (генералізовано). У дорослих найчастіше локалізується на статевих органах. Перебіг захворювання доброякісний.

Вірусологічна діагностика можлива шляхом виділення вірусу в культурі клітин HeLa, KB та деяких інших.

20.18.4. ВІРУСИ ВІСПИ КОРІВ, МАВП, ВІРУС ОРФ ТА ІНШІ

Вірус віспи корів

Таксономія. Вірус віспи корів (*cowpox virus*) відноситься до родини Poxviridae роду Orthopoxvirus. Прототипний штам – CPXV.

Перші згадки про захворювання людини, викликане віспою корів, відносять до XVIII століття. До початку 70-х років XIX століття таке захворювання вважали професійним для доярок, фермерів, що інфікуються збудником при доїнні та обслуговуванні хворих корів. У більшості випадків захворювання має доброякісний перебіг із розвитком поодиноких елементів на руках (кисті рук, великий та вказівний пальці) чи на обличчі, інколи в інших місцях, де порушена цілісність шкірного покриву (мікротравми шкіри). Зараження людини вірусом віспи корів можливе при контакті не тільки з коровами, але й з іншими тваринами, включаючи лабораторних тварин (білі щури), диких гризунів, природні осередки яких знаходяться на величезній території від Центрально-Азійських пустель до тундри.

Інкубаційний період складає в середньому 3 доби. На 4–5 добу утворюється папула, яка швидко перетворюється у пухирець (везикулу), а потім у пустулу. Пустули лопаються, починається гноєтеча і підсихання з утворенням кірок. Через 3 тижні кірка відпадає, а на її місці лишається характерний рубець.

Інколи перебіг захворювання ускладнюється внаслідок генералізації процесу, ураження очей, розвитком енцефаліту.

Вірус віспи мавп

Таксономія. Вірус віспи мавп (*monkeypox virus*) відноситься до родини Poxviridae роду Orthopoxvirus. Прототипний штам – MPXV.

Вірус віспи мавп патогенний не тільки для мавп, але й для людей і гризунів. Уперше був виділений *Von Magnus et al.* у 1958 році у Копенгагені в Інституті сироваток, від яванських мавп, що були завезені із Сінгапуру. Вірусом було уражено майже 30 % завезеного поголів'я. Захворювання характеризувалося тривалим інкубаційним періодом (50–60 діб) та висипом, що вкривав усю поверхню тіла тварин. У 2003–2004 роках у США з'явилися перші повідомлення про захворювання серед людей, викликані вірусом віспи мавп, яких тримали вдома, а також після контакту з імпортованими з Африки ціветтами, степовими собачками (*Cynotus ludovicianus*) та деякими видами гризунів. В Африці захворювання зустрічається переважно серед людей, що живуть у Демократичній Республіці Конго, Ліберії, Камеруні, Нігерії, Заїрі та деяких інших країнах і мають контакт з тваринами.

Інкубаційний період триває від 7 до 21 доби, в середньому 12 діб. Клінічні прояви захворювання у людини нагадують натуральну віспу: генералізований пустульозно-папульозний висип, висока температура, головний біль, лімфаденопатія. Серед ускладнень реєструють вторинну бактеріальну інфекцію шкіри, бронхопневмонію, діарею, кератити із втратою зору. Летальність становить у середньому 9,8 %. Захворювання особливо небезпечне для дітей віком до 15 років.

Вакцинація проти віспи забезпечує утворення специфічного імунного захисту і проти вірусу віспи мавп.

До 1981 року багато вчених вважали, що вірус віспи мавп від людини до людини не передається, що людина здатна заразитися лише при контакті з хворою твариною. Проте сучасні дані, отримані через чверть сторіччя після ліквідації натуральної віспи, доказово свідчать про падіння колективного імунітету проти віспи натуральної та поширення вірусу віспи мавп від людини до людини при внутрішньолікарняних спалахах інфекції, у домашніх осередках тощо. Описані випадки 2, 3, 4 і навіть 8 генерацій зараження вірусом віспи мавп від людини до людини, що може бути сприйнято як загроза масштабного епідемічного поширення цього збудника у майбутньому.

Вірус Орф

Таксономія. Вірус Орф (*Orf virus*) відноситься до родини Poxviridae роду Parapoxvirus. Прототипний штам – ORFV.

Викликає контагіозну ектому, або хворобу Орф – інфекційний пустульозний дерматит. Захворювання супроводжується високою температурою та везикулярним висипом на обличчі і руках. Основний резервуар вірусу – вівці.

Вірус Тана

Таксономія. Відноситься до родини Poxviridae роду Yatapoxvirus, прототипний штам – TanV. Вірус патогенний для мавп. *Tanapox virus* – вірус віспи мавп Тана – циркулює серед населення невеликого племені, що проживає уздовж берегів річки Тана в Кенії. Основними клінічними ознаками захворювання є гарячка, що супроводжується появою на тілі людини тільки одного елемента висипу.

20.19.

РОДИНИ PAPILLOMAVIRIDAE І POLYOMAVIRIDAE

До 2002 року ці віруси були представлені родиною Papovaviridae. Відповідно до рішення 7 Міжнародного Конгресу з таксономії вірусів, з родини Papovaviridae відокремлені дві нові самостійні родини – Papillomaviridae і Polyomaviridae. Представники цих родин – прості за складом віруси кубічного типу симетрії, середніх розмірів, із дво-

спіральною циркулярною ДНК, що здатна до інтеграції в геном клітини-господаря. Широко розповсюджені у популяції людей (40–80 % дорослих серопозитивні до папіломавірусів, 75 % – до поліомавірусів). Мають виражені онкогенні властивості. Докладна характеристика – у розділі 20.21 “онкогенні віруси”.

Існує група вірусів, яким притаманна факультативна (необов'язкова) тропність до гепатоцитів (герпесвіруси, кору, аденовіруси, ентеровіруси та інші). У той же час є віруси, у яких тропність до гепатоцитів постійна (облігатна). Це віруси гепатитів А, Е (із фекально-оральним механізмом передачі), В, С, D, G (з парентеральним механізмом передачі) та нещодавно відкриті віруси TT і SEN, роль яких в ураженні печінки щойно досліджується.

20.20.1. ОБЛІГАТНІ ГЕПАТОТРОПНІ ВІРУСИ

Серед інфекційної патології людини особливе місце займають вірусні гепатити. До облігатних гепатотропних вірусів з фекально-оральним механізмом передачі належить вірус гепатиту А, клініка якого була описана ще в XIX столітті як катаральна жовтяниця, або хвороба Боткіна. Нині гепатит А розповсюджений по всій земній кулі та реєструється щороку майже у 1,4 млн осіб різного віку. Гепатит Е з подібним механізмом передачі – реєструється переважно в країнах субтропічного і тропічного поясів. До 80-х років XX століття його називали “гепатит ні А, ні В” і тільки зараз він виділений у самостійну нозологічну форму як гепатит Е. Серед вірусних гепатитів із переважно парентеральним механізмом передачі найнебезпечнішими та найбільш вивченими на сьогодні є вірусні гепатити В і С. Щорічно на земній кулі вірусом гепатиту В інфікується близько 50 млн і вмирає від 1,5 до 2 млн осіб. Носіями вірусу гепатиту В у світі стали майже 400 млн осіб. В Україні тільки в 2003 році показник захворюваності на гепатит В становив 14,5 на 100 000 населення, а носіями вірусу є близько 1 млн громадян.

Гепатит D, так само як і гепатит В, практично має широкое, проте нерівномірне розповсюдження. Частота випадків коінфекції коливається в різних країнах від спорадичної реєстрації до 25–30 % від кількості хворих на гострий HBsAg-позитивний гепатит.

Загрозлива ситуація склалась у світі щодо гепатиту С. Відкритий лише в 1989 році, збудник

вірусного гепатиту С на початку нового XXI століття став найбільш розповсюдженим, а кількість людей, інфікованих вірусом гепатиту С, сягнула 1 млрд осіб, що складає майже 20 % усього населення планети.

Гепатити В і С мають свої певні особливості та розбіжності, що стосуються як будови і властивостей збудника, так і патогенезу захворювання, клінічного перебігу, специфічної лабораторної діагностики та профілактики. Проте є і те, що об'єднує ці парентеральні гепатити, – це можливість надзвичайно небезпечних наслідків перенесеного захворювання – цирозу та первинного раку печінки (гепатокарциноми).

Використання новітніх молекулярно-біологічних методів дослідження у вірусології, і особливо ПЛР у різних її варіантах, дозволили останнім часом відкрити декілька нових вірусів – G, TT, SEN, роль яких у патології людини ще вивчається.

20.20.1.1. ВІРУС ГЕПАТИТУ А

Таксономія. Вірус гепатиту А був відкритий у 1973 р. С. Фейнстоном. За сучасною класифікацією вірус гепатиту А (ВГА) входить до складу родини Picornaviridae, роду Hepatovirus. Вірус гепатиту А (HAV) включає 1 серотип (прототипний штам).

Структура. За структурними особливостями ВГА не відрізняється від інших пікорнавірусів (рис. 20.74).

Це РНК-вмісний вірус простої будови. Віріон має сферичну форму, діаметром 27–30 нм. Його капсид побудований за кубічним типом симетрії. ВГА (за старою класифікацією ентеровірус 72) має багато спільного з ентеровірусами, проте йому притаманні і деякі особливості в структурі геному та біологічних властивостях, які відрізняють його від інших представників родини. Геном представлено РНК+, лінійною, нефрагментованою молекулою, що містить 7500 нуклеотидів. Особливість нуклеотидного складу геному полягає у порівняно низькому вмісті гуаніну і цитозину. Вірус антигенно однорідний, головний антиген позначається як HA Ag.

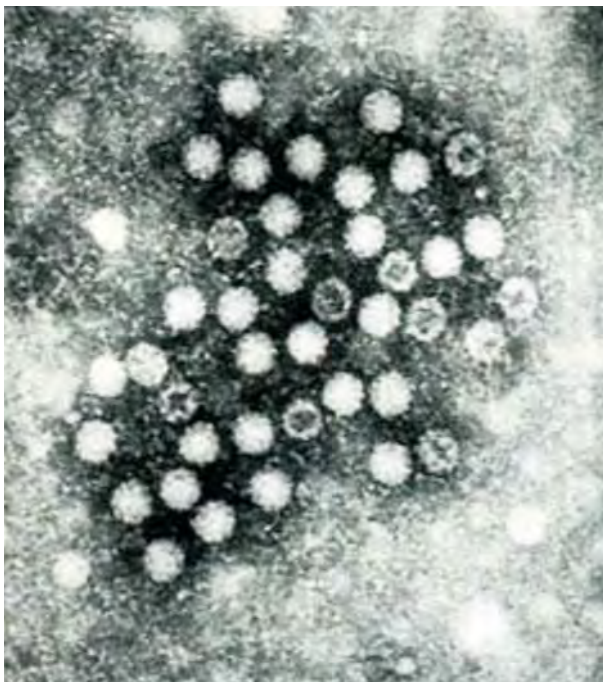


Рис. 20.74. Електронограма вірусів гепатиту А

Культивування. Тривалий час ВГА не вдавалося культивувати в умовах *in vitro*. Нині ВГА культивують у перещеплюваних культурах клітин нирки ембріона макаки-резус (FRhK 4), зеленої мавпи (4647), а також у культурах MRC-5, клітинах гепатоми PLC/PRF-5.

Резистентність. ВГА характеризується надзвичайною стійкістю до впливу фізико-хімічних чинників, що забезпечує тривале виживання вірусу в об'єктах довкілля. В умовах сухого середовища вірус зберігається протягом тижня, в рідкому – від 3 до 10 місяців. Вірус нечутливий до дії хлороформу, ефіру, фреону, лугів та кислот. Стійкий при рН від 3,0 до 10,0. Часткова інактивація відбувається при дії активного хлору у концентрації 0,5–1,5 мг/л при температурі +5 °С протягом 15 хв. Повна інактивація ВГА настає під дією хлорного вапна, перманганату калію, сполук йоду, хлораміну Т, формаліну. ВГА характеризується більшою стійкістю до дії високих температур, ніж ентеровіруси – при температурі +60 °С зберігається без втрати інфекційних властивостей протягом 12 год, при кип'ятінні – інактивується через 5 хв. При температурах –20 та –70 °С – зберігається роками.

Епідеміологія. Гепатит А (ГА) – антропонозна інфекція. Людина – єдине джерело вірусу в

природі. Підтримка циркуляції вірусу в природі повністю відбувається за рахунок його надзвичайної стійкості до дії фізико-хімічних чинників довкілля.

Джерелом збудника інфекції є людина, хвора на будь-яку форму ГА. Найнебезпечніші з точки зору поширення ВГА – хворі з безсимптомним, безжовтяничним перебігом або з атиповими формами інфекції.

Механізм передачі – фекально-оральний. Віруси виділяються з фекаліями уже в кінці інкубаційного періоду у величезній кількості – 10^8 і більше в 1 г фекалій. Із появою жовтяниці інтенсивність виділення вірусу з фекаліями зменшується. Чинниками передачі ГА є вода, харчові продукти, предмети догляду за хворими, забруднені руки, а в дитячих колективах – іграшки, горщики тощо.

ГА має повсюдне поширення. Офіційно кожного року реєструється понад 1,4 млн випадків ГА. Інтенсивність поширення ГА в різних країнах пов'язана з умовами життя, рівнем санітарної культури населення. Розрізняють країни та регіони з дуже високою ендемічністю розповсюдження ВГА, середньою та низькою ендемічністю. Країни з низьким і дуже низьким рівнем ендемічності щодо ВГА мають розвинену економіку, високий рівень культури та санітарно-гігієнічних умов проживання. Для ГА характерна осінньо-зимова сезонність, хворіють головним чином діти віком від 5 до 15 років.

Патогенез та клінічні прояви. Інкубаційний період при ГА становить 15–50 днів, частіше – 30 днів. Проникаючи в організм людини, вірус первинно розмножується в клітинах епітелію тонкої кишки та регіонарних лімфатичних вузлах, потім проникає у кров. Період вірусемії при ГА короткий і співпадає з останніми днями інкубаційного періоду та першими днями хвороби. У цей же час ВГА виділяється з фекаліями (таке виділення починається за два тижні до появи жовтяниці), проникає у печінку та інтенсивно розмножується в гепатоцитах. Важливо підкреслити, що руйнування гепатоцитів відбувається не за рахунок цитопатичної дії вірусу при його репродукції, а внаслідок імунопатологічних процесів, які розвиваються за участі Т-лімфоцитів.

Клінічно ГА може перебігати безсимптомно або у стертії безжовтяничній формі. Встановлено, що такі форми значно перевищують жовтяничні, особливо серед дітей. Переджовтянична стадія характеризується грипоподібним синдромом, анорексією, блюванням, іноді – діареєю. Жовтянична стадія характеризується жовтяничністю склер та шкірних покривів, збільшенням розміру печінки та болями

у правому підребер'ї. У крові відзначається підвищений рівень білірубину (непряма реакція) і високий рівень активності печінкових ферментів АлАТ і АсАТ. Тривалість захворювання в середньому становить 2–3 тижні, рідко до 6 міс., без переходу у хронічну форму. Відновлення структури та функції печінки відбувається протягом 2–4 міс. У цілому перебіг захворювання доброякісний, важкі форми та ускладнення відзначаються рідко.

Імунітет. Після перенесеного захворювання формується стійкий пожиттєвий імунітет, зумовлений гуморальними антитілами класу IgG.

Вірусологічна діагностика. Матеріалом для дослідження служать фекалії та сироватка крові. Діагностика спрямована головним чином на визначення серологічних маркерів вірусної інфекції – специфічних антитіл (анти-НА) класу IgM методом ІФА в сироватці крові.

Можливе виявлення ВГА у фекаліях хворих методом ІФА та застосування простих /швидких тестів на основі ІХА (рис. 20.75).

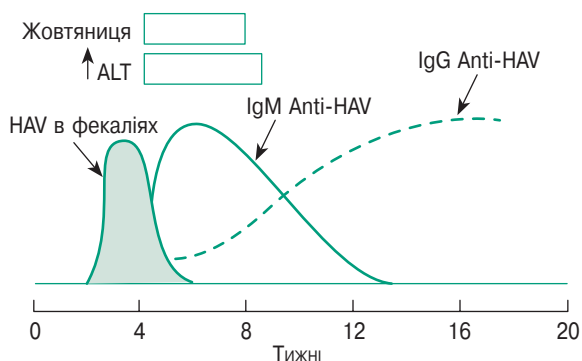


Рис. 20.75. Маркери гепатиту А на різних стадіях захворювання

У спеціалізованих лабораторіях можливе виділення ВГА у перещеплюваних культурах клітин нирок мавпи або гепатомі.

Розроблені методи виявлення вірусної нуклеїнової кислоти на основі ЗТ-ПЛР та молекулярної гібридизації.

Лікування. Симптоматичне.

Профілактика. Неспецифічна профілактика спрямована на покращення санітарної культури населення, санітарно-гігієнічних умов життя, дотримання умов і норм водокористування та водопостачання населення тощо.

Для специфічної пасивної імунопрофілактики використовують гамма-глобулін за епідпоказаннями.

Найбільш реальним засобом специфічної профілактики ГА є вакцинація прошарку населення, який не має імунітету до цього захворювання. Застосовуються жива атенуйована вакцина (наприклад, у КНР) та культуральна концентрована інактивована вакцина для дорослих і для дітей (моновакцина проти ГА та комбінована вакцина проти ГА і ГВ). Тривалість поствакцинального імунітету після імунізації інактивованими вакцинами складає 10 років.

20.20.1.2. Вірус гепатиту В

Гепатит В (раніше – сироватковий гепатит) – широко розповсюджене інфекційне захворювання, збудником якого є вірус гепатиту В людини (*Hepatitis B virus* – HBV). Вірус було відкрито у 1970 році, коли D. S. Dane, C. H. Cameron, M. Briggs за допомогою методу ІЕМ вперше виявили у крові хворих на сироватковий гепатит збудника, який у подальшому був названий “частками Дейна”. Наукова група експертів ВООЗ у 1973 році затвердила офіційну номенклатуру гепатитів, де сироватковий гепатит був визначений як гепатит В (ГВ), а сам збудник – HBV.

Таксономія. За сучасною класифікацією вірусів HBV належить до ДНК-вмісних вірусів родини *Нерадnaviridae*, роду *Orthohepadnavirus*. Відомо 8 генотипів HBV (HBV-A, HBV-B... HBV-H) та 24 підгенотипи, що викликають захворювання у людини (A1-5, B1-5, C1-5, D1-5, F1-4). При цьому різниця в геномах вірусів, що належать до різних генотипів, становить не менше 8 %, а підгенотипів – не менше 4 %.

Структура. HBV має сферичну форму, діаметром 42 нм, і складається із зовнішньої ліпопротеїнової оболонки, завтовшки 7 нм, та нуклеокапсиду (*core*), що має форму ікосаедра (двадцятигранника), діаметром 28 нм (рис. 20.76).

Зовнішня оболонка двошарова, і в її складі є фосфоліпіди та поверхневий протеїн (HBsAg, від англ. *hepatitis B surface antigen*), що складається з головного, середнього та великого білків. До складу нуклеокапсиду входять вірусні білки-антигени: HBcAg та його розчинна форма – HBeAg, кільцева дволанцюгова ДНК (геном вірусу), кінцевий білок і ДНК-полімераза. Схематично структуру HBV представлено на рис. 20.77.

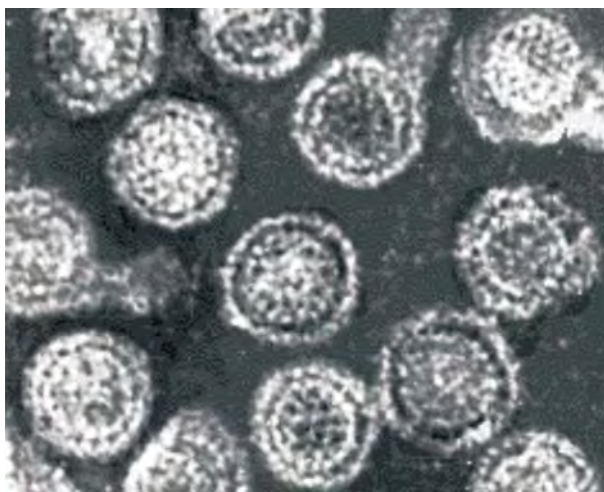


Рис. 20.76. Електронограма HBV. Негативний контраст

Геном HBV представлено унікальною двонитковою, кільцевою ДНК, яка складається із 3200 пар нуклеотидів (коливання від 3182 до 3221 у різних штамів, виділених від хворих). Молекулярна маса ДНК дорівнює $1,6\text{--}2,0 \times 10^6$ дальтон (Да). Зовнішній ланцюг ДНК (“–ланцюг”) довший за внутрішній ланцюг (“+ланцюг”) на 20–45 %. У процесі відтворення HBV “+ланцюг” постійно добудовується за допомогою вірусного ферменту ДНК-полімерази. Кільцева структура ДНК підтримується за рахунок перекриття комплементарних 5'-закінчень обох ланцюгів. Із 5'-закінченням негативного ланцюга ДНК ковалентно з'єднаний низькомолекулярний білок, що впливає на особливості реплікації геному.

На “–ланцюгу” ДНК розташовані чотири відкриті рамки зчитування: S, C, X, P. Висока інформаційна ємність геному HBV досягається за рахунок часткового перекриття відкритих рамок зчитування деяких генів. Так, гени S і C перекриваються при зчитуванні іРНК для повного білка P. Крім вищевказаних чотирьох генів, у ДНК HBV визначені регуляторні послідовності, що відповідають за синтез білків та реплікацію вірусу (рис. 20.78).

Ген S кодує поліпептиди HBsAg і поділяється на три ділянки: власне ген S, ділянки пре-S1 та пре-S2. Ген S відповідає за кодування антигенних детермінант HBsAg та вміст усієї інформації про нього. Продуктом трансляції гена S є головний білок HBsAg з молекулярною масою 24 кДа (p24), який також має глікозиловану форму з

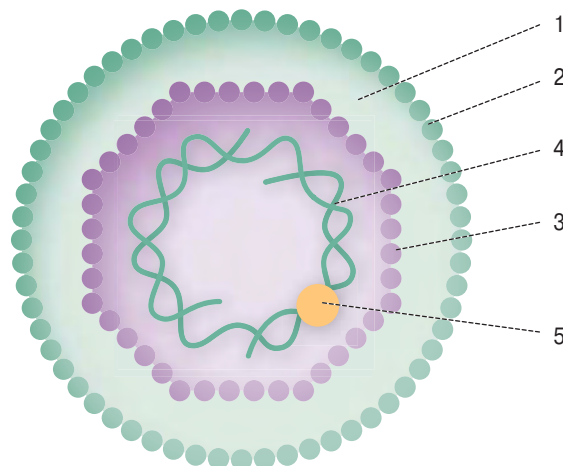


Рис. 20.77. Схема будови HBV. 1-Суперкапсид, 2-HBsAg, 3-нуклеокапсид, 4-ДНК, 5-ДНК-полімераза

молекулярною масою 27 кДа (gp27). Ділянка гена пре-S2:S кодує середній глікозилований білок з молекулярною масою 33/36 кДа (gp33/gp36). Ділянка гена пре-S1: пре-S2:S кодує великий білок з молекулярною масою 39/42 кДа (p39/gp42). Для того щоб зібрати поверхневий антиген в імунологічно активні частки діаметром 22 нм, та їх подальшого утворення, достатньо ємності власне гена S. Білки пре-S1:пре-S2 необхідні для формування поверхневої оболонки інфекційних віріонів HBV. Ці білки можна виявляти в сироватці крові хворих на ГВ у гострій стадії хвороби, коли відбувається інтенсивне розмноження вірусу. Середній та великий білки зовнішньої оболонки HBV відіграють важливу роль у взаємодії вірусної частки з гепатоцитом. Так, великий білок (пре-S1) є носієм домінуючого антигенного сайту “а” і відповідає за видову специфічність вірусу. Середній білок (пре-S2) має специфічні рецептори до полімеризованого альбуміну, рецептори якого у великій кількості розташовані на гепатоцитах. Видалення ділянки гена пре-S2 призводить до втрати здатності середнього білка зв'язуватися з полімеризованим альбуміном. Таким чином, пре-S ділянки HBsAg виконують декілька біологічно важливих функцій: беруть участь у взаємодії вірусу з клітиною, мають високу антигенність та імуногенність, ініціюють утворення віруснейтралізуючих антитіл, регулюють генетичне обмеження імунної відповіді та формування вірусних часток. В оболонці частки Дейна присутні усі три форми антигенів, що кодуються зонами пре-S1, пре-S2 та S у співвідношенні 1 : 1 : 4.

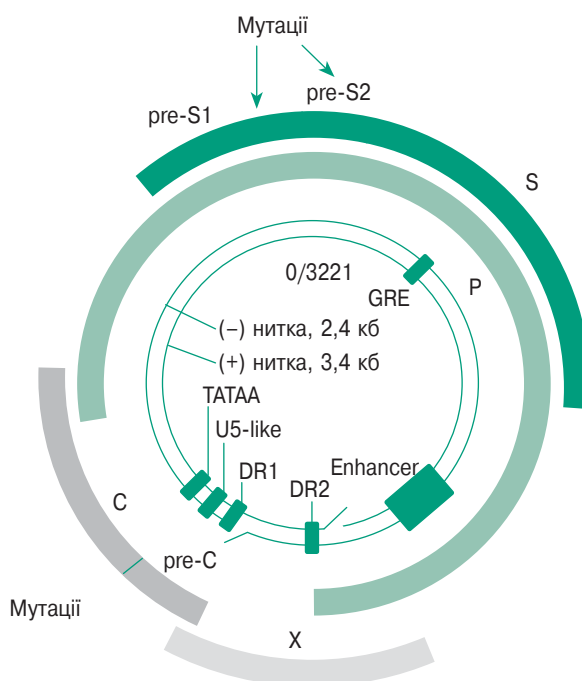


Рис. 20.78. Організація геному *HBV*

HBsAg (раніше – австралійський антиген) може виявлятися у цитоплазмі гепатоцитів, у складі віріонів та у вільному стані в сироватці крові (10^{12} в 1 мл). У сироватці крові, поруч із частками Дейна, він утворює сферичні (діаметром 16–25 нм, у середньому 22 нм) та ниткоподібні (філаментозні, діаметром 18–20 нм і довжиною 200–700 нм) форми (рис. 20.79).

HBsAg за своєю антигенною будовою неоднорідний. Він має одну спільну групоспецифічну антигенну детермінанту “а”, яка є протективним антигеном, та декілька субтипів детермінант: d, y, w, r, k, t, g, x, f. Класифіковано 9 основних субтипів (ayw1, ayw2, ayw3, ayw4, ayz, adrq–, adrq+, adw2, adw4) та п’ять субтипів, що рідко зустрічаються (awr, adrw, adyg, adyw, adywr). Така антигенна розмаїтість збудника пов’язана з інтенсивними генетичними змінами, в основному за рахунок мутацій. Гіпермутабельними ділянками геному є гени С, pre-C, pre-S1 і pre-S2 (рис. 20.78).

Ген С кодує білки нуклеокапсиду (серцевинні або ядерні – HBsAg і HBeAg). Він поділяється на власне ген С та послідовність pre-C. Ген С кодує білок з молекулярною масою 22 кДа (p22), який є структурним мономером HBsAg та його розчинної антигенної різновидності HBeAg з молекулярною вагою 16 кДа. Ділянка pre-C кодує білок, регуля-

торна і сигнальна функції якого необхідні при синтезі серцевинного антигену.

HBeAg виявляється в ядрі інфікованого гепатоцита і в крові тільки у складі віріона як його внутрішня складова частка. У вільному стані HBeAg у сироватці крові не виявляється. HBeAg є конформаційно зміненим HBsAg (серцевинним антигеном) і його можна виявити безпосередньо у частках Дейна, а також у вільному стані в сироватці крові. При обробці детергентом HBeAg виявляється два антигенні варіанти HBeAg: HBeAg-1, що має легкі зв’язки з HBsAg, і HBeAg-2, що має тісніші зв’язки з HBsAg. У сироватці крові HBeAg знаходиться у вигляді двох поліпептидів: з малою (від 16 до 21,5 кДа) і великою молекулярною масою (від 45 до 80 кДа). Виявлено три серологічні варіанти HBeAg, які позначаються як e1, e2 і e3.

Ген Х кодує білок з молекулярною масою біля 17 кДа. Із представників родини *Hepadnaviridae* ген Х присутній тільки в ДНК вірусу гепатиту В людини, лісових бабаків та земляних білок і відсутній у ДНК вірусу гепатиту пекінських качок (рід *Avihepadnavirus*). Він є активатором усіх генів HBV, а також деяких клітинних промоторів. Оскільки він був знайдений в ядрах клітин гепатокарциноми, то припускається зв’язок експресії гена Х із розвитком гепатокарциноми. У хворих на гепатокарци-

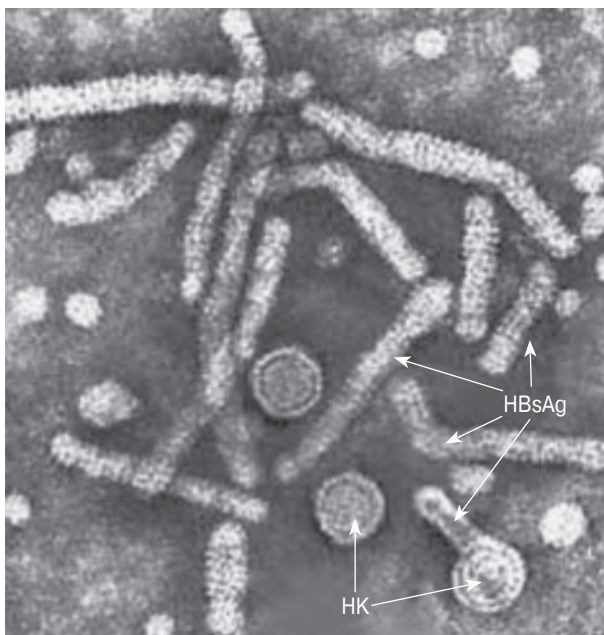


Рис. 20.79. Електронограма HBsAg та часток ДНК

ному виявляють у значній кількості антитіла (анти-HBx) до білка гена Х, але достовірна функція цього гена і антитіл, що утворюються до нього, до кінця не з'ясована.

Ген Р охоплює 80 % “-ланцюга” геному і частково перекриває всі інші гени, кодує полімерази, якій притаманні три ензиматичні функції (ДНК-полімерази, зворотної транскриптази і рибонуклеази), а також кодує термінальний білок – “праймер”. Молекулярна маса кодованого геном Р білка – біля 20 кДа.

Культивування. HBV не культивується в курячих ембріонах, лабораторних тваринах та клітинних культурах. Він здатний розмножуватися тільки в організмі людини та людиноподібних мавп. Так, на шимпанзе можна відтворити ГВ-інфекцію з усіма її клініко-морфологічними проявами, за винятком симптому жовтяниці.

Стратегія вірусного геному та репродукція

HBV потрапляє в гепатоцит, адсорбується на його поверхні за допомогою білків ділянки пре-S, потім шляхом рецепторного ендоцитозу проникає в клітину (рис. 20.80).

Після “роздягання” за допомогою вірусної ДНК-полімерази відбувається добудова короткої ділянки “+ланцюга” ДНК HBV, і тим самим утворюється ковалентно замкнута, в подальшому суперспіралізована, ДНК HBV. НК потрапляє в ядро клітини,

де відбувається реалізація стратегії геному вірусу. Клітинна РНК-полімераза транскрибує “-ланцюг” з утворенням РНК-прегеному (мРНК, 3,8 тис. нуклеотидів). З однієї матриці ДНК зчитується багато копій РНК-матриць. Затравкою синтезу “-ланцюга” є білок, що ковалентно зв'язаний з 5'-кінцем “-ланцюга”. Приєднання білка до матриці є сигналом до пакування реплікативного комплексу в попередники серцевинних (core) часток. Наступним етапом репродукції є зворотна транскрипція. Продуктом зворотної транскрипції є утворення повного “-ланцюга” ДНК на РНК-матриці за допомогою віруспецифічної ДНК-полімерази, якій притаманні усі властивості зворотної транскриптази. У процесі утворення ДНК “РНК-прегеном” руйнується за допомогою Н-рибонуклеази. В подальшому на “-ланцюгу” ДНК відбувається синтез короткого “+ланцюга” ДНК. Затравкою синтезу “+ланцюга” виступає олігорибонуклеотид, що відповідає 5'-кінцю прегенома. Новоутворена кільцева структура ДНК HBV разом з ДНК-полімеразою включається до складу нуклеокапсиду. Формування зовнішньої оболонки вірусу відбувається в процесі брунькування нуклеокапсиду через ендоплазматичний ретикулум, де до її складу залучаються ліпіди та HBsAg. У процесі своєї реплікації HBV прямої цитопатичної дії на гепатоцит не виявляє.

Період напівжиття частки HBV складає 24 години, а кількість синтезованих в інфікованому організмі за день віріонів – понад 10^{11} .

У процесі реплікації HBV утворюється дві форми віріонів: повні (інфекційні) частки, що мають ДНК, і неповні (неінфекційні) – без ДНК.

Резистентність. HBV притаманна висока стійкість до негативного впливу різноманітних фізико-хімічних чинників. Температуру -20°C витримує понад 10 років. При нагріванні до температури 100°C зберігає інфекційну активність протягом 5 хв. Терморезистентність вірусу підвищується за умови наявності або захисту збудника білками крові. Вірус стійкий до тривалого впливу кислого середовища (рН 2,3), до дії УФ-випромінювання, спиртів, фенолу. Чутливий до дії формаліну, ефіру, хлораміну.

Епідеміологія. ГВ є широко розповсюдженою хворобою серед населення земної кулі. Понад 2 млрд осіб із 6 млрд, що проживають на Землі, протягом життя перенесли в тій чи іншій формі ГВ, а біля 400 млн лишилися носіями HBsAg на все життя. 25 % носіїв HBV помирають від хронічного ГВ.

Ризик зараження HBV в регіонах із широким його розповсюдженням постійно знаходиться на

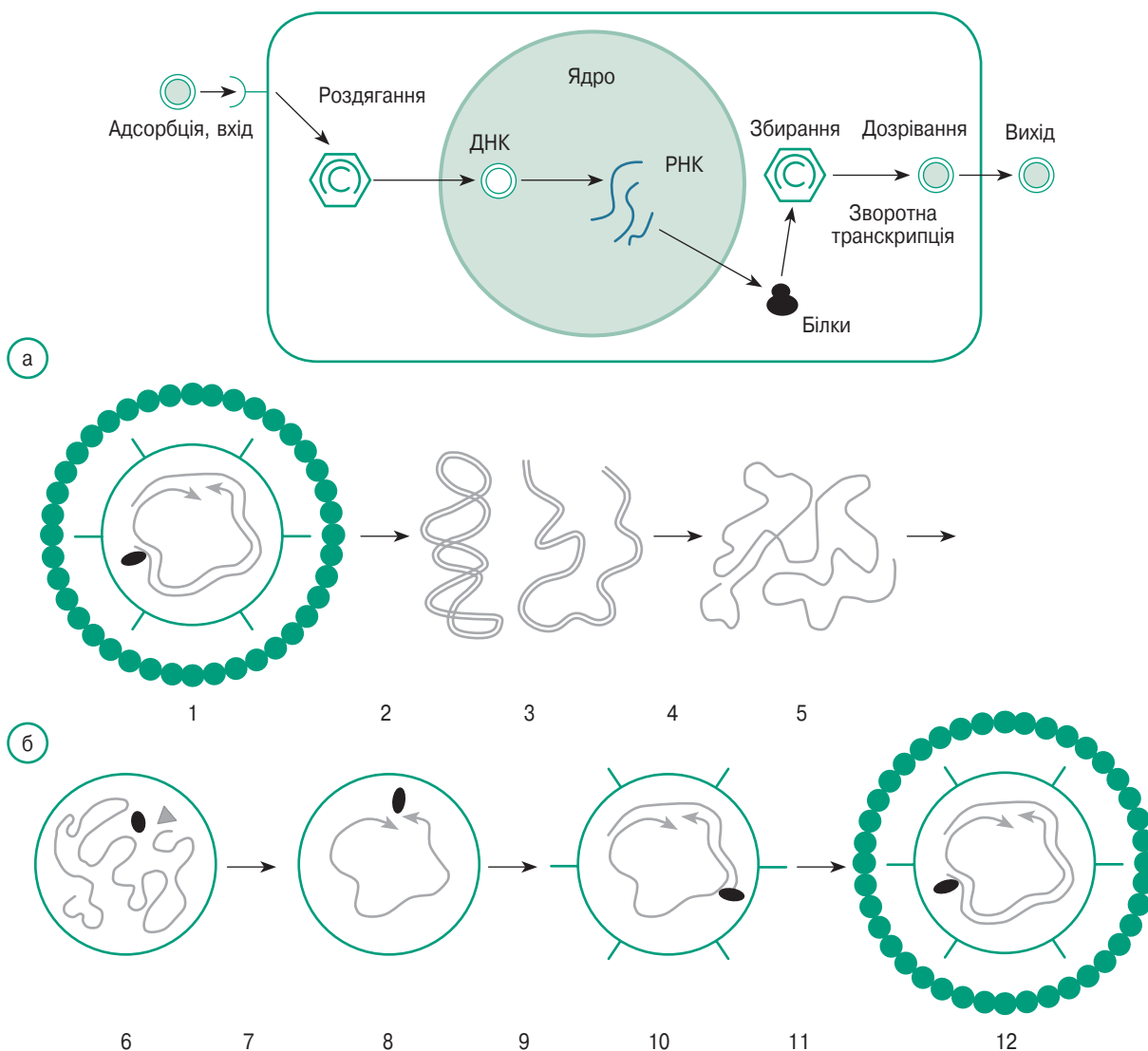


Рис. 20.80. Репродукція *HBV* у гепатоцит

а – схема репродукції; *б* – фази дозрівання віріона:

1. Віріон поза клітиною з полімеразою та ковалентно зв'язаним білком. 2. Вхід в клітину і вивільнення ДНК. 3. ДНК – шаблон для транскрипції. 4. Синтез РНК. 5. Однориткова +РНК, “пре-геном”. 6. Незрілий нуклеокапсид з пре-геномом, ДНК-полімеразою та білком-праймером. 7. Зворотна транскрипція для синтезу ДНК, (-нитка), розпад пре-геному. 8. Проміжний нуклеокапсид з -ниткою ДНК. 9. Синтез ДНК (“+нитка”) та білків оболонки. 10. Дозрілий нуклеокапсид. 11. Вихід із формуванням суперкапсиду. 12. Позаклітинний віріон.

високому рівні. У більшості випадків інфікування відбувається в ранньому дитинстві, коли ризик розвитку хронічної інфекції надзвичайно високий. Випадків гострого ГВ дуже мало, оскільки у дітей раннього віку перебіг інфекції в основному безсимптомний. Проте показник захворюваності хронічними гепатитами та раком печінки серед дорослих високий.

Інфікування *HBV* в регіонах із середнім розповсюдженням має місце серед усіх вікових груп населення. Часто реєструються випадки гострого ГВ серед підлітків та дорослих. Високі показники хронічного інфікування *HBV* підтримуються за рахунок немовлят та дітей.

У регіонах з низьким розповсюдженням *HBV* зараження відбувається головним чином у дорослих

із груп ризику (внутрішньовенних наркоманів, гомосексуалістів, хворих, які перебувають на гемодіалізі, та інших).

Особливістю епідемічного процесу для ГВ є ендемічний характер захворюваності та відсутність епідемій. Захворюваність носить спорадичний або груповий характер; відсутня як сезонна, так і будь-яка періодичність по роках. До епідемічного процесу найчастіше залучаються особи чоловічої статі.

ГВ є однією з актуальних медичних і соціальних проблем в Україні. Україна належить до регіону із середнім розповсюдженням ГВ (2,2 % населення є носіями HBsAg).

В Україні реєстрація випадків ГВ в основному відбувається за наявності симптому жовтяниці. Усі хворі з безжовтяничним та безсимптомним перебігом хвороби, у більшості випадків, не діагностуються і залишаються поза офіційною реєстрацією. Тільки на території Північно-Західної України співвідношення зареєстрованих випадків гострого ГВ та осіб зі стертими формами хвороби, які лишаються поза офіційною реєстрацією, протягом перших 5 років життя складає 1 : 178, у віці 5–15 років – 1 : 55, у віці 15–25 років – 1 : 21. Дійсна захворюваність на ГВ в Україні у 5–10 разів перевищує офіційну. Частота виявлення серологічних маркерів (HBsAg і анти-HBc) серед медичних працівників України складає 33,3 %, хворих на венеричні захворювання – 49,3.

ГВ – антропонозна інфекція. HBV спричиняє патологічні процеси тільки у людини і в експериментальних умовах – у людиноподібних мавп.

Єдиним джерелом інфекції в природі є інфікована людина. Це можуть бути люди, хворі на гострий чи хронічний ГВ, а також “здорові вірусоносії”. У випадках ГВ людина стає джерелом інфекції в кінці інкубації і продовжує ним бути до повного зникнення вірусу із організму. Особливо небезпечним і постійним джерелом HBV є хворі з безсимптомними та безжовтяничними клінічними формами ГВ, які складають біля 60–70 % від загальної кількості хворих на гострий ГВ у дорослих. У новонароджених дітей відсоток безжовтяничних та безсимптомних форм сягає 90–95 %. У регіонах, де постійна реєстрація хронічних вірусних гепатитів відбувається протягом багатьох років, кількість безсимптомних та безжовтяничних клінічних форм кожного конкретного дня у 30–40 разів перевищує кількість хворих на гостру маніфестну форму ГВ. Таким чином, хворі на хронічний ГВ формують своєрідне депо, що забезпечує безперервність епідемічного процесу.

Є велика група осіб, що за своєю професійною чи іншою діяльністю може бути інфікована HBV і стати потенційним джерелом інфекції. Цю групу складають: медичні працівники, які постійно мають контакт із кров'ю та іншими біологічними рідинами й органами людини, контамінованими HBV; донори та реципієнти крові, її препаратів, органів і чоловічого сім'я; хворі лікарняно-профілактичних установ, яким проводиться велика кількість оперативних та інших парентеральних втручань; хворі з хронічними хворобами печінки невідомої етіології; діти, народжені від матерів, які є носіями HBsAg і особливо HBeAg; внутрішньовенні наркомани; особи, які мають невпорядковані статеві стосунки з багатьма партнерами; гомосексуалісти; ВІЛ-інфіковані особи.

ГВ – типова кров'яна інфекція. Концентрація HBV у крові інфікованої людини сягає 10^9 віріонів в 1 мл крові, а інфікуюча доза міститься в 0,00004–0,000001 мл крові. Передача HBV відбувається парентеральним шляхом (природним і штучним), де головним чинником передачі виступає кров або інша біологічна рідина, контамінована HBV. До природних шляхів передачі HBV належать: прямі статеві контакти, передача від матері до дитини (“вертикальний” – передача через плаценту, перинатальний та постнатальний – передача під час пологів та після них), прямі й непрямі побутові контакти.

Статевий шлях передачі HBV реалізується як при гетеросексуальних, так і при гомосексуальних контактах, особливо у осіб, що мають невпорядковані статеві контакти. Внаслідок порушення цілісності слизових оболонок та шкіри HBV потрапляє в організм неіммунного*** статевого партнера, оскільки він у високих концентраціях знаходиться в крові, спермі та вагінальних виділеннях. Передача вірусу від інфікованої матері до дитини може відбуватися в утробі через плаценту (трансплацентарно) та під час пологів. Трансплацентарне зараження складає лише 6–10 % у випадках, коли мати захворіла на ГВ у першому чи другому триместрі вагітності. Коли жінка хворіє на ГВ у третьому триместрі вагітності, то вірогідність передачі HBV дитині збільшується.

Під час пологів дитина через пошкоджену шкіру інфікується HBV при контакті зі слизовими оболонками, кров'ю та секретами статевих органів матері, при ковтанні амніотичної рідини та материнської крові, інфікованих HBV. Встановлено, що перинатальна передача вірусу від інфікованої матері до дитини у світі складає 1 %. У разі перинатального зараження діти при народженні, як правило, є HBsAg-негативними і тільки через 1–3

місяці стають HBsAg-позитивними. Перинатальна передача вірусу від матері до дитини можлива не тільки у випадку гострого ГВ, але й у випадку, коли мати є хронічним носієм вірусу.

Якщо вагітна жінка є носієм тільки HBsAg, то вірогідність інфікування дитини складає 10–25 %. Коли мати є носієм HBsAg і HBeAg, то вірогідність інфікування дитини може сягати від 50 до 100 %. При цьому понад 90 % новонароджених, інфікованих перинатально, стають хронічними носіями HBV.

Якщо інфікована вагітна жінка звільняється від носійства HBeAg, а в її крові виявляються тільки анти-HBe, то у новонароджених дітей протягом 3–4 місяців відбувається сероконверсія в анти-HBs і вони перестають бути HBsAg-позитивними.

Перинатальний шлях передачі HBV є головним в ендемічних на ГВ регіонах. Формування серед новонароджених хронічних носіїв вірусу (особливо серед дівчаток) створює можливість подальшої передачі його наступним поколінням. Подальша передача вірусу від інфікованої матері до дитини після її народження може відбуватися під час годування грудним молоком.

HBV може передаватися шляхом побутових контактів від вірусоносія до неімунної людини при безпосередньому контакті через ранову поверхню, мікротравми або через забруднені кров'ю спільні прилади для гоління, зубні щітки, рушники, носовики, мочалки тощо. Навколо активного джерела інфекції формуються сімейні вогнища.

До штучних шляхів передачі HBV належать різноманітні медичні та немедичні парентеральні втручання. Часте використання з діагностичною та лікувальною метою різноманітних медичних інвазійних маніпуляцій призводить до широкого розповсюдження вірусу як серед пацієнтів, так і серед медичних працівників. Чинниками передачі вірусу служать кров та її компоненти, органи і тканини, а також різноманітні медичні інструменти і прилади, контаміновані кров'ю інфікованої людини.

Надзвичайно часто передача HBV відбувається шляхом немедичних інвазійних втручань: під час проколювання мочки вуха, татуювання, ритуальних насічок, обрізання, гоління та інших косметичних процедур. І тут головними чинниками передачі вірусу є інструменти, контаміновані HBV кров'ю, що містить HBsAg.

Патогенез та клінічні прояви. Інфікування організму людини відбувається при безпосередньому проникненні HBV у кров або через слизові чи шкірні покриви під час пологів, при статевих та тісних побутових контактах. Потрапивши в гепатоцит,

вірус починає інтенсивно розмножуватися. Розвиток інфекційного процесу може відбуватися двома шляхами: реплікативним та інтегративним. Реплікативна форма інфекції веде до розвитку гострого або хронічного гепатиту і цирозу печінки, тоді як інтегративна – до розвитку “здорового” вірусоносійства, неактивного хронічного гепатиту, цирозу печінки та первинної гепатокарциноми.

Крім гепатоцитів, HBV активно розмножується у мононуклеарних лейкоцитах (моноцитах, Т- та В-лімфоцитах, NK-клітинах) і гранулоцитах, що, у свою чергу, призводить до розвитку ряду позапечінкових проявів, а саме: періартеріїтів, гломерулонефритів, системних васкулітів та інших захворювань, опосередкованих утворенням імунних комплексів.

У стадії перебігу хронічної HBV-інфекції у різних вікових групах відзначаються певні особливості. Так, у новонароджених має місце стан імунної толерантності, коли у крові виявляється HBeAg, високий титр ДНК HBV, у печінці (при біопсії) спостерігається картина легкого хронічного гепатиту, а активність амінотрансфераз нормальна.

Виділяють декілька провідних ланок у патогенезі ГВ, серед них – проникнення вірусу в організм людини з подальшим інфікуванням гепатоцитів, розмноження та вихід новоутворених віріонів на поверхню гепатоцитів і у кров, залучення та активація імунологічних реакцій, націлених на нейтралізацію і виведення вірусу з організму, ураження інших органів і систем, формування імунітету, звільнення від збудника та видужання (чи гіперімунна реакція організму з трансформацією у фульмінантний гепатит з летальним завершенням), формування хронічного гепатиту.

Розмноження HBV призводить до виходу його антигенів та новоутворених віріонів на мембрану гепатоцитів. Прямої цитопатичної дії на гепатоцит HBV не виявляє. Підтвердженням цього є відсутність клінічних і лабораторних ознак порушення функції печінки як у продромальному періоді, так і при “здоровому” вірусоносійстві. На початку хвороби, коли спостерігається висока реплікативна активність HBV, у печінці хворих виявляються мінімальні патоморфологічні зміни. Руйнування інфікованих гепатоцитів відбувається головним чином за допомогою клітинних імунних реакцій, опосередкованих Т-лімфоцитами, природними кілерами (NK-клітинами), К-клітинами, макрофагами і за допомогою різноманітних цитокінів.

У процесі руйнування інфікованих гепатоцитів з них виходять вірусні антигени (HBcAg, HBeAg, HBsAg), які, у свою чергу, стимулюють імунну

систему до утворення специфічних антитіл (анти-HBc IgM, анти-HBc IgG, анти-HBe, анти-HBs).

Присутність HBeAg у вільному стані в крові пригнічує як клітинний, так і гуморальний імунітет. Блокуючи утворення гамма-інтерферону, він тим самим гальмує пізнання Т-клітинами вірусних антигенів та утворення специфічних антитіл В-лімфоцитами, затримує швидке виведення HBV з організму.

Із появою специфічних антитіл утворюються імунні комплекси, які захоплюються макрофагами і в подальшому виводяться з організму за допомогою нирок. В результаті накопичення імунних комплексів в організмі виникають різноманітні патологічні симптоми, а саме: висипи на шкірі, артеріїти, артралгії, гломерулонефрит та інші.

Тяжкість клінічного перебігу ГВ значною мірою залежить від вираженого цитолізу гепатоцитів та величини некрозу печінки.

Клінічна картина характеризується симптомами ураження печінки і у більшості випадків супроводжується жовтяницею. Можливий перебіг захворювання і без жовтяниці. У типових випадках ГВ розрізняють 4 періоди: інкубаційний (2–6 міс., залежно від інфікуючої дози), початковий (переджовтяничний), гострий (жовтяничний), реконвалесценції. Гострий гепатит у 5–10 % випадків переходить у хронічний з розвитком цирозу печінки та пожиттєвого носійства вірусу. Вірогідність виникнення пожиттєвого носійства у дітей першого року життя становить 50–90 %.

Імунітет. Гуморальний імунітет представлений переважно антитілами до поверхневого антигену (анти-HBs), які з'являються у сироватці крові хворих на гострий вірусний ГВ в періоді реконвалесценції. Титр анти-HBs із часом підвищується. Як правило, анти-HBs-позитивні пацієнти одночасно є й анти-HBc-позитивними. В той же час після проведення вакцинації анти-HBs-позитивні особи являються анти-HBc-негативними. Анти-HBe антитіла визначаються у сироватці крові реконвалесцентів гострого ГВ, а також у безсимптомних хронічних носіїв HBV. У гострому періоді вірусного ГВ з'являються анти-HBc-IgM, які зберігаються в крові протягом шести і більше місяців. Необхідно зазначити, що анти-HBc-IgM можуть також визначатися і у хронічних носіїв вірусу, але в низькому титрі. Анти-HBc IgG з'являються у періоді реконвалесценції і, будучи "антитілами пам'яті", зберігаються протягом усього життя.

Клітинний імунітет звільняє організм від інфікованих гепатоцитів, завдячуючи цитолітичній активності CD8 Т-лімфоцитів. Перехід гострої форми у хронічну зумовлений здебільшого дефектами клі-

тинного імунітету, а саме – дефіцитом інтерферону-утворення (альфа-інтерферону) та ІЛ-1. У осіб із хронічним персистуючим гепатитом В виражений Т-клітинний імунітет відсутній.

Вірусологічна діагностика. При проведенні лабораторної діагностики гепатиту В враховують закономірності появи тих чи інших маркерів на різних стадіях захворювання (рис. 20.81).

Виявлення специфічних серологічних маркерів у крові (HBsAg, анти-HBs, HBeAg, анти-HBe, анти-HBc IgM, анти-HBc IgG) проводять за допомогою сучасних тест-систем для ІФА; HBsAg (в пунктатах печінки) – за допомогою МФА; ДНК HBV – за допомогою ПЛР.

На виявленні HBsAg за допомогою ІФА базується контроль безпеки крові донорів України. Разом з тим, є наукові дані про те, що у частини людей, хворих на гострий ГВ (до 10 %), HBsAg не визначається навіть при застосуванні високочутливих методів імунодіагностики. Порівняно з ІФА виявлення НК за допомогою ПЛР є більш чутливим методом.

Крім класичного ІФА, сьогодні набувають широкого вжитку швидкі імунохроматографічні тести. За допомогою цих тестів лікар і пацієнт мають змогу швидко отримати результат навіть в амбулаторних умовах. Використання цих тестів не вимагає дорогого обладнання та висококваліфікованого медичного персоналу. Облік результатів дослідження відбувається протягом 2–15 хвилин.

Лікування. Найчастіше хворим на хронічний ГВ призначають інтерферонотерапію або інтерферонотерапію у комбінації з ламівудином.

Профілактика. Засоби попередження ГВ передбачають вплив на всі рушійні сили епідемічного процесу: джерело інфекції, механізм передачі та сприйнятливість до HBV.

Рання діагностика та госпіталізація хворих на гострий ГВ, диспансерний нагляд за реконвалесцентами (до зняття їх з нагляду) та хворими на хронічний ГВ і "здоровими" вірусоносійцями певною мірою обмежують розповсюдження HBV. З інфікованими особами ведеться роз'яснювальна робота як з потенційним джерелом інфекції, щодо дотримання ними санітарно-гігієнічних правил у сім'ї, колективі.

Запобігання штучних парентеральних шляхів передачі HBV передбачає:

- дослідження усіх донорів крові, органів, тканин, чоловічого сім'я на наявність маркерів HBV (HBsAg, анти-HBc) та активність трансаміназ;

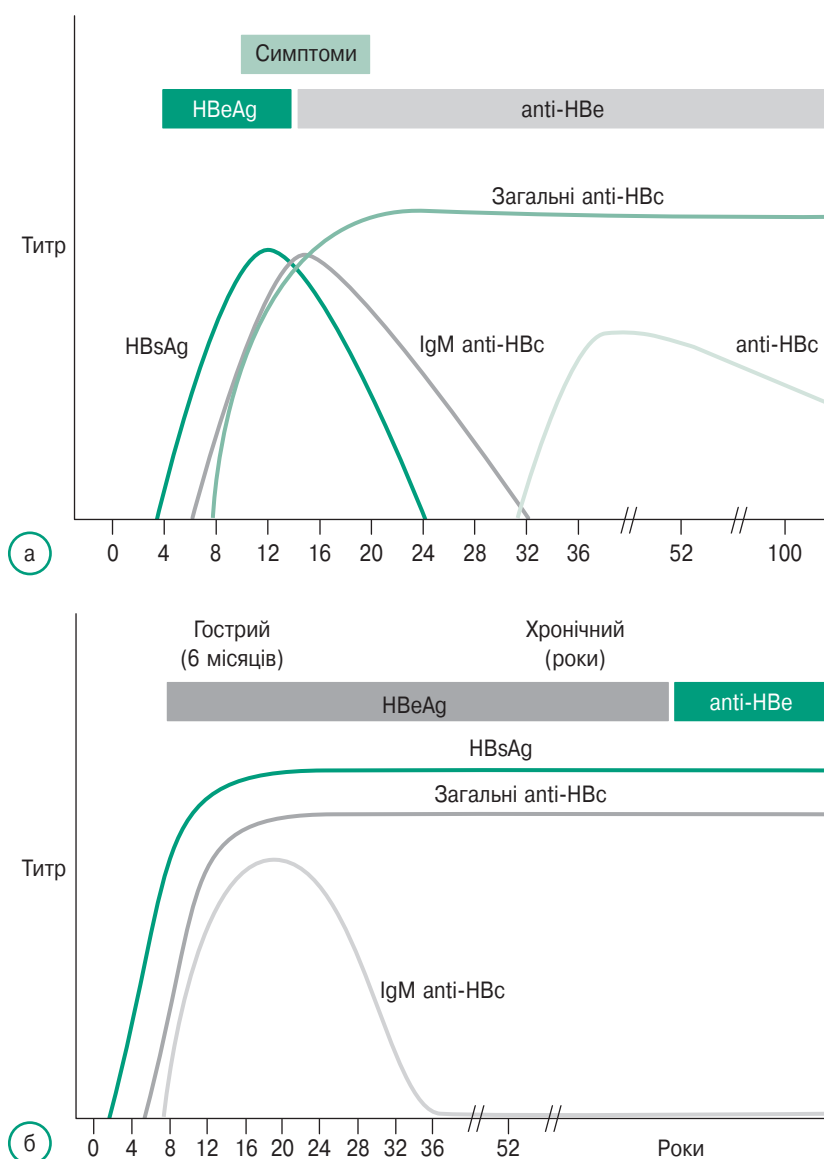


Рис. 20.81. Маркери гострого (а) та хронічного (б) гепатиту В на різних стадіях захворювання

- переливання тільки обстеженої консервованої крові; недопущення до донорства осіб із груп ризику (наркоманів, алкоголіків, повій, гомосексуалістів та інших), як потенційних джерел HBV;
- переливання гетерологічної крові тільки в крайніх випадках за життєвими показаннями, при цьому використовувати головним чином кровозамінні розчини;
- виконання будь-яких інвазійних втручань проводити тільки за допомогою стерильних медичних інструментів та апаратури з дотри-

- манням медичним персоналом усіх правил епідемічного режиму і серед них – засобів індивідуального захисту (халати, маски, рукавички тощо);
- якісну дезінфекцію, передстерилізаційну обробку та стерилізацію інструментів багаторазового використання;
- правильну утилізацію медичних інструментів разового користування (автоклавування або спалювання).

Передачі HBV від інфікованої матері до дитини у 80–95 % вдається запобігти шляхом своєчасної

імунізації новонародженої дитини. Таким дітям у перші 12 годин після народження вводять у верхню бокову ділянку стегна 0,5 мл гамма-глобуліну ГВ, а в другу ніжку – 0,5 мл вакцини; через 1 місяць вводять 0,5 мл вакцини і через 6 місяців – 0,5 мл вакцини.

Надійним засобом захисту населення від ГВ є вироблення несприйнятливості шляхом його вакцинації.

У 1982 році була створена плазмозна вакцина, а в 1986 році – рекомбінантна, яка містить очищений HBsAg, одержаний за допомогою генноінженерної біотехнології із культури дріжджових клітин (*Saccharomyces cerevisiae*), у які вбудований ген S HBV, що кодує HBsAg. На сьогодні багатьма фірмами світу виробляються моновакцини (проти HBV) та комбіновані вакцини (проти HAV + HBV, проти дифтерії, кашлюку, правцю + HBV).

Понад 20-річне спостереження у різних регіонах світу показує високу ефективність вакцинації; сероконверсія відбувається більше ніж у 95 % щеплених. Якість імунної відповіді на введення вакцини залежить від віку людини, стану її здоров'я. Так, у людей, старших за 40 років, антитілоутворення слабше. У осіб, які мають порушення імунної системи, та у хворих, що перебувають на гемодіалізі, імунна відповідь ослаблена, і це вимагає додаткового введення вакцини після первинної 3-разової вакцинації. Захисний титр анти-HBs є 10 МО/л і більше. Після перенесеного ГВ захисний титр зберігається протягом усього життя, що забезпечує довічний імунітет. Після вакцинації анти-HBs виявляються у титрах 100–500 МО/л і більше у 92–95 % щеплених. Захисний титр антитіл у щеплених зберігається протягом 5–10 років.

Наказом МОЗ України № 276 від 31.10.2000 року щеплення проти гепатиту В поділяється на три розділи: щеплення за віком, щеплення за епідемічними показаннями та рекомендовані щеплення.

Щеплення за віком передбачає вакцинацію усіх новонароджених дітей за схемою: 0 (перші 10 годин життя), 3 міс., 5 міс.

Можуть застосовуватися й альтернативні схеми вакцинації: 0, 1, 6 міс. життя дитини; 3, 4, 5 міс. від народження дитини при наявності комбінованої вакцини. Введення протигепатитної-В вакцини дозволяється у поєднанні з одночасним щепленням проти дифтерії, кашлюку, правця та поліомієліту. Діти, народжені матерями-носіями HBsAg, вакцинуються за схемою: 0 (перші 12 годин життя), 1, 6, 12 міс. життя дитини.

20.20.1.3. Вірус гепатиту С

Гепатит С (ГС) – убиквітарна інфекційна хвороба, спричинена вірусом гепатиту С (*Hepatitis C virus* – HCV). До кінця 80-х років XX сторіччя його називали “гепатитом ні А, ні В” з парентеральним механізмом передачі.

Таксономія. HCV належить до родини Flaviviridae, роду Нерасівірус. До цієї ж родини належать віруси жовтої лихоманки, денге, кліщового енцефаліту, гепатиту G.

Структура. Віріон має сферичну форму, діаметр біля 55–65 нм, складний за будовою, РНК-вмісний. У центрі віріона розташована серцевина, яка утворена нуклеокапсидом ікосаедричної форми. Серцевина (ядро) вкрита зовнішньою ліпідною оболонкою, в яку заглиблені поверхневі білки вірусу (рис. 20.82).

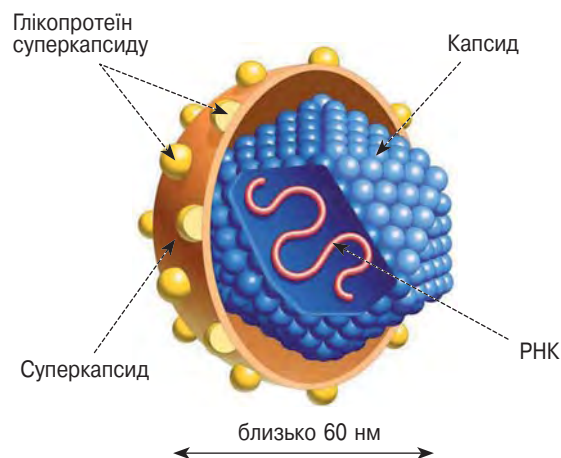


Рис. 20.82. Структура віріона HCV

Геном HCV представлений одноланцюговою лінійною молекулою РНК з позитивною полярністю (РНК⁺), що містить 9400–9600 нуклеотидів. Організація геному HCV подібна до такої у інших флавівірусів. У геномі виділяють дві зони, які кодують структурні та неструктурні білки вірусу. Геном має одну відкриту рамку зчитування, що транскрибується у єдиний поліпротеїн-попередник, який складається з 3011 амінокислот і підлягає післятрансляційному розщепленню вірусспецифічними та клітинними протеазами на 3 структурних та 7 неструктурних білків. Встановлено, що гени для структурних білків розташовані ближче до 5'-кінця РНК, а для неструктурних – до її 3'-кінця (рис. 20.83).

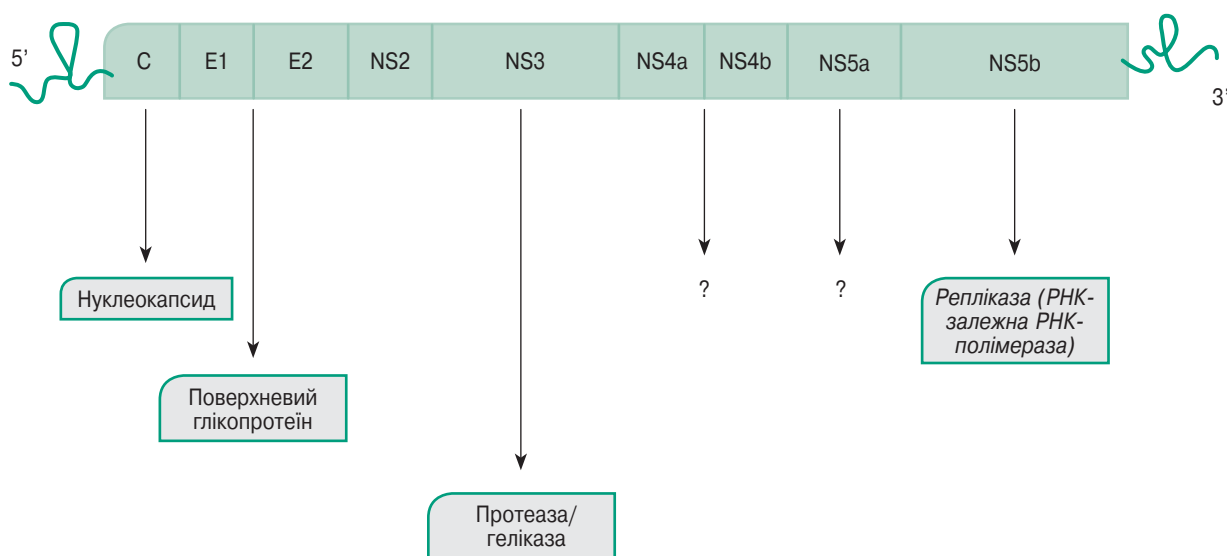


Рис. 20.83. Схематичне зображення геному *HCV* та його функції

Структурні білки *HCV*, а саме, С-протеїн (від англ. *core* – серцевина) разом з РНК утворює нуклеокапсид, розташований у центрі вірусної частинки. Виявлені три форми С-протеїну, а саме: повного розміру (p21), зрізану (p19), форму, яку знайдено у ядерцях інфікованих гепатоцитів (p16). P21 та p19 виявляються у мембранах ендоплазматичного ретикулу. На своїй поверхні С-протеїн утворює різні висококонсервативні В-клітинні епітопи, наявність яких надзвичайно важлива для визначення антитіл до *HCV*. Різні форми С-білка виконують різну функцію у процесі репродукції *HCV*. Так, p21 та p19 беруть участь у збиранні дочірніх віріонів, формуючи серцевину, P16 – здатен зв'язуватися з рибосомами і впливати на експресію клітинних онкогенів, що задіяні у розвитку гепатоцелюлярної карциноми печінки у пацієнтів з хронічним гепатитом С. Просування саме p16 С-білка із цитоплазми у ядро гепатоцита також сприяє ініціації механізму трансформації клітини. Вважають, що p16 і p21 по-різному впливають і на транскрипцію пухлинного рецептора p53: перший блокує її, а другий – значно посилює.

До структурних білків відносяться також два поверхневі білки, що позначаються як E1 та E2 (перша літера від англійського слова *Envelope* – оболонка). Вони мають м.м. 31 та 70 кДа відповідно і заглиблені у двошарову ліпідну структуру, формуючи зовнішню оболонку віріона. Ці білки гліко-

зильовані і мають С-термінальний гідрофобний домен, який є мембранним якорем, що занурює білки у ліпідні структури. E1 і E2 мають також по декілька діленьць N-глікозилювання. Функцією цих білків є забезпечення ранніх етапів репродукції *HCV*, і насамперед – прикріплення віріона до чутливої клітини. Поверхневі білки *HCV* є протективними антигенами, які беруть участь у формуванні противірусного імунітету та у вислизанні вірусу від імунної відповіді організму.

Доведено, що E1 здатен взаємодіяти з антигеномною молекулою РНК *HCV*. Ця обставина не виключає можливості існування зрілих віріонів з геномом негативної полярності (РНК⁻). Білок E2 у складі протеїну-попередника розташований за білком E1. Вони є взаємозалежними білками: при відсутності білка E2 порушується просторова конфігурація білка E1. Білки E1 і E2 з'єднані між собою у комплекси. При детальному вивченні білка E2 було доведено його існування у двох формах, що позначаються як gp70A (E2) і gp70B (E2-p7). У ділянці геному E2 міститься інформація про невеликий білок p7, якого немає у структурі віріона. Можливо, це неструктурний білок NS1, але його функція ще до кінця не з'ясована; p7 бере участь у виході (звільненні) дочірніх віріонів з інфікованої клітини.

Аналіз нуклеотидних послідовностей РНК різних штамів *HCV*, ізольованих від хворих у різних регіонах світу, або навіть від одного хворого, проте в

різні періоди хвороби, виявив високу гетерогенність його РНК. Найбільш значні відмінності послідовностей РНК знаходяться у N-кінцевій ділянці зони E2. Ці послідовності позначаються як "гіперваріабельні регіони" (ГВР). Гіперваріабельний регіон 1 (ГВР 1) довжиною у 20 амінокислот виявлений у всіх штамів вірусу, а гіперваріабельний регіон 2 (ГВР 2) довжиною всього у 7–10 амінокислот знайдений лише у вірусів, що віднесені до генотипу 1b. Таким чином, E2 має амінокислотні ділянки, які опосередковують безмежну мінливість HCV.

Неструктурні білки, які позначаються відповідно як NS1, NS2, NS3, NS4A-4B, NS5A-5B (від англ. *Non Structural*), не включаються у структуру вірусу, проте виконують різноманітні ферментативні функції. Остаточно функція деяких неструктурних білків ще не з'ясована.

HCV притаманна висока генетична мінливість, яка зумовлена частою заміною нуклеотидів в окремих регіонах його геному. Наслідком цього є існування кількох генотипів, великої кількості субгенотипів та їх квазіваріантів. Віруси, що належать до різних генотипів, відрізняються між собою в межах 30 %, до різних субтипів – у межах від 15 до 30 %, а до різних квазіваріантів – у межах від 1 до 15 % їх нуклеотидного складу. Генетична варіабельність HCV супроводжується, у свою чергу, гіперваріабельністю його білків і, як відзначалося, у першу чергу E2. Визнається існування від 6 до 14 основних генотипів і від 50 до 100 субгенотипів HCV.

Культуральні властивості. До останнього часу вірус не вдавалося культивувати в умовах *in vitro*. Є повідомлення про спроби культивування HCV в культурах клітин головного мозку новонароджених мишей та нирок ембріона свиней. Створена культура клітин гепатоми людини НерG2, яка підтримує реплікацію геному і навіть збирання вірусних часток HCV.

Класичною експериментальною моделлю, яка повністю відтворює клінічні, біохімічні та вірусспецифічні прояви HCV-інфекції, є мавпи шимпанзе.

Резистентність. HCV нестійкий до дії хлороформу та інших ліпідорозчинників, інактивується при температурі 60 °C протягом 30 хв., при температурі 100 °C – за 2 хв., чутливий до дії ультрафіолетового опромінення та багатьох відомих дезінфектантів.

Стратегія вірусного геному та репродукція. Схематично репродукція HCV в клітині представлена на рис. 20.84.

Інфікування HCV гепатоцита не призводить до інтеграції його геному в геном клітини, як це має

місце при HBV-інфекції. Досі не вирішене питання щодо механізмів руйнування гепатоцитів при HCV. Одні дослідники вважають, що HCV спричиняє пряму цитолітичну дію на гепатоцит, інші пов'язують руйнування гепатоцитів з розвитком імунопатологічних процесів в організмі. Дослідження останніх років виявили присутність у печінці вірусспецифічних Т-лімфоцитів, високий рівень вірусемії та розвиток блискавичної форми гепатиту на фоні імносупресивної терапії. Вважають, що Т-клітинний імунітет є головним чинником, який впливає на клінічний перебіг та подальші наслідки HCV-інфекції. Не виключено, що обидва механізми руйнування гепатоцитів можуть діяти одночасно або з переважанням того чи іншого на різних стадіях інфекційного процесу.

Епідеміологія. ГС є однією з найнебезпечніших хвороб печінки вірусної етіології, поширеність якої щорічно зростає. На думку більшості фахівців, на сьогодні кількість хронічних носіїв HCV у світі перебуває в межах від 150 до 500 млн. Називають і більш трагічні показники – близько одного мільярда інфікованих. Так, у США їх налічується біля 4 млн, у Західній Європі – 5 млн. Щорічна захворюваність на гострий ГС у США наприкінці 90-х років складала біля 40 тис. осіб, у 70–80 % з яких інфекція набула хронічного перебігу. Щорічно від ХГС в США помирає майже 10 000 людей, а 1000 хворим роблять трансплантацію печінки. У Росії, де захворюваність на ГС почали реєструвати з 1994 року, вона зросла з 3,2 на 100 тис. населення у 1994 році до 21,1 на 100 тис. у 2000 році. У 2001 р. в РФ вперше було спостережено зниження захворюваності на ГС до 16,7 на 100 000 населення. В Україні офіційна реєстрація ГС була введена тільки з січня 2003 р., і кількість хворих на ГС у цьому ж році сягнула 1327 осіб.

ГС нерівномірно розповсюджений у різних регіонах світу і навіть в окремих країнах. Частоту поширеності вірусу серед різних категорій населення визначають головним чином шляхом виявлення антитіл (анти-HCV).

Частота виявлення анти-HCV серед населення Західної Європи коливається від 0,23 до 2,2 %, в країнах Східної Європи і Азії – 1,5–4 %, у США – 0,1–3,0 %, в країнах Південної Америки – 4,4 %, у країнах Африки – 6–10 % і навіть 28 % у Єгипті.

Щорічний показник захворюваності на гострий ГС у Європі дорівнює 1–3 на 100 тис. населення. В індустріально розвинутих країнах Європи HCV є причиною 20 % гострого гепатиту, 70 % – хронічного гепатиту, 40 % – термінальних стадій цирозу,

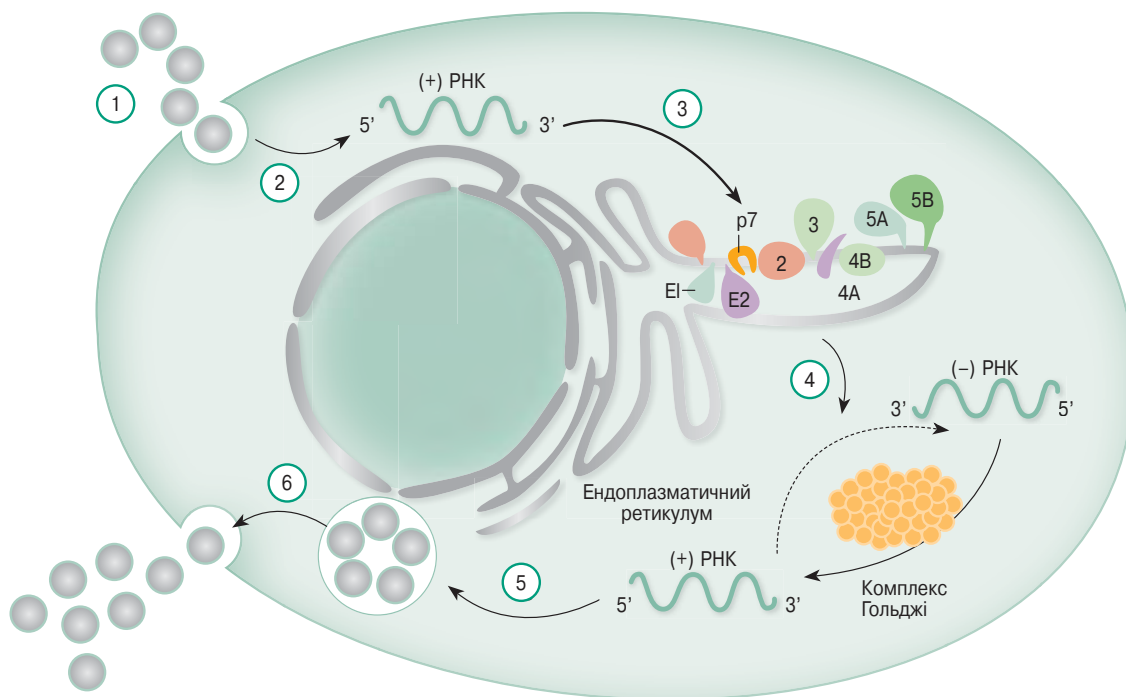


Рис. 20.84. Схема репродукції HCV

1. Адсорбція на мембрані клітини. 2. Проникнення вірусу в цитоплазму за механізмом рецепторного ендоцитозу та звільнення геномної РНК. 3. Зв'язування РНК⁺ з рибосомами і трансляція великого поліпротеїну-попередника з подальшим його процесингом (протеолітичним нарізанням на функціонально активні білки). 4. Реплікація дочірніх геномів через попередній синтез антигеному-матриці (мінус-ниткових РНК). 5. Збирання нових дочірніх вірусних часток за участю ендоплазматичного ретикулуму апарату Гольджі. 6. Вихід вірусу з клітини екзоцитозом.

60 % – гепатоцелюлярної карциноми і 30 % – трансплантації печінки.

ГС – антропонозна інфекція. Джерелом збудника інфекції є хворі на гострий та хронічний ГС, головним чином особи з безсимптомним перебігом хвороби.

При ГС переважає штучний парентеральний механізм передачі збудника, який може реалізуватися при всіх інвазійних процедурах медичного чи немедичного характеру. У медичних установах передача вірусу відбувається при переливанні інфікованої крові або її препаратів та при різноманітних діагностичних і лікувальних інвазійних втручаннях інструментарієм багаторазового використання з порушенням режиму його дезінфекції та протиепідемічного режиму роботи.

При ГС закономірністю епідемічного процесу, що пов'язаний зі штучним механізмом його пере-

дачі, є наявність груп підвищеного ризику зараження або потенційних джерел цієї інфекції: ін'єкційні споживачі наркотиків; реципієнти крові та органів, препаратів крові; платні донори крові; хворі та персонал відділень гемодіалізу; ВІЛ-інфіковані; медичні працівники.

ГС залишається однією з провідних проблем внутрішньолікарняних інфекційних хвороб, пов'язаних з гемотрансфузіями, введенням препаратів крові, іншими медичними втручаннями з діагностичними та лікувальними цілями. Так, HCV-інфекція широко розповсюджена серед хворих на гемофілію, яким постійно вводиться кріопреципітат, виготовлений із донорської плазми. Серед них частка інфікованих наближається до 100 %.

Ризик статевого шляху передачі теоретично можливий, але активність такого інфікування незначна. Обстеження подружніх пар, які прожили

разом 10 і більше років, коли один зі статевих партнерів був HCV-позитивним, дають підстави стверджувати, що статевий шлях передачі HCV відіграє надзвичайно низьку роль у розповсюдженні HCV.

Перинатальна передача HCV підтверджена, але зустрічається рідше і має місце у 5–7 % дітей, народжених матерями-носіями HCV, а це в 3,5 разів менше, ніж при ГВ. За рекомендаціями ВООЗ, вагітність не протипоказана жінкам, що інфіковані HCV.

Питання сприйнятливості людей до HCV залишається відкритим. Відомо, що біля 15 % осіб, інфікованих HCV, видужують спонтанно, у 25–30 % хворих перебіг інфекції носить безсимптомний

характер з нормальним рівнем активності аміно-трансфераз і в цілому з незначними гістологічними змінами. Більш як у 60–80 % хворих відбувається хронізація процесу з подальшим розвитком у частини хворих цирозу та раку печінки. Головними чинниками розвитку цирозу печінки є вік людини (у осіб старшого віку хвороба прогресує швидше, ніж у молодих людей); стать (чоловіки хворіють на ГС частіше за жінок); алкоголізм (зловживання алкоголем хворих на ГС призводить до швидкого розвитку цирозу печінки, а в подальшому і гепатокарциноми); наркоманія; коінфекція ВІЛ; коінфекція HBV (рис. 20.85)

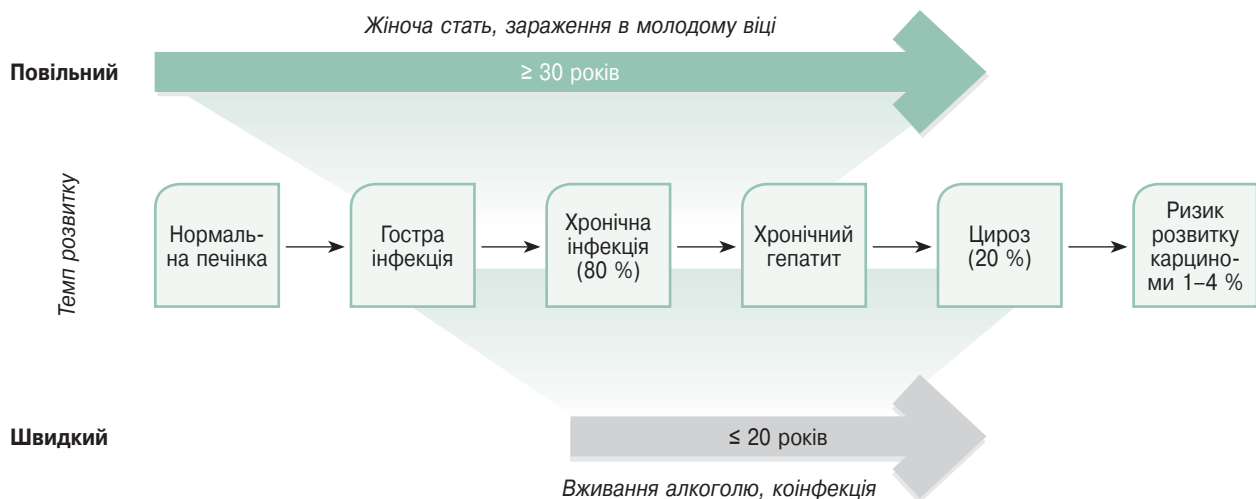


Рис. 20.85. Фактори ризику при гепатиті С.

Патогенез та клінічні прояви

Патогенез ГС вивчений недостатньо, але, як і при інших вірусних гепатитах, перебіг та прогноз захворювання, наявність та інтенсивність ураження печінки, інших органів і систем залежать як від властивостей вірусу, так і від самого організму людини. Залежними від вірусу є його вірулентність, патогенність, інфікуюча доза, активність і тривалість репродукції, здатність до мутацій, тропність, наявність прямої цитопатогенної дії збудника на чутливу клітину. Найважливішими ланками патогенезу, що пояснюють розвиток системних проявів при інфікуванні HCV, є: печінкова та позапечінкова репродукція вірусу; гетерогенність популяції збуд-

ника; наявність гіперваріабельних ділянок геному з частими мутаціями; прямий цитопатичний ефект вірусу; порушення імунної системи, обумовлені персистенцією і розмноженням вірусу.

Гепатоцит є "мішенню" для HCV. Взаємодія вірусу з клітиною починається з адсорбції його за допомогою прикріплювального білка E2 на рецепторних молекулах гепатоцитів, насамперед, CD81 (рис. 20.86). Можливо, роль клітинних рецепторів відіграють і ліпопротеїни низької щільності, але центральна роль належить зв'язці E2 (HVR-1) – CD81.

Крім гепатоцитів, чутливими до HCV є мононуклеарні клітини крові (моноцити /макрофаги), В-лімфоцити та поліморфноядерні лейкоцити, клі-

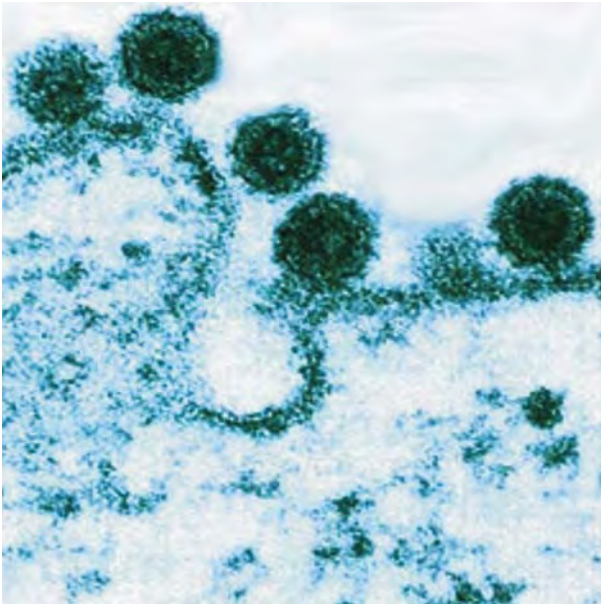


Рис. 20.86. Адсорбція HCV на поверхні клітини

тини кісткового мозку (клітини-попередники гемопоезу – CD34+, мегакаріобласти).

Інфікування саме цих клітин визначає численні імунологічні порушення, що реєструються у більше ніж половини хворих на хронічний гепатит С. Є дані про можливість репродукції HCV і в клітинах підшлункової залози, надниркових залоз, щитоподібної залози, селезінки та деяких інших.

Після інфікування HCV постійно присутній у крові хворої людини.

Визначено наступні три різновиди вірусемії: транзиторна вірусемія має місце при гострому перебігу ГС з одужанням, вона недовготривала і закінчується повним видаленням вірусу з організму; персистуюча вірусемія спостерігається в усіх випадках хронічного ГС і триває впродовж усього перебігу хвороби; поворотна вірусемія спостерігається у хворих на початку захворювання з подальшим зникненням вірусу із крові, а потім через декілька місяців у крові хворого знову починає виявлятися РНК HCV.

Крім гепатиту, при хронічній HCV-інфекції можливий розвиток позапечінкових ускладнень. Вони нерідко асоційовані з аутоімунними реакціями, віддзеркалюючи здатність вірусу до репродукції у В-лімфоцитах. ГС характеризується унікальним імунологічним феноменом – інтенсивною продукцією ревматоїдного фактора. Роль антигену у

цьому процесі виконує комплекс “HCV – ліпопротеїни низької щільності”. Більшість позапечінкових симптомів пов’язані із збільшенням продукції В-лімфоцитами ревматоїдного фактора, який складає основу криоглобулінів III та II типів. Криоглобуліни виявляють у 42–96 % осіб, інфікованих HCV, при цьому криопреципітати, як правило, містять антигени вірусу, його РНК та антитіла. У 10–15 % випадків відтворюється клінічна картина змішаної криоглобулінемії II. Позапечінкові симптоми формуються на основі васкуліту (слабкість, артралгії, пурпура), у випадках важкого перебігу спостерігаються ураження нирок (мембранопроліферативний гломерулонефрит) та нервової системи (периферійні нерви та головний мозок).

Доведена роль обтяжуючих чинників клінічного перебігу HCV-інфекції. Це наркоманія, алкоголізм, ураження печінки різноманітними токсичними речовинами, HBV /HCV, HAV /HCV – мікст-інфекції, ВІЛ-інфекція тощо.

Імунітет. Після перенесеної HCV-інфекції не створюється надійний імунний захист. Доказом цього є можливість реінфекції, що досить часто має місце у наркоманів, у хворих на гемофілію та у тих, хто перебуває на гемодіалізі. Припускається можливість повторного зараження людей не тільки гетерологічними, а навіть гомологічними штамми HCV.

Вірусологічна діагностика. Етіологічна специфічна діагностика важлива не тільки для диференціації ГС серед інших вірусних гепатитів, але й для визначення стадії захворювання, прогнозу перебігу хвороби, оцінки активності патологічного процесу та ефективності противірусної терапії. Орієнтуються на появу тих чи інших маркерів на різних стадіях захворювання. Найбільш поширеним серологічним маркером ГС є визначення антитіл до вірусу (рис. 20.87). Так, скринінгові (якісні) етіологічні тести специфічної лабораторної діагностики ГС дозволяють виявити вірусспецифічні антитіла класів IgM та IgG, а верифікаційні – антитіла окремо до структурних та неструктурних білків HCV і підтвердити достовірність одержаних при скринінговому дослідженні позитивних результатів. Для виявлення специфічних антитіл розроблено швидкі ІХА-тести.

Принципову роль у діагностиці ГС відіграють молекулярно-генетичні дослідження – ПЛР, в основі якої лежить детекція РНК збудника, його генотипу та субгенотипу.

Інформативність специфічних лабораторних досліджень суттєво підвищується за оцінки харак-

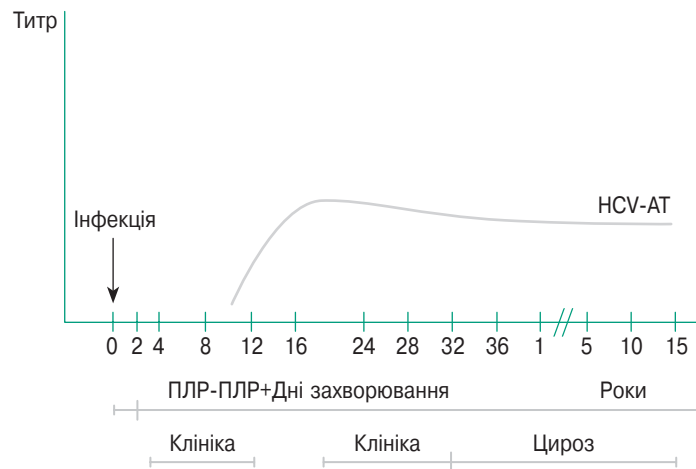


Рис. 20.87. Маркери гепатиту С

теристики спектра противірусних антитіл до окремих білків HCV, особливо в умовах динамічного їх спостереження. Для цього використовують імуноблотинг або імуноферментні тест-системи з роздільно сорбованими на планшетах антигенами вірусу HCV. Спеціально розроблені для цього тест-системи, які є по суті дешевими альтернативами імуноблоту, дозволяють реєструвати зміну співвідношень антитіл до різних антигенів HCV протягом захворювання.

Імуноблотинг базується на диференційованому визначенні антитіл до окремих антигенів HCV (C, NS3, NS4, NS5).

Рекомендації Європейської асоціації з вивчення захворювань печінки (EASL, 1999) з питань вироблення міжнародного консенсусу з ГС передбачають: обстеження донорської крові необхідно проводити з використанням тест-систем для виявлення специфічних антитіл з підвищеною специфічністю, а серопозитивні зразки додатково обстежувати за допомогою якісної ПЛР на наявність РНК HCV.

Хворих з підозрою на ГС та осіб із груп високого ризику, у яких виявляють анти-HCV, необхідно обстежувати за допомогою якісної ПЛР на РНК HCV.

Хворих на гострий гепатит невідомої етіології за відсутності маркерів HAV і HBV та серонегативних в ІФА на HCV, обстежують за допомогою якісної ПЛР на РНК HCV. Генотипування та кількісне визначення РНК HCV у ПЛР рекомендовано до початку лікування хворих.

Лікування. Розроблено етіотропне лікування препаратами рекомбінантного інтерферону або

пегілованого інтерферону у комбінації з рибавирином.

Профілактика. Специфічні засоби профілактики ГС за допомогою імуноглобулінів та вакцини на сьогодні не розроблені.

Запобігання зараженню HCV в медичних установах передбачає: правильний добір донорів крові, органів, тканин, сперми та недопущення до донорства осіб із груп ризику (наркоманів, алкоголіків, повій); обов'язкове обстеження донорів на відсутність анти-HCV; обстеження крові донорів на активність амінотрансфераз; переливання тільки консервованої крові чи її компонентів, обстежених на анти-HCV; обмеження переливань крові, заміна її відповідними кровозамінниками, використання аутологічної крові; скорочення парентеральних втручань; усі інвазійні втручання повинні виконуватися тільки стерильним медичним інструментарієм; постійне дотримання медичним персоналом лікувально-профілактичних закладів умов проти-епідемічного режиму; якісну дезінфекцію, передстерилізаційну обробку і стерилізацію медичного інструментарію багаторазового користування; переважне використання, правильне знезаражування та утилізацію медичного інструментарію разового користування.

Термінові заходи профілактики зараження HCV передбачають:

1. При потраплянні крові та іншої інфікованої біологічної рідини пацієнта на відкриті ділянки шкіри медичного працівника їх необхідно ретельно відмити у проточній воді з милом,

а потім цю ділянку шкіри обробити одним із антисептиків.

2. У разі порізу чи проколу шкіри гострим інструментом необхідно негайно здоровою рукою передавити ділянку руки вище травмованого місця, выдавити з неї кілька краплин крові, а потім рану ретельно промити проточною водою з милом і обробити одним із антисептиків.
3. При потраплянні крові в очі їх необхідно ретельно відмити проточною водою, а потім закапати 1–2 % розчином борної кислоти або розчином альбуміду натрію.

Надзвичайно важливим засобом запобігання ГС є розрив немедичних парентеральних шляхів передачі вірусу, особливо при прийомі наркотичних препаратів.

20.20.1.4. Вірус гепатиту D

Гепатит D (ГД) – інфекційне захворювання, що спричиняється вірусом гепатиту D (*Hepatitis D virus* – HDV) тільки у осіб, інфікованих HBV. У більшості випадків HBV і HDV призводять до розвитку помірної форми гострого гепатиту (коінфекції), тоді як наслідком зараження носіїв HBsAg вірусом ГД є розвиток гострої інфекції (суперінфекції) із тяжчим перебігом та високою летальністю.

У 1977 році італійський лікар *M. Rizzetto* повідомив про виявлення у хворих на хронічний ГВ за допомогою МФА нового антигену, якому було дано назву “дельта-антиген”. Антиген виявлявся тільки в ядрах гепатоцитів і відрізнявся від HBsAg. У подальшому було встановлено, що цей антиген належить іншому збуднику гепатиту, а саме HDV.

Таксономія

За сучасною класифікацією вірусів HDV не належить до жодної родини, він виділений у “блукаючий” рід *Deltavirus*. За своїми властивостями HDV близький до сателітних вірусів та віроїдів, але, на відміну від останніх, у нього, крім нуклеїнової кислоти, є власний антиген. У науковій літературі зустрічаються різні назви HDV: сателітний вірус, віроїд, вірус-химера, віроїдоподібна сателітна РНК тощо.

Структура. HDV не має відповідної іншим вірусам форми симетрії. Його частинки в електронному мікроскопі виглядають як сферичні утворення діаметром від 28 до 39 нм, у середньому – 36 нм (рис. 20.88).

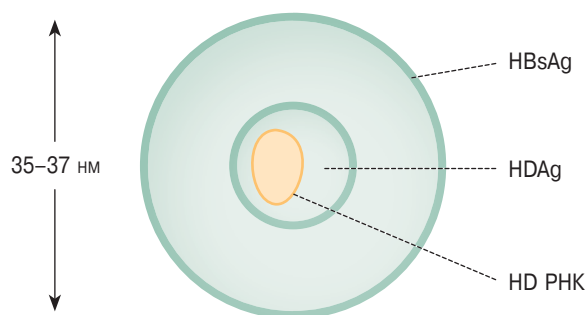


Рис. 20.88. Схематичне зображення HDV

У центрі частинки знаходиться РНК-геном і антиген HDV (HDAg), а зверху вона покрита HBsAg. Тому за своєю морфологією частинки HDV подібні до часток Дейна, але без чіткого контрастування центральної ділянки.

Геном HDV – одноланцюгова, кільцева РНК(–), яка складається з 1700 нуклеотидів. У крові хворих на гострий та хронічний ГД РНК знаходиться у вигляді нерозгалуженої лінійної структури. В інфікованих гепатоцитах виявляють як геномні, так і антигеномні молекули РНК HDV у співвідношенні 5–30 : 1 у вигляді лінійних і кільцевих форм. Загальна їх кількість може бути в межах від 100 000 до 300 000 копій в одній клітині. Детальне вивчення нуклеотидних послідовностей РНК HDV штамів, виділених в різних регіонах, показало певну розбіжність серед них (гомологія складала 72–90 %). На основі аналізу ділянки геному, що кодує дельта-антиген, усі відомі на сьогодні штами HDV поділені на 3 генотипи (I, II, III); генотипи I і II поділяються на три субтипи (a, b, c).

РНК має 5 відкритих рамок зчитування (ORF 1–5). ORF5 є найбільшою в антигеномній РНК HDV, і в ній закодований HDAg. Відомі 2 види HDAg, один із них з молекулярною масою 24 кДа, інший – 27 кДа. Проте на своїй поверхні обидва антигени мають спільний епітоп. Білок з молекулярною масою 24 кДа необхідний для реплікації HDV, а білок р27 – для побудови вірусної частинки.

Культивування. HDV не культивується в клітинних культурах, проте з’явилися повідомлення про можливе культивування його в клітинах гепатоми людини (HUN-7) і клітинах мавп’ячих нирок (COS 7) після інфікування їх РНК HDV. Вірус можна культивувати на людиноподібних мавпах – носіях HbsAg, та лісових бабаках – носіях власного вірусу гепатиту (WHV).

Стратегія вірусного геному та репродукція.

Початкові стадії взаємодії HDV з гепатоцитом (прикріплення, проникнення та роздзягання) недостатньо вивчені. Відомо, що ці процеси відбуваються завдяки HBsAg, який є оболонкою HDV. HBsAg HDV складається з білків пре-S1, пре-S2 і S у співвідношенні 1 : 5 : 95, тоді як у поверхневому антигені HBV це співвідношення становить 1 : 1 : 4. Реплікація РНК HDV відбувається в ядрі гепатоцита. На геномній молекулі РНК, за допомогою клітинної РНК-полімерази II, відбувається синтез комплементарного “+ланцюга”. Подальший синтез РНК, як у віроїдів, відбувається подібно моделі кільця, що розкручується з витісненням 5'-кінця РНК з наступним синтезом “-ланцюга”. Антигеномні ланцюги РНК згортаються в кільце з наступним синтезом геномних РНК HDV. Нез'ясованими залишаються питання щодо подальших етапів репродукції вірусів (транскрипція, трансляція, формування вірусних часток та вихід їх із клітини).

Розвиток HDV-інфекції відбувається тільки у випадку одночасної реплікації з HBV. При розвитку HDV-HBV коінфекції активна реплікація HDV пригнічує репродукцію HBV. Пригнічення утворення HBV-антигенів та активності ДНК-полімерази відбувається в результаті стимуляції HDV синтезу внутрішньоклітинного інтерферону (рис. 20.89).

Резистентність. Дельта-антиген відносно стійкий до впливу фізико-хімічних чинників. Так, він стійкий до дії кислот, нуклеаз, сечовини, нагрівання. За своєю стійкістю до впливу фізико-хімічних чинників HDV близький до HBV. Інактивація дельта-антигену відбувається під дією лугів та протеаз.

Епідеміологія. HDV хоч і не рівномірно, але розповсюджений по всій земній кулі. Біля 5 % носіїв HBV у світі інфіковані HDV. Показником розповсюдженості HDV-інфекції є частота виявлення антитіл (анти-HDV) серед носіїв HBsAg та хворих на хронічний гепатит. Найбільша інфікованість населення має місце в країнах Південної Америки, Екваторіальної Африки, на деяких островах Тихого океану, у Південній Італії, Румунії та ін.

Більшість виділених штамів HDV належить до першого генотипу. Другий генотип, поряд з першим, часто зустрічається на Тайвані і в Японії. Третій генотип циркулює у Південній Америці. HDV третього генотипу, на відміну від першого і другого, є причиною тяжкого ураження печінки з характерними гістологічними змінами, які часто призводять до летального наслідку.

Рівень ендемічності HDV-інфекції в основному співпадає з регіонами широкого розповсюдження HBV.

У країнах, що є найближчими сусідами України (Молдова, Білорусь, Європейська частина Російської Федерації), рівень носійства складає 1,5–4,3 %. Серед хворих на гострий ГВ у Москві маркери HDV виявлені у 7,4 %, у Молдові – у 28,9 %, в Білорусі – у 75 %. З HDV пов'язана більшість блискавичних форм ГВ (76,2 %), а також значна частина цирозу печінки (28 %) та первинної гепатокарциноми.

ГД – антропонозна інфекція. Збереження дельта-вірусу відбувається тільки в людському організмі. Обов'язкова наявність реплікації HBV для розвитку дельта-інфекції визначає загальні епідеміологічні закономірності розповсюдження цих двох збудників, а також індивідуальні особливості перебігу гепатиту D. Природного резервуару HDV серед тварин не виявлено.

Джерелом збудника інфекції є інфікована HDV людина (хвора на гостру чи хронічну форму HDV-HBV-інфекції). На ГД може захворіти кожна людина, яка не має анти-HBs (виникає коінфекція), а також особи HBsAg-позитивні (виникає суперінфекція). Хворі з хронічним перебігом дельта-інфекції є головним джерелом розповсюдження HDV.

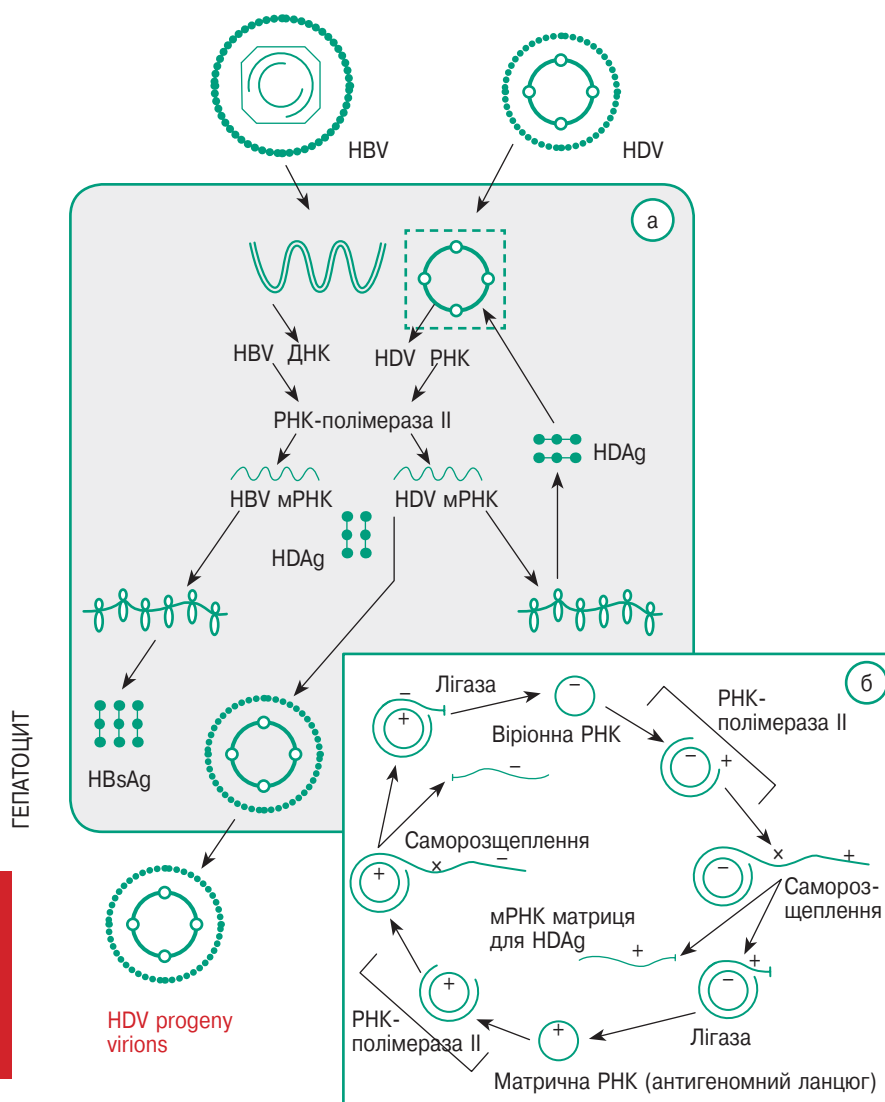
Шляхи передачі HDV тісно пов'язані з HBV як з вірусом-помічником. Головним механізмом передачі HDV є парентеральний (природний і штучний). Статевий шлях передачі можливий у осіб, які мають численні статеві контакти з багатьма партнерами. Проте кількість осіб цієї групи ризику, інфікованих HDV, відносно невелика. Цей шлях передачі при дельта-інфекції має набагато менше значення, ніж при HBV-інфекції.

Передача HDV від інфікованої матері до дитини зустрічається рідко.

Найбільш ефективна передача HDV здійснюється завдяки штучному парентеральному шляху передачі, коли дельта-вірус потрапляє у кров людини-носія HBsAg (виникає суперінфекція), чи при введенні безпосередньо реципієнту крові, в якій містяться HBV і HDV (виникає коінфекція). При гемотрансфузіях, особливо у пацієнтів гематологічних відділень, виникає одночасне інфікування HBV і HDV. Чинниками передачі виступають різноманітні нестерильні медичні інструменти, контаміновані кров'ю, що містить HDV.

Не виключений трансмісивний механізм передачі HDV. Але він можливий, мабуть, тільки в ендемічних на HBV регіонах.

Питання щодо сприйнятливості людей до дельта-інфекції перебуває у стадії вивчення.



АВТ!!! ТРЕБА ПОЯСНИТИ В ПІДПИС ПІД РИС., ЩО ТАКЕ А І Б. ПЛЮС ПЕРЕКЛАСТИ НА УКР. МОВУ "HDV progeny virions"

Рис. 20.89. Схема репродукції HDV

Патогенез та клінічні прояви. Зараження HDV відбувається тільки при безпосередньому проникненні його в кров людини, звідки вірус потрапляє у печінку. Печінка – єдиний орган, де відбувається реплікація HDV. Патогенез ГД і сам механізм ушкодження гепатоцитів до кінця не з'ясований. Характерною ознакою патогенезу ГД є розвиток патологічного процесу під дією двох гепатотропних агентів – HBV і HDV. Проникнення обох вірусів у гепатоцит призводить до сильного негативного впливу на клітину, наслідком чого є її загибель.

Причиною розвитку блискавичного гепатиту чи цирозу печінки при суперінфекції є насамперед

HDV. Він спричиняє пряме руйнування гепатоцита на відміну від HBV, де лізис клітин є наслідком імунopatологічних процесів. Проте повністю виключити значення імунних реакцій у цитолізі гепатоцитів при HDV-інфекції немає підстав.

У процесі розвитку коінфекції в крові хворих протягом першого тижня утворюються анти-HDV IgM, які виявляються протягом 5–6 наступних тижнів, а інколи – до 12 тижнів. У частини хворих в цей же період, а у більшості через незначний проміжок часу, в крові починають виявлятися анти-HDV IgG. Зникнення анти-HDV IgM є ознакою видужання, тоді як їх тривала персистенція є ознакою розвитку ХГД.

Профіль серологічних маркерів HBV при коінфекції відповідає гострому ГВ. HBsAg, HBeAg, анти-HBc та ДНК HBV можна виявити ще в інкубаційному періоді до появи серологічних маркерів HDV. Наслідком видужання при коінфекції є повне зникнення з організму HBV і HDV.

У випадках HBV-HDV суперінфекції характерні майже одночасна поява в крові анти-HDV IgM і анти-HDV IgG та подальша їх персистенція. Суперінфекція призводить у незначної частини хворих до розвитку гострого гепатиту з доброякісним перебігом, у частини хворих – до блискавичного гепа-

титу, а у 70–80 % хворих – до розвитку ХГД та цирозу печінки. У хворих на ХГД постійно виявляються анти-HDV IgM (рис. 20.90).

Імунітет. Після перенесеної дельта-інфекції створюється довічний імунітет, повторних випадків у перехворілих не встановлено.

Вірусологічна діагностика ГД ґрунтується на визначенні серологічних маркерів HDV: дельта-антигену, РНК HDV, анти-HDV IgM і анти-HDV IgG. Наявність двох форм інфікування дельта-вірусом та його зв'язок з HBV визначають наявність серологічних профілів інфекції.

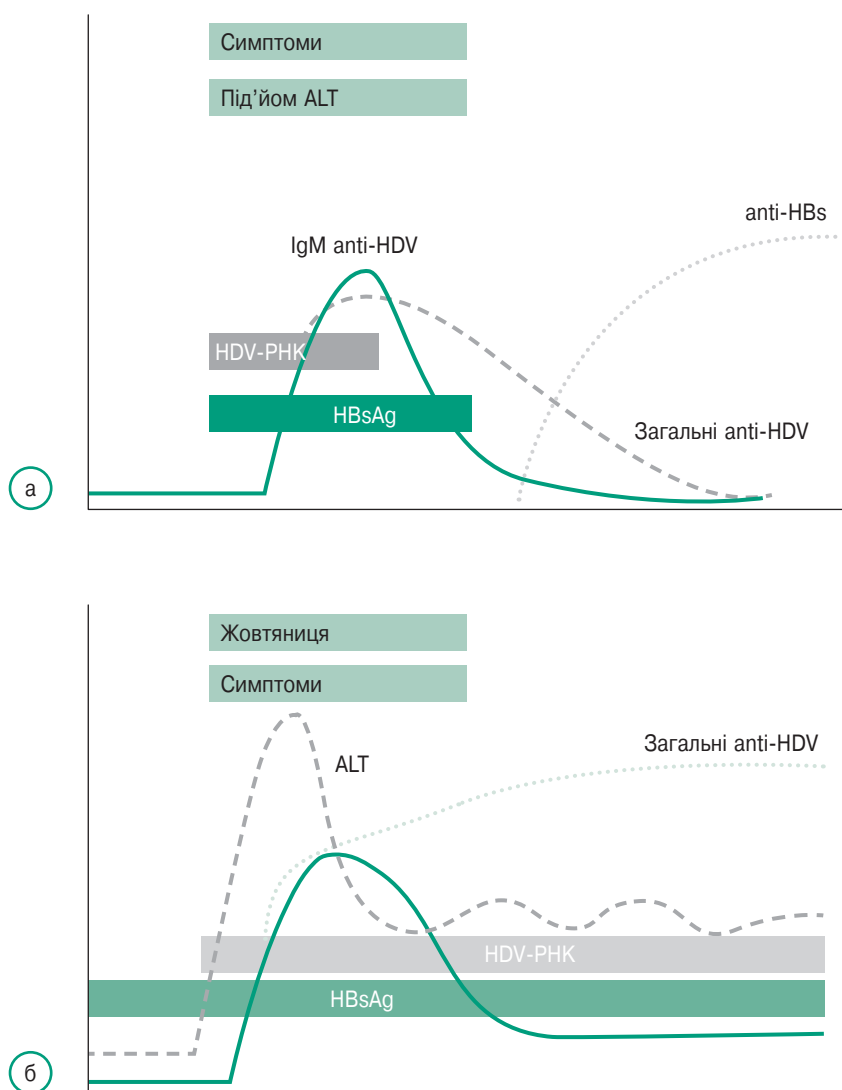


Рис. 20.90. Маркери гепатиту D.

а – коінфекція; б – суперінфекція

Лікування. Етіотропного лікування гострого гепатиту D не існує. Сучасне лікування хронічного гепатиту, викликаного HBV + HDV, складається з використання пролонгованого альфа-інтерферону, але термін лікування повинен бути більший, ніж лікування хворих на хронічний ГВ (12 місяців).

Профілактика. Неспецифічні заходи запобігання вірусному ГД є такими самими, як і для вірусного ГВ. Особлива увага приділяється обстеженню донорів крові та її препаратів, органів і тканин на носійство HBsAg.

У зв'язку з тим, що зовнішня оболонка дельта-вірусу складається із HBsAg і бере участь у проникненні вірусу в гепатоцит, на цьому будується і специфічна профілактика гепатиту D. Вакцинація населення проти HBV є одночасно і специфічною профілактикою HDV-інфекції. Але вакцинація захищає тільки проти HDV-HBV-коінфекції. Коли людина є носієм HBsAg, то вакцинація проти HBV не в змозі захистити людину від суперінфекції. Вакцина, яка б захищала носіїв HBsAg від інфікування HDV, на сьогодні не створена. Таким чином, комплекс заходів, націлених на профілактику ГВ, одночасно є ефективним засобом, що обмежує розповсюдження HDV.

20.20.1.5. Вірус гепатиту E

Таксономія. Вірус гепатиту E вперше описаний М. С. Балаяном і співавт. у 1983 р. ВГЕ віднесено до окремого роду гепевірусів (*Hepevirus*). Назва роду походить від англ. *hepatitis E-like viruses* – віруси, подібні до вірусу гепатиту E (HEV). До 1997 р. HEV відносили до родини *Caliciviridae* роду *Calicivirus*.

Структура. HEV відноситься до РНК-вмісних вірусів простої будови, що не мають суперкапсидної оболонки. Віріони сферичної форми, діаметром 27–38 нм, на поверхні мають 32 чашкоподібних виступи. Тип симетрії капсиду – ікосаедр. Вірус має два структурні білки: капсидний білок СР з м.м. 72 кДа та маленький імунореактивний білок з м.м. 1,5 кДа (рис. 20.91). Геном HEV представлено одонитковою лінійною нефрагментованою молекулою РНК⁺, яка містить 7500 нуклеотидів. Має три відкриті рамки зчитування. Перша відкрита рамка зчитування (ORF1) кодує структурні білки і розташована на 5'-кінці геному, друга (ORF2) – кодує неструктурні білки і розташована на 3'-кінці, третя (ORF3) перекриває область між першими двома і кодує білок, функція якого не вивчена.



Рис. 20.91. Електронограма вірусу гепатиту E. Негативний контраст.

Визначено 4 генотипи HEV.

Культивування. HEV не вдається культивувати в клітинних культурах, подібно до інших вірусів. При одночасному (ко-культивуванні) клітин нирок і печінки, взятих у інфікованих HEV мавп, із перещеплюваними культурами клітин формується персистентна інфекція.

Стратегія вірусного геному та репродукція. Репродукція в клітині відбувається за схемою, характерною для каліцівірусів (див. розділ 20.13).

Резистентність. HEV швидко руйнується при температурах вище 0 °С, не витримує заморожування та відтаювання. Добре зберігається при –20 °С. Хлорвмісні дезінфектанти швидко руйнують вірус.

Епідеміологія. Епідемічні спалахи гепатиту E виникають у країнах з тропічним і субтропічним кліматом. У решті регіонів світу мають місце спорадичні випадки захворювання на гепатит E. Встановлено 4 генотипи HEV: 1-й генотип розповсюджується у Південно-Східній, Центральній та Середній Азії, Індії й Африці; 2-й – у Мексиці та Африці; 3-й – у Європі, Австралії, Новій Зеландії, Північній Америці, Аргентині; 4-й – на півдні КНР.

Велику небезпеку HEV представляє для вагітних жінок, у яких ця інфекція має дуже важкий перебіг з летальністю до 20 %. HEV може долати трансплацентарний бар'єр, викликати загибель плода і неонатальні захворювання. Джерело збудника інфекції – особи, хворі на ГЕ, особливо з безжовтяничним перебігом. Механізм передачі – фекально-оральний. Головним чинником передачі виступає вода.

Патогенез та клінічні прояви. HEV – гепатотропний вірус. Він потрапляє в організм через рот. Печінка є єдиним органом-мішенню для вірусу, а тому симптоматика хвороби і визначається порушенням її функції та інтоксикацією. На відміну від HAV, вірус гепатиту Е руйнує гепатоцит при репродукції, тобто виявляє цитопатогенну дію на чутливу клітину. Імунопатологічні процеси при гепатиті Е значної ролі не відіграють. HEV не призводить до розвитку хронічних форм і тривалого вірусоносійства.

Клінічні прояви подібні до таких при ГА. Інкубаційний період коливається в межах 15–45 діб. Загальна тривалість клінічних симптомів не перевищує 21 дня.

Вірусологічна діагностика. При діагностиці орієнтуються на динаміку маркерів (рис. 20.92).

Матеріалом для дослідження служать фекалії та сироватка крові. Діагностика спрямована головним чином на визначення серологічних маркерів вірусної інфекції – специфічних антитіл (анти-HEV) класу IgM методом ІФА у сироватці крові.

Розроблені методи виявлення вірусної нуклеїнової кислоти на основі ЗТ-ПЛР та молекулярної гібридизації.

Лікування. Специфічна антивірусна терапія не розроблена.

Профілактика. В основу профілактики покладені санітарно-гігієнічні та санітарно-протиепідемічні заходи. Специфічна профілактика не розроблена.

20.20.1.6. Вірус гепатиту G

Історія відкриття цього вірусу почалася у 1966 році, коли 34-річний хірург *G. Barker* під час оперативного втручання порізав руку і не звернув на це уваги. Дуже скоро він захворів на гострий гепатит із появою жовтяниці, яка тривала протягом 3-х тижнів, з помірними показниками ферментативної активності, з негативними результатами вірусологічних досліджень на присутність маркерів вірусів гепатиту А і В. На 3-й день від появи жовтяниці у Баркера взяли кров і нею в експериментальних умовах заразили мавп-тамаринів. Було проведено кілька послідовних внутрішньовенних заражень цих тварин. Після кожного зараження на 7–11-й день у тварин виявляли підвищену активність АлАТ та гістологічні зміни в гепатоцитах, характерні для гострого гепатиту. З огляду на те, що в сироватці крові хворого хірурга та інфікованих тварин були відсутні маркери вірусів гепатиту А і В, виділений, проте ще не ідентифікований агент отримав назву “GB” за ініціалами хворого.

Таксономія. *J. N. Simons і співавт.* у 1995 р. виділили від хворого на криптогенний гепатит новий

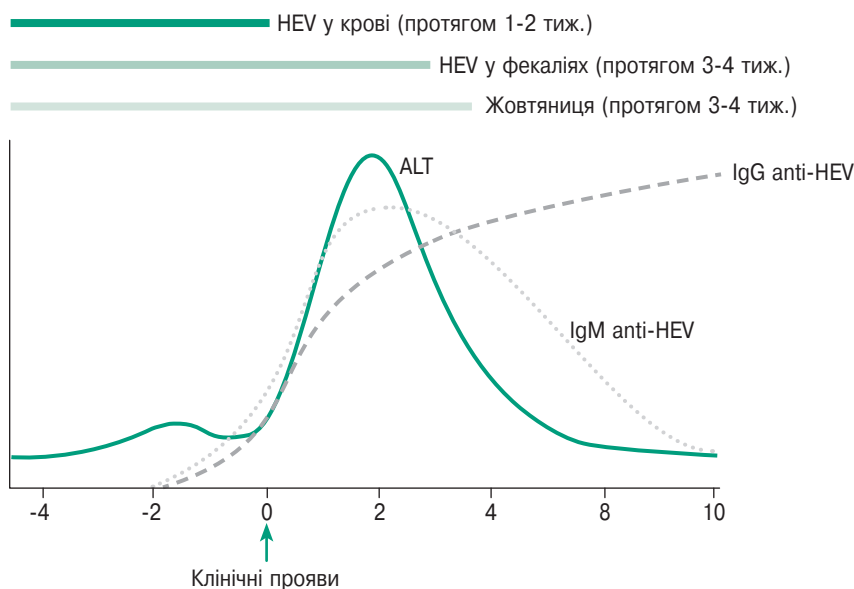


Рис. 20.92 Маркери гепатиту Е

вірус, який назвали GBV-C. Одночасно з цим відкриттям інша група дослідників відкрила ще один вірус невідомої етіології у плазмі крові хворих на післятрансфузійний гепатит і назвала його вірусом гепатиту G (HGV). Подальше вивчення вірусів гепатиту GBV-A, GBV-B, GBV-C та HCV показало їх таксономічну близькість, і всі вони були віднесені до родини Flaviviridae роду Heparacivirus.

Структура. Структура та морфологічні особливості вірусу гепатиту G (HGV) і досі ще недостатньо вивчені. Відомо лише, що віріон має ліпідну оболонку. Геном вірусу являє собою одноланцюгову РНК з позитивною полярністю (РНК+). За своєю організацією геном HGV подібний до геному HCV. Гени, які кодують структурні білки E1 і E2, розташовані на 5'-кінці геному, а неструктурні білки (їх 5) – на 3'-кінці. На обох кінцях геному розташовані ділянки, що не транскрибуються. Геном має одну відкриту рамку читування (ORF) і кодує синтез поліпептиду попередника, що складається з 2873–2910 амінокислот.

Вставки та випадання нуклеотидів, що мають місце в ділянках геному на 5'-кінці, призводять до зсуву відкритої рамки читування, наслідком чого є поява дефектного або повна відсутність ядерного (core) білка.

Вивчення ділянок геному, які кодують білки E1 і E2, показало, що вони не є гіперваріабельними, на відміну від таких самих ділянок HCV. Неструктурна ділянка РНК HGV складається з частинок NS2, NS3, NS4b, NS5a і NS5b, що кодують відповідно білки з молекулярною масою 20, 70, 28, 55 і 57 кДа відповідно. Ці білки виконують функції протеази, гелікази та РНК-залежної РНК-полімерази.

Відомо 5 генотипів HGV. На початку були описані 3 генотипи: 1-й (Західна Африка), 2-й (США, Європа) і 3-й (Азія). У подальшому були виділені нові штами у Південно-Східній Азії (4-й генотип) та Південній Африці (5-й генотип). У країнах Європи та Північної Америки переважно циркулює вірус з генотипом 2a та 2b. В РФ циркулює HGV з генотипом 2.

Культивування. Відомо, що шимпанзе несприйнятливі до HGV. Вірус не культивується в курячих ембріонах, в організмі лабораторних тварин, у традиційних, найширше уживаних в лабораторній вірусологічній практиці клітинних культурах в умовах *in vitro*. Є одиничні повідомлення про репродукцію вірусу в культурі клітин гепатоцитів.

Резистентність. Стійкість вірусу до впливу фізико-хімічних чинників не вивчена.

Епідеміологія. Гепатит G – антропонозна кров'яна інфекція. HGV має повсюдне, але нерівномірне поширення серед населення. Маркери HGV виявляють у сироватці крові здорового населення в 0,8–22 %. Маркери HGV надзвичайно часто виявляються у осіб з різною патологією печінки.

Перші випадки гепатиту G в Україні були зареєстровані у 2001 році.

Джерелом збудника HGV-інфекції є хворі на гострий або хронічний гепатит та “здорові” вірусоносії. РНК HGV виявляється в сироватці та плазмі крові, у мононуклеарних клітинах периферійної крові, слині та чоловічому сім'ї.

Основний шлях передачі вірусу – парентеральний. Основні чинники передачі вірусу – кров та її препарати. Визначена пряма залежність між кількістю переливань крові і наявністю РНК HGV у хворих, які перебували після операції на апараті “штучне серце”. РНК HGV виявляли майже у 43 % пацієнтів, яким було зроблено пересадку органів (серця, печінки, нирок).

Дослідження, проведені в різних країнах світу, виявили у сироватці крові РНК HGV у 22–57,6 % хворих, що перебувають на гемодіалізі, за відсутності клінічних ознак захворювання печінки. Частота виявлення РНК HGV у хворих на гемофілію коливалася в межах 14–28 % осіб.

Парентеральна передача збудника реалізується і при використанні нестерильних шприців та голок. Частота виявлення РНК HGV серед внутрішньовенних наркоманів знаходиться в межах 14–33 %.

HGV, подібно до HBV або HCV, може поширюватися статевим шляхом. Встановлено пряму залежність між зростанням частоти виявлення маркерів HGV і збільшенням кількості статевих партнерів (з 8 % до 21 % у осіб, які мають більше 100 партнерів).

Описані випадки вертикального шляху передачі вірусу – від матері до дитини. Механізм передачі такий самий, як і для HBV або HCV.

Враховуючи шляхи та чинники передачі, до груп високого ризику розвитку HGV-інфекції можна віднести: хворих, що перебувають на гемодіалізі; хворих на гемофілію; внутрішньовенних наркоманів; реципієнтів крові та кровопродуктів; реципієнтів органів і тканин; повій; медичних працівників.

Вірусологічна діагностика. На сьогодні основним методом специфічної лабораторної діагностики є ПЛР, а маркером – РНК HGV. В Україні вітчизняний виробник серійно випускає ПЛР-тест-системи для діагностики гепатиту G. Розробля-

ється метод ІФА для виявлення антитіл класу IgG до E2 білка HGV. В Україні зареєстрованих тест-систем для ІФА на виявлення антитіл класу IgG до E2 білка HGV поки що немає.

20.20.1.7. Вірус гепатиту ТТ

У 1997 році група японських вчених за допомогою одного з варіантів ПЛР виявили ДНК нового вірусу у хворого з посттрансфузійним гепатитом невідомої етіології і назвали його ТТV (від англ. *transfusion-transmitted virus* – вірус, що передається при переливанні крові; за іншими даними, назва вірусу походить від ініціалів хворого ТТ).

Таксономія. Таксономічне положення ТТV остаточно не визначене. Спочатку його було віднесено до родини Parvoviridae, а потім – до родини Circoviridae. Проте між ТТV і цірквірусами виявлені значні розбіжності, що дозволяють виділити ТТV до нової родини Circinoviridae (від лат. *circinatio* – той, що описує коло).

Структура. Розміри ТТV знаходяться в межах 30–50 нм. Віріон сферичної форми, не має ліпідної оболонки. Геном ТТV – одноланцюгова кільцева ДНК, яка складається з 3852 нуклеотидів. Полярність геному негативна (ДНК-). Послідовність у 113 нуклеотидів у позиції 3740–3852 складається на 89 % із гуаніну та цитозину з багатьма повторами. У дільниці геному 1440 по 1827 нуклеотид розташована гіперваріабельна дільниця. Геном ТТV має дві великі відкриті рамки зчитування, які кодують відповідні поліпептиди у 202 і 770 амінокислот, а також декілька малих відкритих рамок зчитування. Плавуча густина віріонів у градієнті CsCl складає 1,31–1,34 г/см³, тоді як у градієнті нейтральної сахарози (після обробки твіном-80) – 1,26 г/см³.

Вивчення сотень штамів ТТV, виділених у різних регіонах світу, показали їх нуклеотидну неоднорідність. Це дало підстави поділити їх на 16 генотипів (G1–G16). В середині кожного генотипу визначені субтипи, які мають відмінності в нуклеотидних послідовностях у межах 11–15 %. Так, серед виділених штамів генотипів G1 і G2 виявлено субтипи G1a, G1b, G2a, G2b, G2c, G2d, G2f. Найбільш поширеними субтипами є G1a і G1b.

Епідеміологія. Відзначено повсюдне, проте нерівномірне поширення вірусу серед населення різних країн світу, в тому числі серед населення Японії, Франції, Іспанії, Німеччини, Росії, Монголії, Таїланду, Пакистану, Колумбії, Конго, Судану, Австралії. Більшість досліджень проводились серед донорів крові. Так, наприклад, у Росії при дослі-

дженні крові первинних донорів виявлено широке розповсюдження ТТV серед населення різних регіонів – ДНК ТТV виявлялася практично у половини обстежених осіб. У країнах Європи ДНК ТТV виявляється у 1,9–16,7 % здорових донорів крові. У країнах Азії частота виявлення геному цього вірусу значно вища і коливається від 11,0 % до 42,0 %. У країнах Північної та Південної Америки виявлено значні розбіжності в частоті індикації ДНК ТТV серед донорів: від 1,0 % у США до 62,0 % у Бразилії. Розповсюдження ТТV на території Африки більш інтенсивне і нерівномірне. В окремих країнах частота виявлення ДНК ТТV сягає 83 % (Гамбія).

При проведенні аналогічних досліджень серед груп підвищеного ризику зараження гепатитами з парентеральним механізмом передачі виявлено, що частота індикації ДНК ТТV в них у 2 і більше разів вища, ніж серед здорових донорів крові. Так, серед хворих із хронічними хворобами печінки, які проживають у Монголії, частота виявлення ДНК ТТV сягала 60,2 %. Серед хворих Японії, яким було зроблено пересадку печінки, ДНК ТТV виявлялась у 60 % осіб. Дослідження сироваток крові пацієнтів, що перебували на гемодіалізі, показало, що практично одна третина з них інфіковані ТТV. Високі показники інфікування ТТV зареєстровані серед хворих на гемофілію (до 75 %) та бета-таласемію (до 93,5 %).

У хворих з гепатокарциномою та декомпensoваним цирозом печінки ДНК ТТV виявлявся частіше, ніж у хворих на хронічний ГС, проте перехід цирозу печінки в гепатокарциному не залежав від наявності ДНК ТТV. Встановлено, що ДНК ТТV виявлялася в однаковому відсотку у хворих на гепатокарциному незалежно від того, чим був спричинений рак печінки (HBV, HCV чи невідомої етіології).

Заслужують на увагу повідомлення про те, що ТТV виявляється не тільки у хворих на гепатити невідомої етіології та в асоціації з HBV і HCV, а також у людей з гематологічними та онкогематологічними захворюваннями.

Обстеження біологічних секретів хворих людей виявило ДНК ТТV у сім'яній рідині у 23,1 %, у секретах піхви – 30,8 %, у цервікальному слизі – 63,6 % і в слині у 60 % осіб.

Встановлено, що гемотрансфузії є головним шляхом передачі вірусу здоровим реципієнтам. Вивчення епідеміології ТТV дозволяє стверджувати, що передача вірусу можлива не лише при переливанні крові, а й при введенні наркотиків, а також перинатально – від інфікованої матері до дитини. Підтвердженням цього є виявлення ДНК ТТV

у дітей, народжених від матерів-носіїв TTV, через 4 місяці після народження.

За можливість реалізації фекально-орального механізму передачі свідчать такі чинники: відсутність чіткої залежності частоти виявлення ДНК TTV від парентерального навантаження; більше розповсюдження TTV серед сільського населення у країнах, що розвиваються, та серед людей старшої вікової групи; виявлення ДНК вірусу у зразках жовчі та у фекаліях; родинна близькість до парвовірусів, окремим представникам яких теж притаманний фекально-оральний механізм передачі; завищені показники частоти виявлення ДНК TTV серед осіб, що мають антитіла до вірусу гепатиту А; офіційно зареєстрований спалах гострого TTV-гепатиту у Китаї серед 381 студента технікуму з доведеним фекально-оральним механізмом передачі (доведена наявність ДНК TTV у всіх хворих при повній відсутності маркерів будь-якого іншого гепатиту).

Вірусологічна діагностика TTV проводиться тільки за допомогою ПЛР у спеціальних лабораторіях науково-дослідних центрів високорозвинених країн. Є повідомлення про те, що розробляються тест-системи для ІФА з метою виявлення анти-TTV IgM та IgG.

20.20.1.8. Вірус гепатиту SENV

20 липня 1999 року в газеті “Нью-Йорк Таймс” (США) було опубліковане інтерв’ю зі співробітни-

ком італійської фірми “DiaSorin”, в якому він повідомив про виявлення невідомих послідовностей ДНК нового вірусу в сироватці крові хворого на СНІД та гепатит “ні А, ні G”. Новий вірус отримав свою назву за ініціалами хворого, в сироватці крові якого був ідентифікований, – SEN-вірус (SENV). У 2000 р. SENV був запатентований, а його відкривачі *D. Primi, G. Fiordalisi, J. Mantero* і співавтори отримали міжнародний патент – International patent WO 0028039. 13 квітня 2000 року *Daniele Primi* зробив перше повідомлення про SENV на Міжнародному конгресі з вірусних гепатитів та захворювань печінки.

Таксономія. SENV віднесений до родини простих безоболонкових ДНК-вмісних вірусів – Circoviridae. За своєю будовою SENV наближається до TTV. Усі ізоляти SENV мають геном, представлений кільцевою одноланцюговою ДНК, що складається з 3800 нуклеотидів і має 3 відкриті рамки зчитування. Вивчення різних ізолятів вірусу виявило змінність відкритих рамок зчитування за довжиною. Серед штамів SENV було ідентифіковано щонайменше вісім його генотипів, які позначаються латинськими літерами від А до Н (SEN-A, SEN-B, SEN-C, SEN-D, SEN-E, SEN-F, SEN-G, SEN-H). ДНК різних генотипів SENV різняться поміж собою на 15–40 %. Зараз найбільшу зацікавленість викликають два генотипи, що позначаються як SEN-D та SEN-H, оскільки вони найчастіше виявляються у хворих на пост-трансфузійний гепатит.

Таблиця 20.15. Збудники вірусних гепатитів людини.

Вірус, родина	Механізм передачі	Діагностичні маркери	
		ІФА	ПЛР
HAV, Picornaviridae	Фекально-оральний	HAAG, анти-HAV IgM, анти-HAV IgG	РНК
HBV, Hepadnaviridae	Парентеральний	HBsAg, анти-HBs HBcAg, анти-HBc IgM, анти-HBc IgG, HBeAg, анти-HBe	ДНК
HCV, Flaviviridae	Парентеральний	Анти-HCV IgM, анти-HCV IgG	РНК
HDV, Deltavirus	Парентеральний	HDAG, анти-HDV IgM, анти-HDV IgG	РНК
HEV, Caliciviridae	Фекально-оральний	HEAg, анти-HEV IgM, анти-HEV IgG	РНК
HGV, Flaviviridae	Парентеральний	Анти-HGV E2	РНК
TTV, Circoviridae	Фекально-оральний, парентеральний	----	ДНК
SENV, Circoviridae	Парентеральний	----	ДНК

Стратегія вірусного геному та репродукція.

Віруси SEN є групою вірусів, що мають високу гетерогенність геному. Їх репродукція відбувається у печінці. Вони можуть передаватися при переливанні крові.

Епідеміологія. SENV має повсюдне поширення серед різних груп населення. У США частота виявлення ДНК SENV (генотипів SEN-D та SEN-H) серед первинних донорів крові складає 1,8 %, серед мешканців Японії і Тайваню – 10–15 %. Частота виявлення ДНК SENV у людей коливається від 13 до 45,1 % і залежить від кількості гемотрансфузій, отриманих цими особами. Серед донорів крові, наркоманів та хворих на ГВ і ГС відзначається різ-

на частота виявлення варіантів SENV. Так, SEN-B виявляється тільки у безоплатних донорів, тоді як у внутрішньовенних наркоманів – усі варіанти, проте домінуючим є SEN-A. Подібна картина має місце і у хворих на ГВ і ГС. SEN-D і SEN-H частіше присутні у хворих на ГВ і ГС.

Вірусологічна діагностика. Для кожного із восьми варіантів SENV розроблений діагностичний тест з метою виявлення його ДНК у ПЛР з подальшою детекцією ампліфікаційного продукту в ІФА. На рис. 20.15 представлені узагальнені дані про таксономічну належність, шляхи передачі та діагностичні маркери відомих на сьогодні 8 збудників вірусних гепатитів людини.

20.21.

ОНКОГЕННІ ВІРУСИ

Уперше онкогенні віруси були виявлені у 1908 році *W. Ellermann*, який показав їх значення у виникненні лейкозу курей, *P. Rouse* (1911) – саркоми курей, *P. Shoup* (1933) – папіломи і раку кролів; *D. Bittner* (1936) – раку молочної залози мишей. Етіологічна роль вірусів у розвитку онкологічних хвороб людини виявлена відносно недавно – у 70-х роках ХХ сторіччя, хоча гіпотези щодо вірусного походження пухлин у людей були висунуті у 30-х роках минулого сторіччя, коли було експериментально доказано виникнення пухлин у тварин при зараженні останніх фільтрівними агентами (вірусами), а також було виявлено можливість їх вертикальної передачі.

Трансформуючі властивості ряду вірусних агентів в організмі людини показано для низки РНК- і ДНК-вірусів (табл. 20.16)

Онковіруси поділяються на ендегенні та екзогенні. Ендегенні інтегровані в геном клітини і називаються *провірусами*, вони передаються вертикально, як інші звичайні гени, не володіють трансформуючими властивостями для виду тварин, у геном яких вони інтегрувалися, але під дією онкогенів можуть викликати трансформацію. Екзогенні онковіруси поширюються горизонтально.

Механізми малігнізації клітини під впливом онкогенних вірусів остаточно не з'ясовані. Л. О. Зільбер у 1946 році вперше сформулював вірусогенетичну гіпотезу виникнення злоякісних пухлин, згідно з якою малігнізація клітини настає після інтеграції геному (або частини геному) онкогенних

вірусів з ДНК клітини-хазяїна (рис. 20.93). Ця концепція стала провідною теорією після відкриття можливості зворотної транскрипції – переходу РНК онкогенних вірусів у ДНК-провіруси, які інтегрують в геном клітини.

Нині відомо понад 200 онкогенних вірусів. Всі вони здатні викликати злоякісну трансформацію (малігнізацію) клітин. У трансформованих клітинах відбуваються принципові біологічні зміни. Ознаками злоякісно трансформованих клітин є:

- Необмеженість пасажів *in vitro*
- Поліплоїдія геному
- Прискорений темп розмноження
- Підвищений рівень гліколізу
- Втрата контактної інгібіції, багаточисельний ріст *in vitro*
- Здатність до розмноження у напіввідкритому середовищі
- Утворення вірусоспецифічних антигенів
- Утворення пухлин при імплантації тваринам

Доведено, що вірус трансформує клітину, викликає утворення пухлини, а далі немовби зникає. Але залишаються маркери онкогенного вірусу у клітині:

- вірусоспецифічні антигени;
- вірусні ферменти, наприклад, зворотна транскриптаза;
- вірусний геном (повний або у вигляді окремих генів) у складі геному трансформованої клітини.

Таблиця 20.16. Онкогенні віруси і спектр онкологічної патології у людини, що ними обумовлений

Родина	Рід, вид	Вірус(и)	Захворювання у людей
РНК-вмісні віруси			
Retroviridae Підродина Orthoretrovirinae	Deltaretrovirus	Т-лімфотропні віруси людини: HTLV-I, HTLV-II	Т-клітинний лейкоз
ДНК-вмісні віруси			
Papillomaviridae	Alphapapillomavirus Betapapillomavirus Gammapapillomavirus	високоонкогенні типи: 2, 5, 8, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68	Злоякісні пухлини зовнішніх статевих органів (цервікальні папіломи, дисплазія, рак); ротової порожнини; гортані; шкіри
Polyomaviridae	Polyomavirus	JC-вірус	Прогресуюча мультифокусна лейкоенцефалопатія
Herpesviridae Підродина Alphaherpesvirinae	Simplexvirus	герпес-вірус людини тип 2 (ГВЛ-2)	Рак шийки матки
Herpesviridae Підродина Gamma- herpesvirinae	Lymphocryptovirus	герпес-вірус людини-4 (ГВЛ-4)	Лімфопроліферативні хвороби: носоглоткова карцинома; ендемична африканська лімфома Беркітта; Х-пов'язана лімфопроліферативна хвороба, посттрансплантаційна лімфопроліферативна хвороба
	Rhadinovirus	герпес-вірус людини-8 (ГВЛ-8)	Епідемічна саркома Капоші у хворих на СНІД
Hepadnaviridae	Orthohepadnavirus	вірус гепатиту В (ВГВ)	Гепатоцелюлярна карцинома
Poxviridae	Molluscipoxvirus	вірус контагіозного молюска	Контагіозний молюск Контагіозна ектима



Рис. 20.93. Академік Л. О. Зільбер (1894–1966)
у лабораторії

20.21.1. РНК-ВМІСНІ ОНКОВІРУСИ

20.21.1.1. Родина Retroviridae

Назва родини походить від лат. *retro* – зворотний. Онковіруси людини належать до роду Deltaretrovirus, представлені 2 вірусами – HTLV-I, HTLV-II, що мають тропність до CD4 Т-лімфоцитів і викликають у людини Т-клітинний лімфолейкоз і волосатоклітинний лейкоз, відповідно. HTLV-I було виділено у 1980 році від хворої на лімфому людини; HTLV-II – від хворого на волосатоклітинний лейкоз. Гіперендемичними територіями є регіони Сахари, Антильські острови, Японія, Гаїті, Росія (Східний Сибір, Далекий Схід).

Морфологія, хімічний склад, репродукція.

Онковіруси мають складну організацію віріона: нуклеокапсид, оточений ліпопротеїдною оболонкою з шипами. За морфологічними особливостями і характером розташування у віріоні нуклеокапсиду представників родини поділяють на морфотипи А, В, С, D. Онкогенним потенціалом щодо людини володіє морфотип С. Віріон має капсид кубічної симетрії, що містить нуклеопротеїн і ревертазу. Геном представлений двома нитками РНК(+), за-травкою для транскрипції, якою є тРНК клітинного походження, і полімеразою, що розміщена з 5'-кінця. Структурні гени розташовані від 5'-кінця: *gag*, *pol*, *env*, регулюючи *tat* і *ren* і термінальні LTR-повтори. Віріони містять 1–2 % РНК, 60 % білків, 35 % ліпідів, 3,5 % вуглеводів від сухої маси.

Проникнення віріонів до клітини відбувається шляхом ендоцитозу, з подальшим виходом із вакуолі, транскрипції матричної копії ДНК, деструкції віріонної РНК, синтезу другої комплементарної нитки ДНК, утворення кільцевої форми за рахунок “липких кінців” – LTR-повторів із подальшою інтеграцією в геном клітини-хазяїна. Ген *tat* стимулює синтез іРНК, утворення ІЛ-2 рецепторів на поверхні зараженої клітини; *ren* – трансляцію іРНК.

Стійкість до фізико-хімічних впливів. Віріони чутливі до ефіру, детергентів, формаліну; інактивуються при + 56 °С і в кислому середовищі (рН < 4,5); відносно стійкі до УФ-опромінення, стійкі до дії низьких температур.

Антигенна структура. Групоспецифічні антигени р27–р30 локалізовані в нуклеокапсиді та кодуються геном *gag*, типоспецифічні – у глікопротеїдній зовнішній оболонці віріона.

Культивування вірусів *in vivo* та *in vitro*. Онковіруси культивуються в організмі тварин і культурах перещеплюваних клітин, до яких мають тропність.

Епідеміологія. Джерелом інфекції є людина, механізм передачі – контактний (статевий, трансфузійний) і трансплацентарний. Сприйнятливість не вивчена.

Патогенез і клінічні прояви. Трансформуючий ефект вірусів зумовлений активацією *onc*-генів клітини ДНК-провірусом, останній також виконує роль вектора в поширенні *onc*-генів до інших клітин. Процес активації проонкогена може спричинятися трансактиватором онковірусу, мутагенами, транспозонами (“плигаючими генами”), радіацією. Канцерогенез зумовлений порушенням регуляторних процесів. Інкубаційний період – до 20 років.

Лабораторна діагностика. Вірусологічний метод має обмежене використання у практичних лабораторіях, переважно – ПЛР.

Специфічне лікування і профілактика. Не розроблені.

20.21.2. ДНК-ВМІСНІ ОНКОВІРУСИ

ДНК-вмісні онковіруси людини належать до 5 родин: Papillomaviridae, Polyomaviridae, Herpesviridae, Hepadnaviridae і Poxviridae.

Загальна схема канцерогенезу при ДНК-вірусіндукованих пухлинах включає наступні стадії:

- 1) первинна вірусна інфекція;
- 2) персистенція геному в епісомній формі з можливою реплікацією;
- 3) інтеграція ДНК вірусу в геном клітини;
- 4) індукція мутацій в ДНК клітини;
- 5) селекція клону клітин із мутантною ДНК, що містить інтегровану ДНК вірусу;
- 6) розмноження клону і ріст пухлини.

Патогенетично малігнізація пов’язана з вірусіндукованим порушенням процесів апоптозу клітини з інтегрованим вірусом, активацією трансформуючих генів, проонкогенів, Т-антигенів, що має певну специфіку залежно від родини вірусів.

20.21.2.1. Родина Papillomaviridae

Назва родини походить від двох латинських слів: *papilla* – міхур, *oma* – пухлина. Високоонкогенними для людини вірусами родини Papillomaviridae родів Alphapapillomavirus, Betapapillomavirus і Gammapapillomavirus є типи: 2, 5, 8, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, що спричиняють карциноми, інвазійний рак шийки матки, дисплазію шийки матки. Решта папіломавірусів – понад 170 типів, спричиняють у людини утворення доброякісних бородавок, папілом, кондилом різної локалізації (рис. 20.94).

Морфологія, хімічний склад, репродукція. Безоболонкові віруси розміром 55 нм мають капсид ікосаедричної симетрії, 72 капсомери; одну двониткову кільцеву ДНК. До складу віріона входять клітинні гістони Н2а, Н2b, Н3, Н4. Віруси реплікуються у диференційованих клітинах плоского епітелію (продуктивна інфекція), але у базальному шарі, що є входними воротами вірусу, не спроможні до підтримання повного репродуктивного циклу.



Рис. 20.94. Папіломавірусні кондиломи

Проникнення вірусу проходить шляхом ендоцитозу, роздягання і транспортування до ядра. ДНК неонкогенних вірусів міститься в ядрі в епісомі у неінтегрованому стані з геномом клітини-господаря, тоді як онкогенні типи існують у вигляді провірусу (інтегровані у геном). Геном вірусу кодує 8–10 білків: L1 і L2 формують капсид, E1-E8 – забезпечують реплікацію вірусу, внутрішньогеномну регуляцію. Реплікація проходить у ядрі ураженої клітини, вихід вірусу відбувається за літичним типом. Вірус містить два трансформуючих гени: E6 (p53) і E7(pRb), експресія яких визначається клітинними факторами.

Стійкість до фізико-хімічних впливів. Віріони інактивуються при + 50 °C протягом 1 год.; стійкі у кислому середовищі (до pH 3,0), при низьких температурах.

Культивування вірусів *in vivo* та *in vitro*. Не існує лабораторної моделі на тваринах для культивування папіломавірусів.

Епідеміологія. Резервуаром і джерелом інфекції є людина; механізм передачі – контактний; сприйнятливість – висока.

Патогенез і клінічні прояви. Механізм онкогенезу є багатокомпонентним і багатоступеневим: експресія “ранніх” генів, що кодують синтез Т-антигенів (від англ. *tumor* – пухлина); пригнічення функції пухлиносупресивних генів, що кодують білки p53 – модулятор транскрипції (ген p21waf1 – інгібіція циклінзалежних кіназ, що активують клітинний поділ; ген *bax* – апоптоз) і Rb (контроль клітинної проліферації). Залежно від виду клітин може формуватися літична, латентна, трансформуюча (малігнізуюча) форми інфекції.

Папіломавіруси можуть індукувати виникнення папіломатозу гортані (тип 6, 11), раку піхви (тип

16), раку пеніса (тип 16), кон’юнктиви (тип 6, 11); раку шийки матки (високоонкогенні – 16, 18, 31, 45; середньоонкогенні – 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 68; слабоонкогенні – 6, 11, 26, 42–44, 53–55, 62, 66), рак шкіри (тип 6, 11), ротової порожнини (13, 32).

Лабораторна діагностика. Для досліджень забирають біоптати з місць ураження, зішкреби зі слизових. Детекція онкогенних вірусів проводиться шляхом ДНК-ДНК-гібридизації, ПЛР та ПЛР *in situ*.

Специфічне лікування і профілактика. Специфічна профілактика проводиться шляхом використання генноінженерної вакцини з метою попередження розвитку онкологічних вірусіндукованих захворювань. У 2006 році з’явилась генноінженерна вакцина проти папіломавірусних онкозахворювань. Вона дозволяє захистити жінку від папіломавірусів типів 16 та 18, які є найчастішою причиною раку шийки матки. Європейська комісія вже схвалила проведення щеплень за допомогою цієї вакцини у всіх країнах-членах ЄС. Згідно з виданою ліцензією, ці щеплення будуть проводитись дівчаткам у віці 9–15 років і жінкам віком 16–26 років. Вакцина рекомбінантна, викликає сероконверсію у 99 % вакцинованих. Вводиться три дози за схемою 0–2–6 міс.

Для специфічної терапії показаний інтерферон.

20.21.2.2. Родина Polyomaviridae

Назва родини походить від двох латинських слів: *poly* – багато, *oma* – пухлина, як свідчення частоти злоякісної трансформації під впливом вірусів. Трансформуючими властивостями володіє JC-вірус роду Polyomavirus.

Морфологія, хімічний склад, репродукція. Віріони 40–45 нм мають “скошену” ікосаедричну симетрію, 72 капсомери, двониткову кільцеву ДНК; безоболонкові, не містять ліпідної оболонки. Можуть бути аберантні та філаментозні форми. Суперспіралізована ДНК вірусу пов’язана з клітинними гістонами H2a, H2b, H3, H4. Віруси реплікуються в олігодендритах ЦНС. Проникнення вірусу в клітину-мішень відбувається шляхом ендоцитозу, з подальшим роздяганням і транспортуванням до ядра, де відбувається транскрипція ранніх і пізніх мРНК. Ранні мРНК виконують регуляторні функції, пізні – кодують структурні білки VP1, VP2, VP3. Реплікація проходить у ядрі ураженої клітини, вихід вірусу відбувається за літичним типом.

Стійкість до фізико-хімічних впливів. Віріони інактивуються при + 50° C протягом 1 год.; стійкі в

кислому середовищі (до pH 3,0), при низьких температурах.

Культивування вірусів *in vivo* та *in vitro*. Культивування можливе у первинних клітинах – фібробластах ембріона людини, де вірус спричиняє ЦПД.

Епідеміологія. Джерело інфекції – людина (хворий, носій). Механізм передачі – контактний, повітряний. Сприйнятливність – низька. Захворюваність – спорадична.

Патогенез і клінічні прояви. Злоякісна трансформація клітини проходить при експресії Т-антигеном клітинного білка p53 і активації клітинних полімераз. Клінічно хвороба проявляється прогресуючою мультифокусною лейкоенцефалопатією.

Лабораторна діагностика. Дослідженню підлягають секційний матеріал (мозок), СМР. Використовується вірусологічний метод, ПЛР.

Специфічне лікування і профілактика. Специфічна профілактика і лікування не розроблені.

20.21.2.3. Родина *Herpesviridae*

Назва родини походить від грец. *herpes* – повзучий, що відтворює розвиток хвороби. Онковіруси родини *Herpesviridae* належать до підродини *Alphaherpesvirinae* (під *Simplexvirus*, герпес-вірус людини типу 2 (ГВЛ-2)), підродини *Gammaherpesvirinae* (під *Lymphocryptovirus*, герпес-вірус людини типу 4 (ГВЛ-4)), підродини *Gammaherpesvirinae* (під *Rhadinovirus*, герпес-вірус людини типу 8 (ГВЛ-8)).

Морфологія, хімічний склад, репродукція. Сферичний віріон має нуклеокапсид, капсид гексагональної симетрії, 162 капсомери; суперкапсидну ліпідну оболонку і оболонку віріона з глікопротеїдними шипами. Геном представлений лінійною двонитковою ДНК, що кодує синтез 70–230 білків, з яких понад 30 є структурними. Віруси проникають у клітину-мішень шляхом злиття вірусних оболонок і плазматичної мембрани з використанням рецепторів HveA, після роздягання транспортуються до ядра, де проходить реплікація і транскрипція за каскадною регуляцією.

Стійкість до фізико-хімічних впливів. Віріони руйнуються при 90 °C за 30 хв., при обробці детергентами, ефіром, 1 % фенолом, 0,5 % формаліном, алкоголем, дезсередниками; чутливі до дії низьких pH, УФ-опромінення. Стійкі до дії ультразвуку, низьких температур.

Антигенна структура. ГВЛ-2 має типоспецифічні АГ gB, gD, gC, що індують синтез віруснейтралізуючих антитіл і стимулюють клітинний імунітет. ГВЛ-4 містить ядерні АГ (EBNAs): 1, 2, 3A, 3B, 3C; латентні мембранні протеїни (LMPs) 1 і 2, що зумовлюють онкогенні властивості; EBNAs 1, 2, 3A, 3B, 3C – реалізацію стратегії геному.

Культивування вірусів *in vivo* та *in vitro*. ГВЛ-2 культивується на хоріоналантаїсній оболонці курячого зародка, в КК ЛЕЛ, ФЕЛ, HeLa, інші; ГВЛ-8 – KS-1, BC-3, BCBL-1, у первинних клітинах ендотелію судин людини. Чутливими до ГВЛ-2 є багато лабораторних тварин (кролі, миші, морські свинки тощо).

Епідеміологія. Джерело інфекції – людина (хворий, носій). Механізм передачі – контактний (ГВЛ-2 – статевий шлях; ГВЛ-4 – інтимний оральний контакт, ГВЛ-8 – прямий контактний, при трансплантації органів, статевий шляхи). Сприйнятливність – висока. Захворюваність спорадична, спалахова. ГВЛ-2 – індукований рак шийки матки – реєструється повсюдно, лімфома Беркітта – в країнах Центральної Африки й Океанії; носоглоткова карцинома – в Китаї; ГВЛ-8 – в Ізраїлі, Італії, країнах Африки.

Патогенез і клінічні прояви. Патогенез ГВЛ-2 пов'язаний з імунними білками “вислизання” gC, gE, gI; білками злиття – gB; білками адгезії – gB, gD, gC, gH. Порушення клітинної апоптозної програми при малігнізації зумовлене блокуванням активації антиапоптозних шляхів транскрипційного фактора NF-κB (gD-залежний процес); дією гомологів антиапоптозної родини Bcl-2 (vBcl) та інгібіторів *Bak*, *Bax*, *Bid* (антагоністи Bcl-2); порушення системи інтерферону білком Us11 (інгібіція клітинної протеїнкінази) і білком ICPO (інгібіція РНК-ази-L). Інші патогенетичні аспекти канцерогенезу при ГВЛ-2 вивчені недостатньо, припускається дія тригерного клітинного фактора, що забезпечує дерепресію проонкогена. Клінічно трансформація проявляється раком шийки матки.

Малігнізація при ГВЛ-4 пов'язана з ядерними АГ (EBNAs) і латентними мембранними протеїнами (LMPs) 1, 2. Порушення апоптозу має схожий механізм, як і при ГВЛ-2, але дія гомологів антиапоптозної родини Bcl-2 (vBcl) та інгібіторів *Bak*, *Bax*, *Bid* (антагоністи Bcl-2) регулюється BHRF1 вірусу Епштейна – Барр, а порушення системи інтерферону зумовлене дією коротких структурованих вірусних РНК. Злоякісна трансформація проявляється лімфопроліферативними хворобами: африканською лімфомою Беркітта (ендемич-

на лімфома); Х-зв'язаною лімфопроліферативною хворобою, посттрансплантаційною лімфопроліферативною хворобою, носоглотковою карциномою; волосатоклітинною оральною лейкоплакією у хворих на СНІД. Роль кофактора при лімфомі Беркитта виконує плазмодій малярії, що пояснює географічне поширення хвороби.

Канцерогенез при ГВЛ-8 пов'язаний з Т-антигеном, інгібіторами vFLIP активації каспаз (K13) і клінічно проявляється епідемічною саркомою Капоші у хворих на СНІД. Процес переважно локалізований у ротовій порожнині на піднебінні, в ШКТ.

Лабораторна діагностика. Матеріалом для дослідження є біоптати з місць уражень, що досліджуються з використанням молекулярно-генетичних методів.

Специфічне лікування і профілактика. Для специфічної профілактики ГВЛ-2 використовується вакцина інактивована герпетична; для інших – не розроблена. При малігнізації для лікування показаний ацикловір (зовіракс, вальтрекс, фамацикловір), циклоферон, інтерферон.

20.21.2.4. Родина *Hepadnaviridae*

Назва родини походить від двох слів: грец. *χηπαρ* – печінка і англ. DNA – тобто, ДНК-віруси, що уражують печінку. Онковіруси родини *Hepadnaviridae* належать до роду *Orthohepadnavirus* (від грец. *ορθος* – правильний), де трансформуючими властивостями володіє вірус гепатиту В (ВГВ, HBV). Від гепатоцелюлярної карциноми щорічно у світі помирає до 300 тис. осіб.

Морфологія, хімічний склад, репродукція. Сферичної форми віріон, 42–50 нм, має ліпідвмісну оболонку з інтегрованими білками L-HbsAg (pre-S1) (p39/gp42), M-HbsAg (preS2)(gp33/gp36) і S-HbsAg (p24/gp27), двониткову кільцеву ДНК із дефектною в 1/3 частині ділянкою (+) нитки геному. Нуклеокапсид має гексагональну симетрію з 240 одиницями HBsAg. Клітинами-мішенями є гепатоцити, можлива позапечінкова локалізація процесу. Після проникнення в клітину-мішень шляхом злиття мембран, роздягання вірусу, ДНК вірусу транспортується до ядра в інтактній формі, де додатково дезінтегрується, добудовується до повного кільця клітинною ДНК-полімеразою. Далі реплікація ДНК проходить через стадію геномної форми РНК, що є матрицею для синтезу вірусних ДНК. Реплікація вірусу не супроводжується лізисом гепатоцитів. Відомо 8 генотипів вірусу (А–Н), що мають повсюдне

поширення, встановлено взаємозв'язок генотипу ВГВ і клінічного перебігу хвороби.

Стійкість до фізико-хімічних впливів. Один із найстійкіших вірусів. Віріони стійкі до УФ-опромінення, витримують кип'ятіння 30–40 хв., при + 60 °С – кілька годин; чутливі до детергентів, ефіру і формаліну.

Антигенна структура. Антигенна структура складна: HBs-АГ, HBc-АГ, HBe-АГ, HBx-АГ, ДНК-полімераза. HBs-АГ має групоспецифічну детермінанту "а", що забезпечує нейтралізацію вірусів антисироватками. Дві пари АГ-детермінант: d–у, w–r – є алельними. Окрім того, "w" підрозділяється на 4 варіанти: w₁, w₂, w₃, w₄, і тому є 10 основних серотипів вірусу: ay₁, ad₁, ayw₁, ayw₂, ayw₃, ayw₄, adw₁, adw₂, adw₃, adw₄.

Культивування вірусів *in vivo* та *in vitro*. Репродукція проходить в органних культурах, гепатоцитах ембріона людини; із лабораторних тварин використовуються мавпи шимпанзе.

Епідеміологія. Джерело інфекції – людина (хворий, носій). Механізм передачі – контактний (статевий, парентеральний, гемоперфузійний), трансплацентарний. Сприйнятливість – висока. Захворюваність – спорадична.

Патогенез і клінічні прояви. Інтеграція геному ВГВ у геном гепатоцита має випадковий характер, і прогноз щодо онкогенної трансформації визначає розмір і повноцінність фрагмента, що вбудовується у геном клітини-мішені. Виникнення пухлини можливе як при гострій, так і при хронічній інфекції. У патогенезі злоякісної трансформації важливе місце належить HBx АГ-вірусу, що індукує порушення антиапоптозного шляху PI3k-Akt; блокуванню трансактиватора p53 на етапі блокування ядерного транспорту p53.

Лабораторна діагностика. Базується на виявленні АГ і АТ у біологічних секретах (ІФА, РНГА) і молекулярно-генетичних методах (ПЛР). Використовується аналіз виявлених АГ і АТ для постановки діагнозу і з'ясування стадії хвороби.

Специфічне лікування і профілактика. Специфічна профілактика активна – вакцина генноінженерна, пасивна – специфічний імуноглобулін; лікування – інтерферон, ламівудин, циклоферон.

20.21.2.5. Онковірус родини *Poxviridae*

Цей вірус належить до підродина *Chordopoxvirinae* роду *Molluscipoxvirus* (від лат. *molluscum* – равлик, на якого зовні схожі прояви ураження шкіри

при інфікуванні вірусом – рис. 20.95) і представлений вірусом контагіозного молюска. Клінічні прояви захворювання вперше описані у 1817 році *T. Bateman*, але в 1907 році цитологічні зміни описав *B. Lipschutz*.

Морфологія, хімічний склад, репродукція. Кубоподібна форма віріона, 250–300 нм, зовні містяться нитковидні трубчасті структури, є оболонка, зовнішня мембрана, мембрана серцевини; нуклеоїд має гантелеподібну форму з двома боковими тілами; геном – двониткова ДНК з “липкими кінцями” – теломерами. Вірус має понад 30 структурних білків. Репродукція відбувається у цитоплазмі, вихід віріонів – шляхом брунькування через плазматичну мембрану і при лізисі клітин.

Стійкість до фізико-хімічних впливів. Вірус стійкий до впливу ефіру, хлороформу, висушування. Інактивується на світлі, під дією трипсину, при 56 °C протягом 1 години, під дією стандартизованих розчинів дезсередників – через 30 хв.

Антигенна структура. Групоспецифічним є нуклеопротеїновий АГ, синтезує позавіріонний гемоглютинін.

Культивування вірусів *in vivo* та *in vitro*. Культивується в КК амніона людини, HeLa.

Епідеміологія. Джерело інфекції – людина (хворий, носій). Механізм передачі – контактний (статевий, прямий контактний, контактнo-побутовий, через плавальні басейни). Сприйнятливість – не з’ясована. Захворюваність – спорадична, спалахова в організованих закритих колективах.

Патогенез і клінічні прояви. Спостерігається проліферативна реакція епідермісу (інфекційна акантома) з ураженням базального і шиповидного шару. Малігнізуючий ефект зумовлений інгібіторами vFLIP активації каспаз (K13). Інкубаційний період – від 2 тижнів до кількох місяців. Клінічно хвороба проявляється поодинокими або множинними перлиноподібними вузликами на шкірі, з яких виділяється гомогенна біла маса.

Лабораторна діагностика. Зішкреби і біоптати з місць уражень досліджуються мікроскопічно при фарбуванні Люголем – овоїдні молюскоподібні тільця у цитоплазмі (“тільця Люпшіца”), ПЛР.

Специфічне лікування і профілактика. Не розроблені.

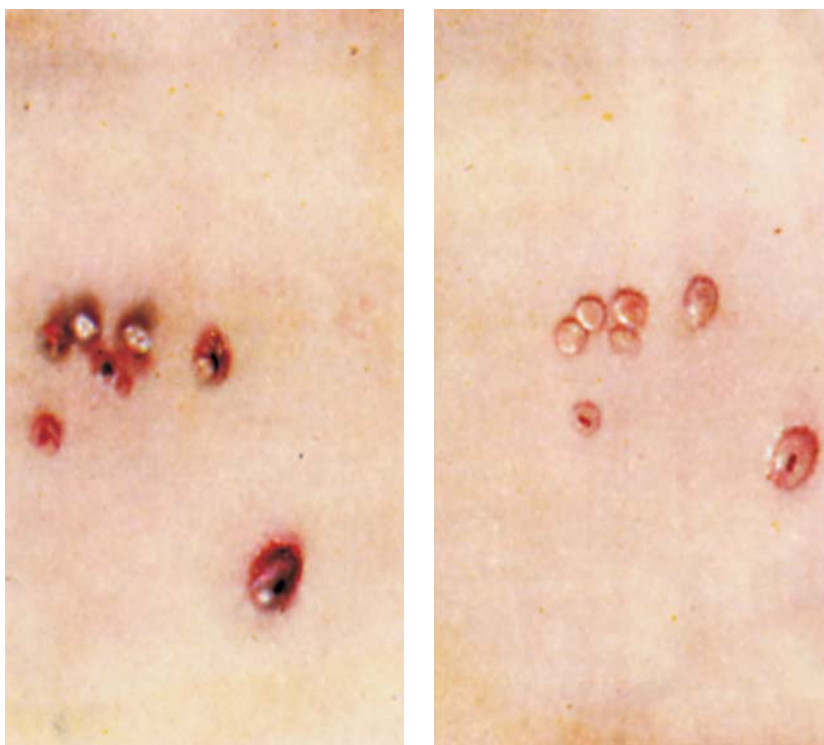


Рис. 20.95. Ураження на шкірі, спричинені вірусом контагіозного молюска

Одним із варіантів взаємодії вірусів з чутливими клітинами і макроорганізмами є формування хронічної вірусної інфекції, яка може бути латентною, персистентною, прогресивною (повільні вірусні інфекції). Для більшості збудників повільних вірусних інфекцій, як частіший варіант, притаманний також і гострий перебіг хвороби. Всі відомі повільні вірусні інфекції мають деякі спільні ознаки:

- 1) тривалий інкубаційний період (місяці, роки);
- 2) переважне ураження ЦНС;
- 3) повільнопрогресуючий параліч;
- 4) завжди летальне закінчення.

У табл. 20.17 наведено перелік вірусів, що викликають повільні вірусні інфекції у людей.

Виникнення повільної вірусної інфекції є результатом реалізації стратегії вірусу – пристосувальні

Таблиця 20.17. Повільні вірусні інфекції у людей.

Родина, рід, вид	Вірус	Захворювання	
		Гостра форма	Повільна форма
РНК-вмісні віруси			
Paramyxoviridae	Вірус кору	Кір	підгострий склерозуючий паненцефаліт (ПСПЕ)
Flaviviridae	Вірус кліщового енцефаліту	кліщовий енцефаліт	прогресієнтний кліщовий енцефаліт: гіперкінетична і аміотрофічна форма
Togaviridae	Вірус краснухи	Краснуха	прогресуюча вроджена краснуха, прогресуючий краснушний паненцефаліт
Retroviridae	Вірус імунодефіциту людини	ВІЛ-інфекція /СНІД	ВІЛ-інфекція /СНІД
Rhabdoviridae	Вірус сказу	Сказ	Хронічний енцефаліт
Picornaviridae Cardiovirus	Вірус вілюйського енцефаломієліту	Респіраторна інфекція	Вілюйський енцефаломієліт
Arenaviridae	Вірус лімфоцитарного хориомеїнігиту	лімфоцитарний хориомеїнігіт	Прогресуючий енцефаломієліт
ДНК-вмісні віруси			
Herpesviridae Підродина Betaherpesvirinae Рід Roseolovirus	Вірус герпесу (ГВЛ-6, ГВЛ-7)	Несподівана екзантема, мононуклеозо-подібний синдром	Синдром хронічної втоми
Polyomaviridae Рід Polyomavirus	JC-вірус	Респіраторна інфекція	Прогресуюча мультифокусна лейкоенцефалопатія
Retroviridae Підродина Orthoretrovirinae Рід Deltaretrovirus	Т-лімфотропні віруси людини: HTLV-I, HTLV-II	Т-клітинний лейкоз	Т-клітинний лейкоз

механізми “вислизання” вірусів з-під імунного контролю організму, а також генетичних особливостей макроорганізму. Так, у формуванні повільних вірусних інфекцій важливими компонентами є вірусна мімікрія, генерація мутантних варіантів вірусів із порушенням презентації вірусних АГ МНС І, що не дає можливості розпізнати уражені клітини ЦТЛ; інші варіанти порушення АТ-залежної клітинноопосередкованої цитотоксичності; безпосереднє ураження вірусами лімфоїдних клітин; експресія недостатньої кількості вірусспецифічних білків для повноцінної імунної відповіді та ряд інших механізмів. Вірусна мімікрія полягає в присутності у геномі вірусів генів, що аналогічні до таких у клітинах-мішенях і працюють за конкурентним принципом, пригнічуючи функцію цитокінів, рецепторів, ростових факторів, білків МНС І. З боку організму людини визначальними є генетична детермінація, в тому числі до виникнення імунопатології, або набуті імунodefіцитні стани.

20.22.1. ВІРУС КОРУ ТА ПСПЕ

Детальна характеристика вірусу кору наведена у розділі 20.8, де вказано, що підгострий склерозуючий паненцефаліт є одним із варіантів перебігу хвороби і переважно виявляється у осіб віком 2–30 років.

Патогенетично виникнення ПСПЕ пов'язане з ураженням нейронів дефектними вірусами кору, в оболонці яких відсутній білок М і наявний змінений білок F. Незважаючи на високі титри протикорових АТ, не відбувається елімінації вірусу з мозкових тканин. Дегенеративні процеси у нейроглії проявляються руховими і психічними вадами з подальшим летальним завершенням.

Специфічне лікування ПСПЕ не розроблено.

20.22.2. ВІРУС КРАСНУХИ

Повна характеристика вірусу краснухи наведена у розділі 20.4, де зазначено, що можливими варіантами перебігу хвороби при ураженні вірусом краснухи, який належить до роду Rubivirus, є прогресуюча вроджена краснуха і прогресуючий краснушний паненцефаліт, як результат трансплацентарного поширення або подолання вірусом гематоенцефалічного бар'єра.

Вроджена патологія при інфікуванні вірусом краснухи визначається розмноженням його в клітинах ембріона з пригніченням їх мітотичної активності. Ступінь ураження плода залежить від строків

гестації. Фетальний синдром краснухи включає триаду: вади серця, катаракта, глухота. Вроджена краснуха характеризується також іншими поліорганными ураженнями з формуванням уроджених вад: мікроцефалія, гідроцефалія, глухота, катаракта, ретинопатія, глаукома, вади серця, вади хребта, гепатомегалія, спленомегалія, тромбоцитопенічна пурпура.

Прогресуючий краснушний паненцефаліт проявляється порушеннями рухової та розумової функції ЦНС, як результат розмноження вірусу в ЦНС. Окрім того, встановлено, що вірус краснухи може викликати діабет, панкреатит, автоімунний тиреоїдит.

Ефективних противірусних препаратів немає.

20.22.3. ВІРУС КЛІЩОВОГО ЕНЦЕФАЛІТУ

Вірус кліщового енцефаліту, як зазначено у розділі 20.5, може викликати не лише гострий, але й у 2–12 % хворих прогредієнтний кліщовий енцефаліт, що проявляється гіперкінетичною або аміотрофічною формою. Формування прогредієнтного перебігу визначається штамовими характеристиками вірусу, зокрема його інтегративними формами, а також генотипом за МНС І людини. Деструктивні процеси реєструються у нейронах, гліальних клітинах, відростках, мієліні, стінках судин, а також виникає перицелюлярний набряк при відсутності ознак запалення.

У дітей у 2,5 рази частіше виникає прогредієнтний перебіг із переважанням гіперкінетичної форми, а у дорослих – аміотрофічна форма. При безперервнопрогресуючій гіперкінетичній формі смерть настає через 6–8 років. Клінічно захворювання проявляються гіперкінезами, епілептичними нападами, парезами, контрактурами. Аміотрофічна форма може проявлятися рядом синдромів: поліомієлітичним, розсіяного енцефаломієліту, бокового аміотрофічного склерозу. Провідними симптомами є бульбарні, що призводить до летального завершення за 3–5 років.

Ефективних противірусних засобів для специфічного лікування не розроблено. Не доказана ефективність специфічного гомологічного імуноглобуліну проти кліщового енцефаліту чи гетерологічного імуноглобуліну конячого.

20.22.4. ВІРУСИ ГЕРПЕСУ

Серед численних представників родини Herpesviridae (див. розд. 20.17) актуальним у розвитку повільних

вірусних інфекцій є підрид Betaherpesvirinae. Віруси мають тропність до Т-лімфоцитів, CD3 і CD4, гліальних та епітеліальних клітин.

Віруси герпесу людини 6 і 7 типів спричиняють виникнення синдрому хронічної втоми переважно у осіб віком 20–40 років, жінки хворіють удвічі

частіше. Хвороба проявляється субфібрилітетом, лімфаденопатією, астенизацією, вегетативними порушеннями, психічними порушеннями із прогресуючим енцефалітом.

Специфічної профілактики не розроблено. У лікуванні використовується β-інтерферон.

20.23. ПРИОНИ

Уперше пріонні захворювання як нову групу особливих хвороб у тварин охарактеризував у 1954 р. *B. R. A. Sigurdsson*, відзначивши вкрай тривалий інкубаційний період, неухильне прогресування хвороби з абсолютною летальністю у овець, хворих на скрепі (почесуху).

У 1953 році подібне захворювання виявили у аборигенів о. Нова Гвінея, де *D. Gajdušek* у 1957–1966 р. провів дослідження з вивчення хвороби “куру”, що мала характеристики інфекційного амілоїдозу. Він уперше звернув увагу на незвичайні властивості можливого збудника і незвичайну епідеміологію цього захворювання. У 1976 році за ці дослідження Д. Гайдушеку було присуджено Нобелівську премію.

Відкриття пріонів належить *S. Prusiner* (1996), за що він у 1997 році був нагороджений Нобелівською премією.

Пріонові захворювання – це генетично та інфекційно зумовлена група хронічних, прогресуючих, фатальних синдромів, які характеризуються ураженням центральної нервової системи, м’язової, лімфоїдної і, ймовірно, інших тканин.

Причиною цих синдромів є різноманітні патологічні ізоформи білків-пріонів.

Найвідоміші клінічні форми пріонних захворювань:

- пріонні спонгіформні енцефалопатії;
- пріон-асоційовані міопатії.

Пріони (абревіатура від англ. – *proteinaceous infectious agent*) – це білкові частинки без нуклеїнової кислоти, що володіють інфекційністю і є збудниками конформаційних захворювань із групи повільних нейродегенеративних хвороб із 100 % летальністю.

За європейською класифікацією пріони відносяться до 1 групи патогенності.

Особливостями цих особливо небезпечних інфекцій є:

- тривалий інкубаційний період (роки і десятиріччя);
- відносно тривалий період клінічних проявів;
- практично повна відсутність біологічних реакцій з боку організму;
- 100 % летальність.

У людей пріони викликають наступні захворювання: новий варіант хвороби Крейтцфельдта – Якоба (нХКЯ), інфекційну спорадичну хворобу Крейтцфельдта – Якоба (іХКЯ), куру, спадкову хворобу Крейтцфельдта – Якоба (сХКЯ); синдром Герстманна – Штресслера – Шейнкера (СГШШ); спадкове смертельне бессоння (ССБ).

Відома ціла низка трансмісивних губкоподібних енцефалопатій у багатьох видів тварин: скрепі овець і кіз; спонгіформна енцефалопатія мавп; спонгіформна енцефалопатія корів (“коров’ячий сказ”); спонгіформна енцефалопатія диких кабанів; спонгіформна енцефалопатія котів; алеутська хвороба норок; спонгіформна енцефалопатія гризунів.

Морфологія, хімічний склад, репродукція.

Пріонові захворювання викликаються специфічними ізоформами протеазорезистентних білків PrP^{sc} (*scrapie prion protein* – від назви пріонної хвороби овець *scrapie* – скрепі) і PrP^{CJD} (від англ. Creutzfeldt – Jacob disease). За амінокислотними послідовностями PrP^{sc} ідентичний до нормального білка PrP^C (від англ. *cellular prion protein*), який є у людини продуктом гена PRNP хромосоми 20. PrP^C є глікопротеїдом і в організмі людини входить до складу мембран клітин з високим вмістом холестерину: зовнішні мембрани нейронів мозку, селезінки, лімфовузлів, фолікулярних дендритних клітин, шкіри, ШКТ, лімфоцитів, нервово-м’язових синапсів. Вважають, що PrP^C визначає формування

циркадних ритмів, має значення в обміні Cu/Zn у ЦНС, нейротрансмісії, регулює потоки Ca^{2+} через мембрани. Крім того, є підстави вважати, що нормальний пріонний білок виконує антиоксидантні функції, сприяє тривалому виживанню нейронів, контролює процеси старіння.

За даними магнітно-резонансної томографії PrP^c на N-кінці має неструктуровану ділянку, три α -спіралі й два антипаралельних β -шари. Вторинна структура PrP^c містить 3 % β -структур і 43 % α -структур. PrP^{sc} відрізняється від PrP^c просторовою структурою і має підвищений вміст β -структур (43 %), як результат посттрансляційної модифікації у зоні двох перших α -структур в межах глобулярного домену, що і зумовлює зміну його властивостей від фізіологічних до патологічних. Допускають автокаталітичний спосіб переходу PrP^c у PrP^{sc} , де PrP^{sc} виконує роль матриці (рис. 20.96).

Доведено, що патогенні форми пріонного білка здатні до агрегації (рис. 20.97). Можливо, саме це явище лежить в основі появи при пріонних захворюваннях амілоїдних відкладень у ЦНС.

Відкриття пріонів, а раніше – віроїдів (інфекційні молекули РНК) відкрило нову сторінку в ученні про інфекційні захворювання – молекулярну інфектологію.

Стійкість до фізико-хімічних впливів. PrP^{sc} не розчиняється детергентами, стійкий до дії іонізуючого проміння, ультразвуку, УФ-опромінення, β -пропіолактону, глутаральдегіду, нуклеаз, витримує кип'ятіння 30–60 хв., висушування до 2 років. Він інактивується лише при $+138^\circ\text{C}$ і тиску у

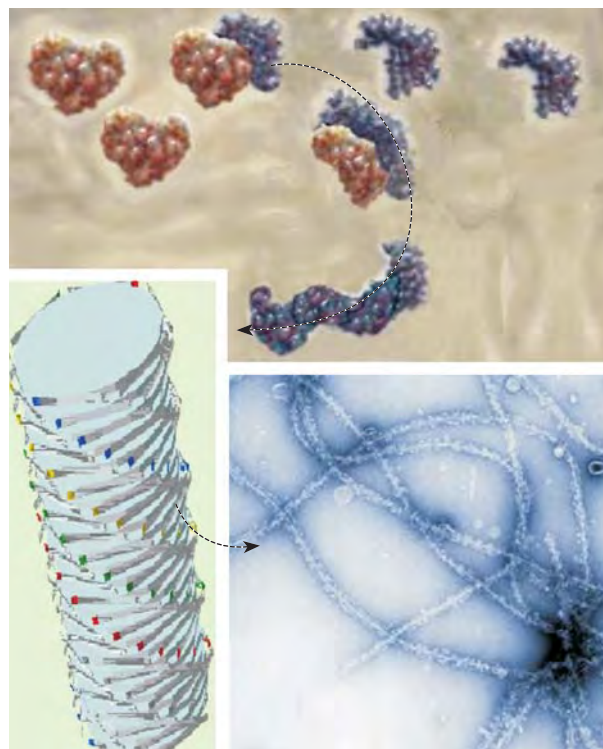


Рис. 20.97. Агрегація патогенного пріонного білка

2 атм. – за 1 год.; гідролізуючими концентраціями мінеральних кислот, сечовини, фенолу, гіпохлориту; спалюванням.

Лабораторні моделі. Використовуються біологічний спосіб (трансгенні миші, примати), КК (N2a).

Епідеміологія. Епідеміологія пріонних хвороб відрізняється при різних формах прояву. При нХКЯ джерелом інфекції є ВРХ, хвора на “коров'ячий сказ”, механізм передачі – фекально-оральний (аліментарний шлях), сприйнятливість у людей помірна. При іХКЯ джерело інфекції – людина; механізм передачі – контактний (ін'єкції гормону росту, трансплантати, вживлення електродів, оперативні втручання), сприйнятливість – не вивчено. При куру джерело інфекції – також людина, але механізм передачі – фекально-оральний (ритуальний канібалізм), сприйнятливість висока.

Патогенез і клінічні прояви. При пріонних хворобах спостерігається губкоподібна дегенерація нейронів головного мозку (мозочок, астроцити, гліоз). При різних пріонних захворюваннях спостерігається ураження різних ділянок ЦНС (рис. 20.98)

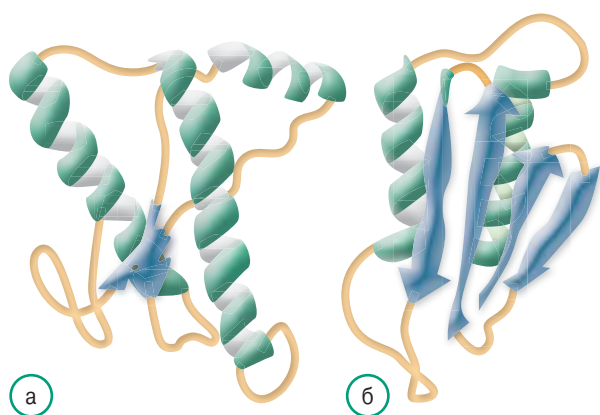


Рис. 20.96. Структурні моделі нормальної і патогенної форм пріонного білка.

a – нормальний білок (PrP^c), мол.маса 33–35 кДа; *б* – патогенний білок (PrP^{sc}), мол.маса 27–30 кДа

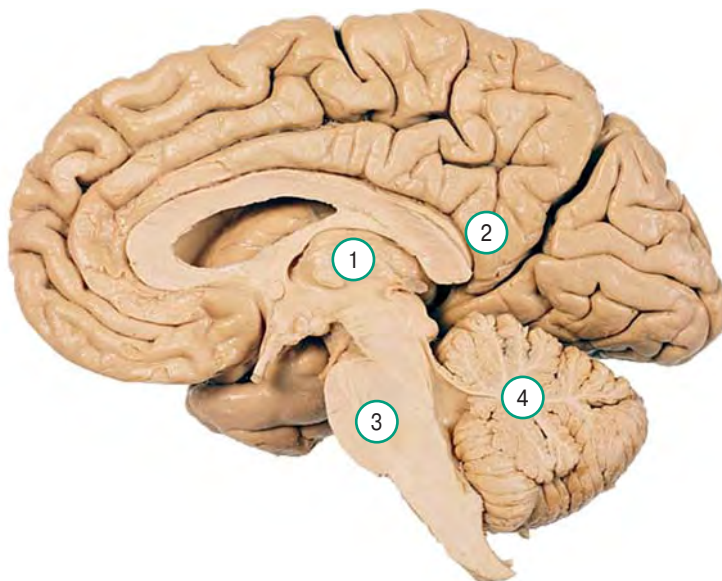


Рис. 20.98. Ураження ЦНС при різних пріонних інфекціях.

1. Фатальна сімейна інсомнія (FFI). 2. Хвороба Крейтцфельдта – Якоба (CJD). 3. Хвороба Крейтцфельдта – Якоба, нова форма (BSE). 4. Куру, хвороба Герстмана – Штросслера – Шейнкера (GSS).

Встановлено генетичну детермінацію виникнення нейродегенеративних хвороб (генотип D178N-129V – сХКЯ; D178N-129M – ССБ), залежність від мутації гена PRNP (T200K) – понад 20 для сХКЯ і понад 25 для нХКЯ; СГШШ; Р102L – для СГШШ. Другою особливістю є практично повна відсутність біологічних реакцій з боку організму людини (імунних, запалення, системи інтерферону тощо).

Відомі три форми пріонних хвороб: спорадична, спадкова й інфекційна. Всі вони мають відносно тривалий період клінічних проявів і характеризуються тріадою: неврологічні порушення, порушення рухової сфери, порушення психіки, але у різних комбінаціях. сХКЯ, іХКЯ, сХКЯ проявляються прогресуючою деменцією, порушенням координації рухів, рівноваги, порушенням зору. При нХКЯ, СГШШ клініка поліморфна: деменція, гіпотонія, атаксія, ністагм, дизартрія. При ССБ спостерігається порушення сну, галюцинації, гіпертензія, тремор і рухові порушення, втрата маси тіла, втомлюваність. Куру є ендемічною хворобою о. Нова Гвінея, що проявляється симптомами ураження мозочка, парезами, паралічами. Інкубаційний період при домозковому зараженні (іХКЯ) становить 16–28 тижнів, при інших способах – 5–30 років.

Лабораторна діагностика. Для дослідження забирають біоптати тканин (мигдалики, лімфовуз-

ли, мозкову тканину), кров, секційний матеріал. Використовуються наступні методи діагностики: біологічний, вірусологічний, спектроскопія (інфрачервона, флуоресцентна, кореляційна); проточна цитометрія, ПЛР, капілярний електрофорез, мікроскопічний аналіз для виявлення амілоїду та спонгіоморфних змін у ЦНС (рис. 20.99).

Специфічне лікування і профілактика. Специфічна профілактика відсутня, лікування проводиться з використанням поліаніонів, глюкозаміногліканів, доксицикліну, препаратів тетрапіролію.

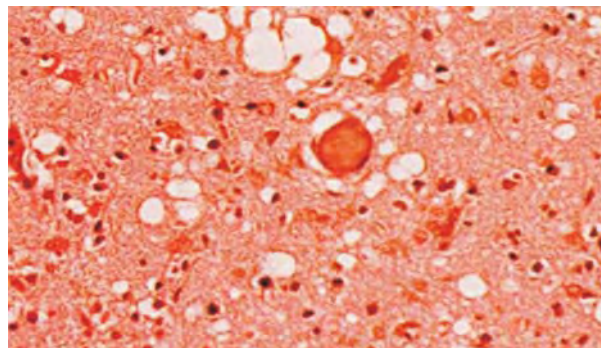


Рис. 20.99. Патоморфологічні зміни в ЦНС при пріонних захворюваннях.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ:

1. Опишіть біологічні властивості збудника грипу.
2. Опишіть біологічні властивості збудника кору.
3. Опишіть біологічні властивості збудника поліомієліту.
4. Опишіть біологічні властивості вірусів Коксакі.
5. Опишіть біологічні властивості аденовірусів.
6. Опишіть біологічні властивості герпесвірусів.
7. Опишіть біологічні властивості збудника гепатиту В.
8. Опишіть біологічні властивості вірусу віспи.
9. Опишіть біологічні властивості ВІЛ.
10. У чому суть вірусної теорії канцерогенезу?

21 РОЗДІЛ

МІКОЛОГІЯ

Незважаючи на зростаючу роль у патології людини грибів як збудників мікозів, мікогенної алергії та мікотоксикозів, питаннями клінічної мікології займається досить вузьке коло дослідників. У зв'язку з цим зростає число помилок у діагностиці, й, відповідно, лікуванні хворих, що страждають на мікози. Це стосується й хворих на мікогенні алергії та мікотоксикози. Такий стан проблеми пов'язаний передусім з відсутністю кваліфікованих мікологів, що займаються етіологічною діагностикою, коли результати лабораторного аналізу можуть зробити ефективнішою роботу лікаря щодо встановлення клінічного діагнозу й призначення адекватної антимікотичної та патогенетичної терапії. Саме на цьому етапі лікареві вкрай потрібна інформація відносно видового спектра виділених грибів-збудників та їх чутливості до антимікотиків, враховуючи певну токсичність існуючих на ринку протигрибних препаратів. Так, полієнові антимікотики виводяться нирками й мають нефротоксичну дію, азольні препарати метаболізуються у печінці і є гепатотоксичними. У цих випадках “спрацьовує” ознака подібності грибів (еукаріотів) та клітин ссавців, передусім людини. Проте існують і певні відмінності у їх будові: так, тільки клітина гриба має стінку. Саме, тому для

вирішення проблеми зниження токсичності антимікотиків та синтезу препаратів спрямованої дії, дослідження вчених спрямовані на виявлення тих структур грибів, які не співпадають із такими, що є у клітинах людини. Так, для зигоміцетів характерна наявність у стінці хітину та хітозану; для аскоміцетів – хітину, β -глюкану, α -глюкану, α -манану; для базидіоміцетів – хітину, β -глюкану, α -глюкану, α -манану; для дейтеромицетів – хітину, різних глюканів. Ці дані свідчать про те, що більшість умовно-патогенних грибів містять у стінках хітин та манан-глюкановий комплекс. Тому перспективним є синтез антимікотиків, під дією яких буде відбуватися порушення метаболізму певних структур, специфічних для різних видів грибів.

Актуальними є питання обов'язкової реєстрації хвороб, спричинених грибами, а також функціонування мікологічного моніторингу стану навколишнього середовища. Це стосується передусім районів екологічних катастроф, наприклад, Чорнобиля, великих міст, що дозволить вивчити фактори ризику розвитку мікозів, оцінити питому вагу окремих видів грибів в інфекційній патології, мікоалергології та при мікотоксикозах.

Мікробіологічна діагностика мікозів має ряд принципових особливостей (див. розділ 21.9).

Кератомікози – захворювання шкіри, зумовлені грибами, що уражують лише роговий шар епідерміса. Кератомікози поділяють на різнокольоровий лишай і вузловату трихоспорию (п'єдра).

21.1.1. РІЗНОКОЛЬОРОВИЙ (ВИСІВКОПОДІБНИЙ) ЛИШАЙ – *MALASSEZIA FURFUR* (СИНОНІМИ: *PTYROSPORIUM ORBICULARE*, *PTYROSPORIUM OVALE*)

Різнокольоровий (висівкоподібний) лишай – поверхнева інфекція шкіри, при якій уражуються поверхневі шари епідермісу, але запальна реакція відсутня.

Локалізація вогнищ ураження – спина, груди, рідше – шия, зовнішня поверхня плеча, волосиста частина голови. В останні роки клінічно встановлено генетичну детермінованість до розвитку різнокольорового лишая. Ураження шкіри починається з появи дрібних плям, які у різних хворих мають різні відтінки коричневого кольору. Поступово плями збільшуються, зливаючись одна з одною та утворюючи більш чи менш великі вогнища з дрібнофестончастими краями. На їх поверхні відзначається ледь помітне висівкоподібне злучення, пов'язане з розпушенням рогового шару шкіри міцелієм гриба. У засмаглих осіб ураження мають світліший вигляд (гіпопігментовані плями), ніж уся

шкіра. При змащенні плями або оточуючої шкіри спиртовим розчином йоду (5 %) уражена шкіра забарвлюється значно яскравіше, ніж здорова (йодна проба Бальзера). Вогнища ураження зазвичай проявляються у променях лампи Вуда і мають золотисто-жовту флуоресценцію.

Збудник різнокольорового (висівкоподібного) лишая вперше було описано *Robin* у 1853 р. У лусках шкіри автором було виявлено гриб, який отримав назву *Microsporium furfur* (лат. *furfur* – висівки). У 1874 р. *Malassez* уперше описав мікроморфологію гриба – закруглені та овальні форми. У 1889 р. *Baillon* на честь дослідника запропонував нову назву гриба – *Malassezia furfur* (рис. 21.1).

Культуру гриба отримано вперше у 1892 р. Є. І. Котляром. *Castelani* та *Chalmers* у 1913 р. вивчили отримані культури гриба і запропонували для його визначення назву *Ptyrosporium ovale*. У 1951 р. *Gordon* виявив закруглені й овальні форми збудника на здорових і уражених ділянках шкіри і відніс гриб до дріжджоподібних, а його закруглений варіант запропонував іменувати *Ptyrosporium orbiculare*.

Вважають, що обидва морфологічні різновиди – *Ptyrosporium orbiculare* та *Ptyrosporium ovale* – являють собою різні стадії життєвого циклу одного і того ж гриба. Доведена ідентичність антигенних властивостей і будови клітин цих морфотипів. Вони є ліпофільними дріжджовими грибами, що нале-

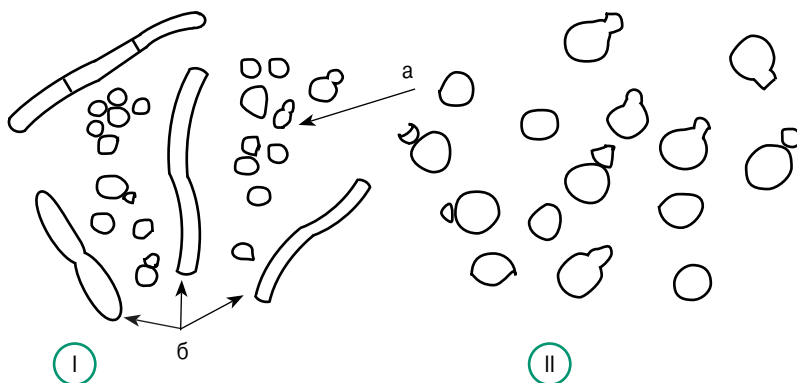


Рис. 21.1. – *Malassezia furfur* (синоніми *Ptyrosporium orbiculare*, *Ptyrosporium ovale*)

I – при різнокольоровому лишаї (а – брунькаті клітини; б – псевдоміцелії); II – при фолікуліті (брунькаті клітини).

жать до базидіоміцетів. Згідно з історичним пріоритетом і для виключення термінологічної плутанини, нині збудника різнокольорового лишая прийнято іменувати *Malassezia furfur*.

Вважають, що не менше 90 % усього населення землі є носіями маласезій, коли гриб знаходиться у сапрофітній дріжджовій формі. Факторами ризику, що підвищують здатність гриба переходити у міцеліальну (патогенну) форму, є розвиток імунodefіциту, тривалий вплив на організм людини гормональних, антибактеріальних, цитостатичних препаратів. Не виключена генетична схильність до захворювання.

Гриби роду *Malassezia* можуть також бути причиною рецидивуючих фолікулітів і одним з етіологічних факторів себорейного дерматиту, зливної й ретикулярного папіломатозу, пустульозу новонароджених. У певному ступені можуть впливати на перебіг ряду форм atopічного дерматиту.

Окрім *M. furfur*, збудниками висівкоподібного лишая можуть бути *M. sympodialis* та *M. globosa* – інтенсивність колонізації шкіри цими грибами пов'язана з функцією сальних залоз, підвищенням потовиділення та зміною хімічного складу поту. Підвищена вологість повітря сприяє реалізації патогенних властивостей гриба – у країнах з тропічним і субтропічним кліматом до 30 % населення уражені різнокольоровим лишаєм. У пацієнтів з наявними факторами ризику ці гриби можуть бути причиною інвазивного мікозу: посттрансплантаційні хворі, онкохворі, ВІЛ-інфіковані.

Маючи ліпофільну природу, можуть зумовлювати фунгемію, катетер-асоційований мікоз і навіть сепсис у осіб, які перебувають на парентеральному живленні, що містить ліпіди.

Для підтвердження діагнозу висівкоподібного лишая достатньо виявлення збудника при мікроскопії матеріалу з вогнища ураження.

При дослідженні оброблених КОН лусок шкіри під мікроскопом збудник виявляється у вигляді грон закруглених клітин, що брунькуються, до 5–10 мкм в діаметрі і коротких, септованих, дещо зігнутих гіфів шириною 3–4 мкм, іноді з галуженнями. У деяких формах переважають дріжджові форми, у інших – міцеліальні структури.

При культивуванні зразків патологічного матеріалу на середовищі Сабуро (при температурі 34–37 °С), під шаром оливкової олії протягом трьох тижнів формуються кремові колонії з гладенькою, м'якою поверхнею, закругленої форми. Характерне злиття між окремими колоніями.

Мікроморфологія: клітини, що брунькуються, діаметром 2–6 мкм; гіфи продукують рідко.

Характерний хронічно-рецидивуючий перебіг, що нерідко потребує лікування хворого. Лікування різнокольорового лишая виконується місцево, шляхом втирання кератолітичних та фунгіцидних препаратів. Для лікування можуть бути застосовані імідазольні антимікотики (кетоконазол, ітраконазол – за рахунок ліпофільних властивостей і здатності накопичуватись у сальних залозах). Рекомендовано обробляти великі ділянки шкіри навколо вогнища ураження.

21.1.2. ЧОРНА П'ЄДРА

П'єдра – поверхневий мікоз, що характеризується ураженням кутикули волоса і утворенням на ньому вузликів чорного або білого кольору.

Збудник чорної п'єдри (*Piedraia hortae*) належить до мікроміцетів, що найбільше розповсюджені у країнах з тропічним кліматом (Африка, Південна Америка, Південно-Східна Азія), паразитує на рослинах.

Piedraia hortae при культивуванні на агарі Сабуро (25–30 °С) утворює дрібні, гладенькі, зеленувато-чорні колонії з чорним реверсом. Поверхня колоній оксамитова.

Мікроморфологія: при мікроскопічному дослідженні ураженого волосся виявляють чорні вузлики, що мають кам'янисту щільність (ісп. *pedra* – камінь) (рис. 21.2). У вузликах спостерігаються аски з 2–8 веретеноподібними, злегка вигнутими аскоспорами, що несуть на собі полярний джгутик.



Рис. 21.2. – Аскострома *Piedraia hortae* на волосині

При лікуванні чорної п'єдри волосся голять; можливе застосування 2 % розчину формаліну й розчину сулеми 1 : 1000. У загальній терапії чорної п'єдри перевагу надають тербінафіну. Перспективне також використання шампунів та лосьйонів, що містять антимікотичні препарати.

21.1.3. БІЛА П'ЄДРА

Біла п'єдра характеризується появою на волоссі голови, лобка, зони бороди й вусів, під пахвами м'яких гранул жовтувато-білого кольору, що легко відділяються від волоса. Іноді формуються "чохлики" упродовж стрижня волоса. Гриб уражує лише кутикулу волоса і росте перпендикулярно поверхні. При мікроскопії волосин, оброблених 10 % розчином КОН, помітні нитки міцелію, що розпадаються на прямокутні та овальні артроспори, скупчення спор. Збудниками білої п'єдри є дріжджоподібні гриби *Trichosporon beigelii* та *T. inkin*, що також належать до класу базидіоміцетів. Збудники поширені повсюдно. Природними резервуарами є ґрунт і вода. До того ж, умовно-патогенні гриби входять до складу мікробіоти шкіри і слизової оболонки ротової порожнини. У імуносупресивних хворих можуть бути причиною фунгемії, уражень внутрішніх органів, шкіри і підшкірної клітковини, дисемінованого процесу.

При культивуванні на агарі Сабуро (25–30 °С) трихоспори формують частіше білі, рідше жовтуваті, зеленувато-білі до кремових, колонії зі зморшкуватою поверхнею. Утворюють як істинний міцелій, так і псевдоміцелій.

Мікроморфологія: спостерігаються артроспори та бластоспори (рис. 21.3).

При лікуванні слід поголити уражену ділянку шкіри і застосовувати антимікотичні препарати азолового ряду (клотримазол, кетоконазол) іззовні.



Рис. 21.3. *Trichosporon beigelii*. Артроспори.

21.2.

ДЕРМАТОМІКОЗИ

Дерматомікози – захворювання шкіри, нігтів і вкритої волоссям частини голови, що спричинені дерматоміцетами – кератофільними міцеліальними грибами родів *Microsporium*, *Trichophyton* та *Epidermophyton*. Дерматомікози відносять до найпоширеніших мікотичних захворювань і найбільш розповсюджених інфекцій взагалі. У табл. 21.1 наведено узагальнені дані щодо збудників дерматомікозів та клінічних форм захворювань, які вони викликають. Вони поширені повсюдно і зустрічаються практично у всіх вікових групах населення. В клініці для діагностики дерматомікозів часто використовують лампу Вуда – джерело ультрафіолетових променів, що проходять через скло, імпрегноване оксидом нікелю. Огляд під лампою

Вуда слід проводити у повністю затемненому приміщенні. Різні дерматоміцети мають різну флуоресцентну світлимість, однак існують види, що не флуоресціюють.

21.2.1. МІКРОСПОРІЯ

Мікроспорія – один із видів дерматомікозів, при якому уражується шкіра і волосся та в окремих випадках – нігтьові пластини.

Роботами французького дерматолога Сабуро (*Saboraud*) було доведено етіологічну роль грибів роду *Microsporium* у формуванні патологічного процесу. Розрізняють мікроспорію гладенької шкіри і мікроскопію вкритої волоссям частини голови.

Таблиця 21.1. Дерматомікози

Захворювання	Збудники (дерматоміцети)	Клінічна форма захворювання
Мікроспорія	Рід <i>Microsporum</i> spp.: <i>M. audouinii</i> <i>M. gerrugineum</i> <i>M. canis</i> <i>M. gypseum</i> <i>M. tonsurans</i> та ін. Також можуть викликати представники роду <i>Trichophyton</i> spp.	Мікроспорія гладенької шкіри Мікроспорія волосистої частини та волосся голови Атипові форми мікроспорії: інфільтративна, нагнійна, ексудативна, трихофітоїдна, себорейна
Трихофітія	Рід <i>Trichophyton</i> spp.: <i>T. violaceum</i> <i>T. mentagrophytes</i> <i>T. rubrum</i> <i>T. schoenleinii</i>	Трихофітія поверхнева (у т.ч. шкіри та її додатків) хронічна, інфільтративно-нагноювальна
Епідермофітія	Рід <i>Epidermophyton</i> spp.: <i>E. flossocum</i>	Епідермофітія великих складок і прилеглих ділянок шкіри

Мікроскопія гладенької шкіри – кільцеподібні, еритематозні, набрякові червоно-рожеві плями, можливі вогнища “кільце в кільці” діаметром 0,5–3 см.

Мікроскопія волосистої частини голови зустрічається переважно у дітей 5–12 років. Вогнища розміщуються головним чином на маківці, у тім'яній та скроневих ділянках. Зазвичай наявні 1–2 великих гіперемованих вогнища діаметром 2–5 см, із закругленими або овальними обрисами й чітким контуром. По периферії можливі вогнища меншого розміру. У першу чергу уражується шкіра голови – злущення, через 6–7 діб уражується волосся – обламується на рівні 4–6 см від шкіри голови, і дана ділянка має вигляд підстриженої. Пеньки, що лишилися, вкриті чохлам сірувато-білого нальоту, при погладжуванні відхиляються в одному напрямку і не повертаються у попереднє положення. Можливі атипові варіанти мікроспорії волосистої частини голови – інфільтративна, нагнійна (глибока), ексудативна, трихофітоїдна та себорейна. За розповсюдженням мікроспорія займає друге місце серед мікозів людини після мікозу стоп.

Для підтвердження клінічного діагнозу застосовують люмінесцентне (при опроміненні лампою Вуда яскраво-зелене світіння), мікроскопічне та культуральне дослідження.

При мікроскопії у патологічному матеріалі виявляють звивисті нитки септованого міцелію, на

зразках волосся – численні спори, що розташовані хаотично або мозаїчно.

Для специфічного лікування застосовують гризеофульвін, тербінафін, препарати азолового ряду (кетоконазол, ітраконазол та ін.). Також використовують і традиційні засоби – препарати йоду, сірчано-дігтярну, сірчано-саліцилову мазі.

Нині описано 15 представників роду, з яких патогенними для людини є: *Microsporum audouinii*, *M. ferrugineum*, *M. canis* та *M. gypseum*.

21.2.1.1. *Microsporum audouinii*

Це антропофільний гриб, при культивуванні на середовищі Сабуро (25 °C) формує повільно зростаючі колонії білувато-сірого, іноді з рудим відтінком кольору. Колонії оксамитові, пласкі, іноді з радіальною складчастістю з невеликим підвищенням у центрі, реверс рожево-коричневий.

Мікроморфологія: міцелій септований, зігнутий, хламідоспори інтеркалярні, 5–7 мкм, макроконідії складаються з 2–10 клітин, розміром 40–70×15–22 мкм із загостреним кінцевим фрагментом (рис. 21.4). Ураження волосу за екзотрихіальним типом (спори скупчені переважно на поверхні волосу) і не дає флуоресценції під лампою Вуда.



Рис. 21.4. *Microsporium audouinii*

21.2.1.2. *Microsporium ferrugineum*

Колонії збудника на середовищі Сабуро (культивування при 25 °С) поліморфні, шкірясті, куполоподібні, з радіальними складками, реверс жовтогарячий або "іржавий".

Мікроморфологія: міцелій галузистий, рідко септований, іноді з гребінцевими органами. Макро- і мікроконідії спостерігаються рідко. Уражує волосся за ектотрихціальним типом і дає флуоресценцію під лампою Вуда.

21.2.1.3. *Microsporium canis*

Зооантропофільний гриб, формує пухнасті колонії сірого кольору (Сабуро, 25 °С), іноді колонії жовтувато-рожеві, з концентричними колами. Зрілі культури бугристі, борошнисті у центрі, реверс коричнево-жовтогарячий.

Мікроморфологія: міцелій септований, зустрічаються гребінці та спіралі. Макроконідії довжиною 40–90 мкм, веретеноподібні з шипуватою двоконтурною стінкою, складаються з 4–12-ти клітин. Хламідоспори інтеркалярні, мікроконідії грушоподібні, зустрічаються непостійно (рис. 21.5). Волосся уражує за ектотрихціальним типом, при опроміненні лампою Вуда флуоресценція смарагдового кольору.

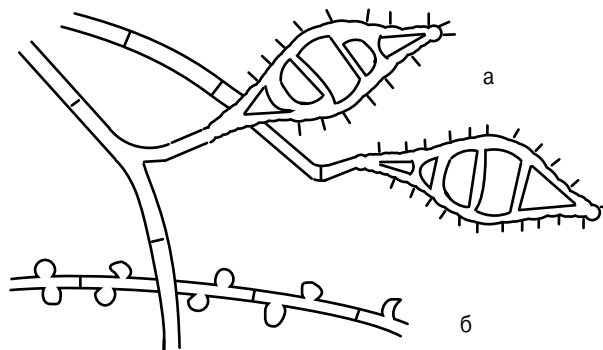


Рис. 21.5. Мікроморфологія *Microsporium canis*:

a – макроконідії; *б* – мікроконідії

21.2.1.4. *Microsporium gypsum*

Геофільний гриб, утворює пласкі, рівні, спочатку бархатисті, пізніше борошнисті колонії з невеликим заглибленням у центрі на середовищі Сабуро при 25 °С. Край колонії білий, ближче до центру з'являється рожево-жовтий відтінок, реверс жовтий, іноді з бурими плямами.

Мікроморфологія: міцелій септований, хламідоспори 8–10 мкм у ланцюгах. Зустрічаються гребінцеві органи, спіралі. Спостерігаються численні грушоподібні мікроконідії. Макроконідії (25–60 * 12–18 мкм) веретеноподібні або циліндричні, складаються з 4–6 клітин. Уражує волосся за ектотрихціальним типом. Не дають флуоресценції при опроміненні лампою Вуда.

21.2.2. ТРИХОФІТІЯ

Трихофітія (грецьк. *tricos* – волос; *phyton* – рослина) – дерматомікоз, спричинений грибами-дерматоміцетами, при якому до патологічного процесу залучуються шкіра, волосся і нігті. Нині відомо 25 видів грибів роду *Trichophyton*, із них клінічне значення мають *T. violaceum*, *T. mentagrophytes* (var. *gypseum*, var. *interdigitale*), *T. rubrum*, *T. tonsurans*, *T. schoenleinii* (рис. 21.6).

Уперше захворювання було описано у 1842 р. *Gruby*. Збудників трихофітії розрізняють за типом ураження волосу:

- трихофітони ендотрихального типу (антропофільна група) – спори розташовані всередині волосу;
- трихофітони ектотрихального типу (зоофільна група) – спори розташовані на поверхні волосу.



Рис. 21.6. Трихофітон під мікроскопом. Препарат М. П. Нецадименка

Розрізняють поверхневу, хронічну та інфільтративно-нагноювальні клінічні форми трихофітії. Поверхнева трихофітія волосистої частини голови зустрічається, як правило, у дитячому віці та рідко виявляється у немовлят і дорослих. Захворювання характеризується спочатку поодинокими, а пізніше множинними ізольованими, неправильної форми, без чітких країв вогнищами ураження 1–2 см. Шкіра в місцях ураження має невеликий набряк, гіперемована, вкрита висівкуватими лусками сіруватобілого кольору. Волосся навколо вогнищ ламається на рівні 2–3 см від поверхні шкіри.

Поверхнева трихофітія гладенької шкіри може бути ізольованою або поєднаною з ураженням волосистої частини голови. Зустрічається у будь-якому віці. Локалізується переважно на обличчі, шиї, передпліччях, тулубі. Захворювання починається з кількох злегка набряклих, припіднятих над поверхнею шкіри плям рожево-червоного кольору, правильної закругленої форми, без чітких границь. Поверхня ураженої шкіри вкрита лусками і невеликими, швидко підсихаючими пухирцями. Із часом запалення у центрі вогнища згасає і воно набуває вигляду кільця.

При лікуванні трихофітії гладенької шкіри (без ураження волосся) використовують поверхневі антимікотичні препарати, настоянку йоду, сірчано-дігтарну, сірчано-саліцилову мазі. При множинних вогнищах ураження із залученням волосся застосовують системні антимікотики – гризеофульвін, тербінафін, ітраконазол та ін.

21.2.2.1. *Trichophyton violaceum*

Антропофільний гриб. При культивуванні на середовищі Сабуро (25 °С) характеризується повільним ростом. Колонії фіолетові, шкірясті, радіально складчасті, реверс жовтуватого кольору. Мікроморфологія: міцелій септований, галузистий з ланцюжками, макро- та мікроконідії не зустрічаються. Ураження волосу за ендотрихіальним типом. У шкірі і нігтьових пластинках при мікроскопії зустрічаються ланцюжки спор і септований міцелій.

Спричиняє спорадичні захворювання дітей та дорослих. Із найбільш поширених захворювань – трихофітія волосистої частини голови, шкіри, нігтів. При опроміненні лампою Вуда не флуоресцює.

21.2.2.2. *T. mentagrophytes*

За морфологічними особливостями розрізняють два варіанти – *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* та var. *gypseum*.

Даний вид поширений повсюдно, зараження від людини до людини можливе у лазнях, басейнах, школах. Також можливе інфікування від тварин (собаки, коти).

Викликає захворювання – мікоз волосистої частини голови і бороди, мікоз гладенької шкіри, мікоз стоп. Штамам *T. mentagrophytes* не властива флуоресценція у променях лампи Вуда.

T. mentagrophytes var. *gypseum* – зоофільний гриб, патогенний для тварин і людини. Культивується на середовищі Сабуро при 25 °С. Колонії білого кольору характеризуються швидким ростом, гіпсоподібно-борошністі, з часом набувають білувато-кремового відтінку, з горбком у центрі, реверс буро-кремовий. Колонії нагадують розсипану пудру (в результаті розсіву).

Мікроморфологія: міцелій септований з галузненням, велика кількість мікроконідій закругленої або грушоподібної форми, що розташовані гронами з боків міцелію. У зрілих культурах утворюються спіралі з 10–12 завитків, макроконідії веретеноподібні (10–30 * 5–8 мкм), 3–5-клітинні, вільний кінець закруглений (рис. 21.7).

T. mentagrophytes var. *interdigitale* – антропофільний гриб. Культивується на середовищі Сабуро при 25 °С. Зрілі колонії білі з гладенькою або радіально викресленою бархатистою поверхнею. Мають заглиблення у центрі.

Мікроморфологія: міцелій галузистий, септований із завитками та спіралями, зустрічаються вуз-

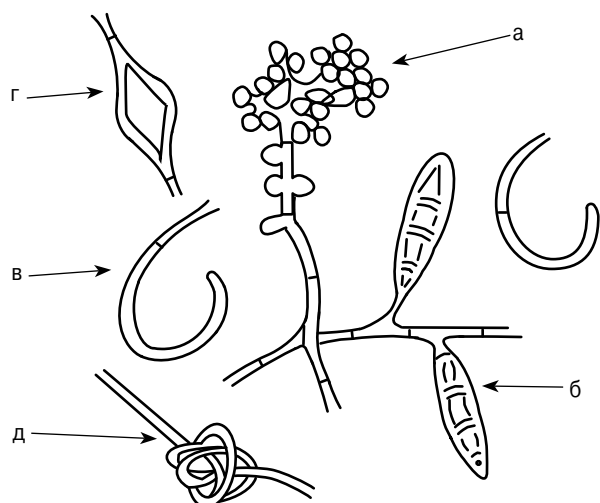


Рис. 21.7. Мікроморфологія *T. mentagrophytes*

а – мікроконідії; *б* – макроконідії; *в* – спіралі; *г* – хламідоспори; *д* – вузлові органи.

лові органи та інтеркалярні хламідоспори. Мікроконідії закруглені, розташовані з боків міцелію.

21.2.2.3. *T. rubrum*

Культури збудника поліморфні. При культивуванні на середовищі Сабуро (25 °C) спочатку можуть бути білими, бархатистими (рис. 21.8). Пізніше набувають багряно-червоного кольору. Поверхня борошниста, шкіряста з множинними зонами біло-рожевого, червоно-коричневого або фіолетового відтінку. Реверс червоного або малинового кольору.



Рис. 21.8. Колонія *T. rubrum*

Мікроморфологія: міцелій септований, спостерігається значна кількість мікроконідій краплеподібної, закругленої або грушоподібної форми (3–5 мкм), розташованих з боків міцелію. Макроконідії (4–6 * 15–30 мкм) зустрічаються рідко, 5–6-клітинні, з тупим кінцем, формуються на кінцевих нитках міцелію. Хламідоспори інтеркалярні та кінцеві. При мікроскопії зразків патологічного матеріалу, у шкірі та нігтьових пластинах виявляється септований міцелій та ланцюжки зі спор. У волоссі – нитки з септованого міцелію. Волос оточує чохол з міцеліальних ниток і спор із ураженням за ектотрихціальним типом. У променях лампи Вуда не флуоресціює. *T. rubrum* є найпоширенішим збудником мікозу стоп, кистей та гладенької шкіри.

21.2.2.4. *T. schoenleinii*

Антропофільний гриб. Культивується на середовищі Сабуро при 25 °C. Колонії характеризуються повільним ростом. Зрілі колонії великого розміру, з бугристою зморшкуватою поверхнею білувато-жовтого кольору, іноді з темно-фіолетовими або знебарвленими секторами. Культурал властивий поліморфізм (гіпсоподібні, церебриформні). Мікроморфологія: міцелій септований з галуженням у вигляді канделябрів, гребінців або рогів. Макроконідії не властиві, хламідоспори інтеркалярні. *T. schoenleinii* є збудником фавуса (паршаниці, шолуді) в країнах Азії та Північної Америки. Зараження відбувається від людини до людини при контакті з інфікованою білизною, предметами побуту. Викликає трихофітію волосистої частини голови. Ураження волоса за ектотрихціальним типом. При опроміненні лампою Вуда є флуоресценція жовто-зеленого кольору.

21.2.2.5. *T. tonsurans*

Антропофільний гриб. Зрілі колонії (середовище Сабуро, культивування при 25 °C) борошнисті, мозкоподібно викреслені, білувато-жовтого кольору, з глибоким кратером у центрі. Колір колоній може варіювати від білясто-сіруватого до жовто-сірого з коричневим центром. Реверс колоній червоно-жовтий.

Мікроморфологія: міцелій септований, хламідоспори інтеркалярні і кінцеві, мікроконідії грушоподібні (2–5 мкм), поступово збільшуються у розмірах і набувають кулястої форми. Макроконідії зустрічаються рідко. Ураження волоса за ендотри-

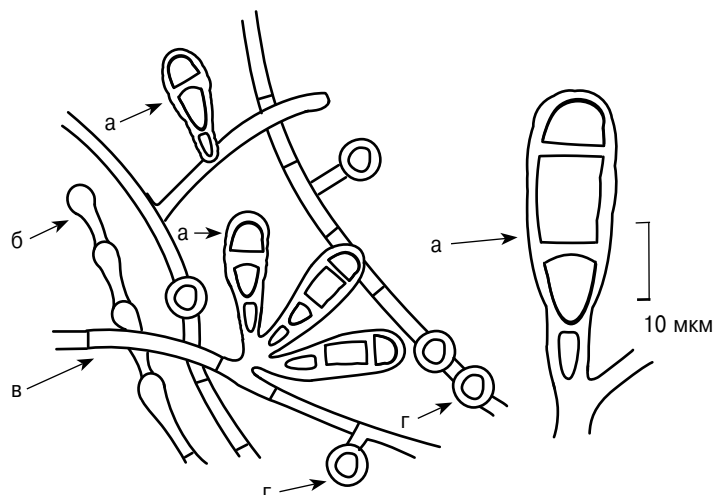


Рис. 21.9. Мікроморфологія *Epidermophyton floccosum*.

а – макроконідії; *б* – ракетоподібний міцелій; *в* – міцелій; *г* – хламідоспори

хіальним типом. У променях лампи Вуда не флуоресціює.

T. tonsurans може викликати мікоз волосистої частини голови, гладенької шкіри, оніхомікози у дітей і дорослих.

Для підтвердження діагнозу проводять мікроскопічне дослідження зіскребів шкіри з вогнища ураження, виявляють септований міцелій і ланцюжки округлих клітин. При опроміненні лампою Вуда не дають флуоресценції.

21.2.3. ЕПІДЕРМОФІТІЯ

Епідермофітія – дерматомікоз, викликаний грибами-дерматоміцетами, збудником якого є гриби роду *Epidermophyton*, представлені двома видами. Типовий представник *Epidermophyton floccosum*. Уперше захворювання описано *Herba* в 1860 р.

При даному захворюванні найчастіше уражуються великі складки шкіри – переважно пахові та прилеглі. Клінічна картина захворювання – великі рожево-червоні вогнища з фестончастими контурами, схильні до периферійного росту. Характеризується високою контагіозністю, описані ендемічні спалахи. Мікоз стоп, спричинений *Epidermophyton floccosum*, виявляється в дуже рідких випадках.

21.2.3.1. *Epidermophyton floccosum*

Антропофільний вид, повільно формує колонії при культивуванні на середовищі Сабуро при 25 °С сірувато-коричневого або лимонно-оливкового кольору (при старінні біліють), складчасто-бугорчасті у центрі та плоскі по периферії.

Мікроморфологія: міцелій септований, з інтеркалярними хламідоспорами 25–30 мкм, що часто розташовані у ланцюжках. Мікроконідії відсутні. Макроконідії складаються з 4–5 клітин, гладенькі, із закругленим вільним кінцем, розташовані гронами (“бананові грона”) – рис. 21.9.

21.3.

ЗБУДНИКИ ПІДШКІРНИХ МІКОЗІВ

Підшкірними є ті мікотичні інфекції, що уражують дерму і глибше розташовані під нею м'які тканини

та в окремих випадках – кісткову тканину. Ці інфекції об'єднує механізм інфікування – так звана трав-

матична трансплантація збудника. Обов'язковою умовою є порушення цілісності бар'єра шкіри. До групи підшкірних мікозів відносять споротрихоз,

хромомікоз, еуміцетому (істинну міцетому), фео-гіфо- та гіалогіфомікоз (табл. 21.2).

Таблиця 21.2. Підшкірні мікози та їх збудники

Хвороби	Збудники	Клінічні прояви
Споротрихоз	<i>Sporothrix schenckii</i>	Легеневий споротрихоз Шкірно-лімфатичний споротрихоз Дисемінований споротрихоз Локалізована шкірна форма споротрихозу Споротрихоз слизових оболонок
Хромомікоз	<i>Fonsecaea compacta</i> <i>Fonsecaea pedrosoi</i> <i>Phialophora verrucosa</i> <i>Cladophialophora carrionii</i> <i>Exophiala jeanselmei</i>	Шкірний (підшкірний) хромомікоз, частіше – нижніх кінцівок Дисемінований хромомікоз (у хворих з імунodefіцитом)
Феогіфомікоз	<i>Exophiala spp.</i> <i>Phialophora spp.</i> <i>Bipolaris spp.</i> <i>Exserohilum spp.</i> <i>Cladophialophora spp.</i> <i>Phaeoannellomyces spp.</i> <i>Aureobasidium spp.</i> <i>Cladosporium spp.</i> <i>Curvularia spp.</i> <i>Alternaria spp.</i> <i>Phoma spp.</i>	Підшкірний феогіфомікоз (феогіфомікотична кіста) Системний феогіфомікоз Ураження легенів Ураження додаткових пазух носа Дисемінована інфекція із формуванням абсцесів головного мозку
Гіалогіфомікоз	<i>Fusarium spp.</i> <i>Acremonium spp.</i> <i>Paecilomyces spp.</i> <i>Scopulariopsis spp.</i> <i>Trichoderma spp.</i> <i>Beauveria spp.</i>	Шкірний і підшкірний гіалогіфомікоз Дисемінований гіалогіфомікоз Ураження рогівки ока (кератит) Ураження приносних пазух Ураження легенів і внутрішніх органів Фунгемії Артрит, остеомієліт Системні захворювання Інвазивний мікоз
Міцетома еумікотична (поліетіологічне захворювання)	<i>Exophiala jeanselmei</i> <i>Madurella mycetomii</i> <i>Madurella grisea</i> <i>Scedosporium apiospermum</i> (<i>Pseudallescheria boydii</i>)	Істинна міцетома (інфекція шкіри, підшкірної тканини й кісток, характеризується гнійним запаленням з утворенням нориць)

21.3.1. СПОРОТРИХОЗ

Споротрихоз – інфекційне захворювання, що спричинене єдиним видом диморфного гриба *Sporothrix schenckii*.

S. schenckii розповсюджений по всьому світу, але захворюваність на споротрихоз варіює залежно від регіону. Споротрихоз – хронічна інфекція

шкіри та підшкірних тканин посттравматичного походження, з можливою лімфогенною дисемінацією збудника (у 70 % випадків). Споротрихоз має назву хвороби людей, що вирощують троянди (травматична імплантатія збудника), шахтарів, теслярів та ін. Найбільш значна епідемія споротрихозу спостерігалась у США в 1988 р.: 84 випадки у 15 штатах; усі випадки були пов'язані зі сфагновим мохом,

який було вирощено у штаті Вісконсин. Описані нечисленні випадки легеневого та гематогенного споротрихозу, що уражує майже всі органи та ЦНС. Значно рідше споротрихоз може виникати у осіб з некомпенсованим цукровим діабетом, при алкоголізмі та у хворих на СНІД. Інфекційно-запальний процес розвивається у суглобах та уражує кінцівки – артрит, остеомієліт довгих кісток. У дорослих споротрихоз буває частіше, ніж у дітей. Перші ознаки шкірного або шкірно-лімфатичного споротрихозу (підгострого або хронічного) – поява маленьких безболісних рухливих підшкірних вузликів, що з'являються через 1–4 тижні після травми. Із часом вузлики збільшуються, з'являються болісні відчуття при пальпації та гіперемія; потім вузлики розм'якшуються і відкриваються виразки з нерівними краями, набряком, серозним або гнійним ексудатом. Через декілька тижнів по лімфатичних судинах у напрямку до регіонарних лімфатичних вузлів поширюються нові підшкірні вузлики, які, у свою чергу, перетворюються на виразки. У 25 % випадків споротрихозу лімфогенна дисемінація не відбувається. Відомо декілька випадків внутрішньолaborаторного зараження. За останні роки відзначено зростання частоти виявлення споротрихозу, однак причина цього явища невідома.

Матеріал – гній із нориць та виразок, зіскреби з-під країв виразок та біоптат із закритих вузликів спочатку досліджують у 10 % розчині КОН без підігріву і освітлення. При мікроскопії спостерігаються нитки септованого міцелію, конідії. Якщо препарат пофарбовано за Грамом, то характерною ознакою є присутність сигароподібних, здутих посередині, злегка загострених на кінці конідій рожево-фіолетового кольору, розміром 2–5 мкм, що нагадують дріжджові клітини. Вони можуть бути фагоцитовані гігантськими клітинами та полінукларами. Іноді у патологічному матеріалі можуть зустрічатись об'єкти, подібні до дріжджових клітин у стадії брунькування, розміром 2–8 мкм.

Тканинним формам *Sporothrix schenckii* властивий поліморфізм – у препаратах спостерігаються утворення від закруглених до сигароподібних, розміром до 15 мкм (рис. 21.10). Також можливе виявлення так званих “астероїдних тілець”, значення яких невідоме. Існує думка що це спеціальна тканинна форма даного збудника, яка ззовні нагадує квіти ромашки або гербери, де пелюстки – “астероїди”, а середина – сама клітина гриба.

При лікуванні споротрихозу призначають амфотерицин В та антимікотик азолового ряду.

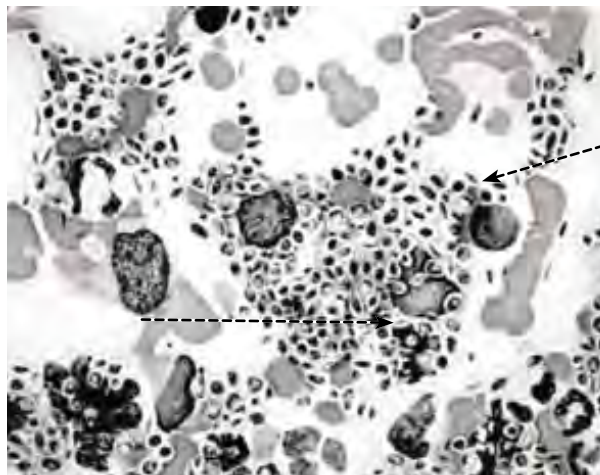


Рис. 21.10. Тканинні форми *Sporothrix schenckii* (позначені стрілками)

Sporothrix schenckii характеризується диморфізмом, пов'язаним з температурою інкубування, тому витримувати посіви слід у двох температурних режимах – при 25 °C і 37 °C, на середовищах Сабуро та кров'яному агарі з додаванням антибіотиків (стрептоміцину, пеніциліну).

Колонії (інкубування на кров'яному агарі при 25 °C) – спочатку кремові, через 1–2 тижні від коричневих до чорних, з вологою тонко-зморщеною поверхнею, оксамитово-борошнисті, із щільним вrostанням у субстрат. Через 14 діб діаметр колоній становить 30–40 мм. Після пересіву в культуру можуть бути присутні короткі повітряні гіфи, міцелій септований з галуженням, товщиною від 1–2 до 6 мкм. При мікроскопії спостерігаються тонкі зі звуженням конідієносії, які відходять від гіфів під прямим кутом. Конідії формуються невеликими групами від зубців на здутій частині конідієносії. Діаметр конідій 1,5–3 мкм, довжина від 2–8 мкм, овальної форми, закруглені, грушоподібні із загостреними кінцями (рис. 21.11).

При культивуванні на агарі з серцево-мозковим екстрактом (при 37 °C) та 5–10 % крові барана формується дріжджова стадія – виростають колонії з кремоподібною поверхнею від білого до палевого кольору. При мікроскопії спостерігаються закруглені або яйцеподібні дріжджові клітини 1–3 * 3–10 мкм з поодинокими або множинними бруньками. *In vitro* *S. schenckii* чутливий до антимікотиків азолового ряду (ітраконазол, кетоконазол, міконазол).

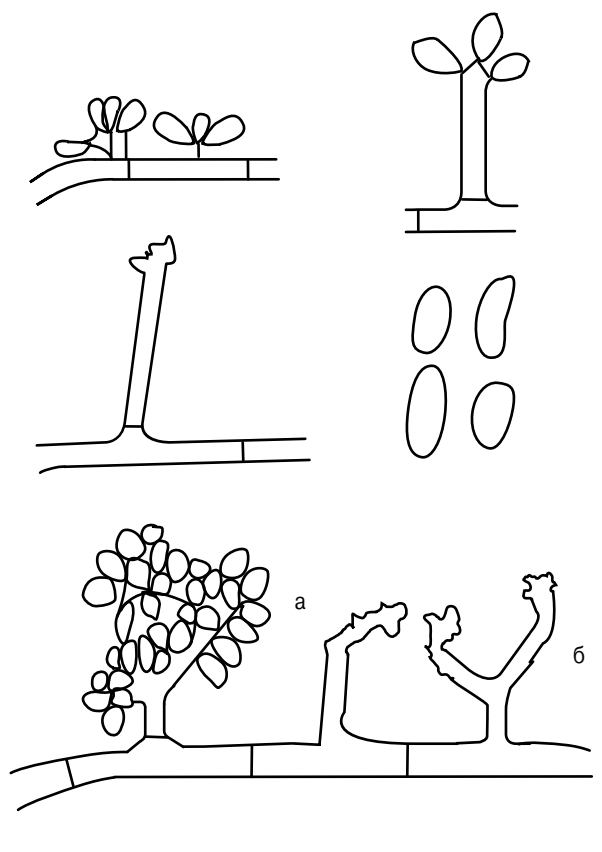


Рис. 21.11. Мікроморфологія *Sporothrix* spp.:

а – групи конідій; б – конідієносії.

21.3.2. ХРОМОМІКОЗ (ХРОМОВЛАСТОМІКОЗ)

Найпоширенішими збудниками хромобластомікозів є представники таких родів: *Fonsecaea*, *Cladophialophora*, *Phialophora*, *Exophiala*, *Rhinocladiella*.

Природний резервуар – ґрунт (гнила солома і деревина, злакові культури), частіше хворіють працівники сільського господарства. Хромомікоз характеризується гранульоматозно-верукозними, бородавковими, іноді виразковими ураженнями шкіри та підшкірної клітковини і має посттравматичне походження. Частіше буває ураження нижніх кінцівок. Описані різноманітні клінічні прояви хромобластомікозу – вузликові, гіперкератичні та сквамозні форми. Вогнища ураження локальні, розвиваються повільно, але прогресивно. За відсутності лікування хромомікоз набуває хронічної форми. У хворих з імунodefіцитами можлива гематогенна

дисемінація грибів з ураженням внутрішніх органів – печінки, тканин мозку. Можуть бути чинниками опортуністичних інфекцій. Можливі рецидиви захворювання, локалізовані у тих же самих місцях ураження та з формуванням нових вогнищ.

Матеріал для досліджень – зіскреби з виразкових уражень, гній, біоптати досліджують у 10 % розчині КОН без підігріву. При мікроскопії незабарвлених мікропрепаратів можна виявити склеротичні клітини золотисто-коричневого кольору. При необхідності препарати слід забарвлювати за методом Грама – Вейгерта – Боголєпова; забарвлення за Грамом не рекомендоване.

Тканинна форма гриба: великі (6–10 мкм) опуклі утворення з природним забарвленням, бурого або жовтувато-янтарного кольору, часто розділені перетинкою. Можуть знаходитися всередині фагоцитів або спостерігатись як склеротичні клітини достатньо великих розмірів (більші за клітини еритроцитів та нейтрофілів), з перетинкою або без неї. Іноді навколо таких клітин формуються друзи (рис. 21.12).

Рід *Fonsecaea* включає два види (*F. pedrosoi* та *F. monophora*), що описані як збудники хромобластомікозу. Описаний раніше вид *F. compacta* визнають морфологічним варіантом *F. pedrosoi*.

21.3.2.1. *F. pedrosoi* / *monophora*

Викликає хромомікоз у людини, частіше у тропічних та субтропічних районах. Для ідентифікації збудника потрібен тривалий час, тому що колонії ростуть повільно. Оптимальна температура росту 25–37 °С, при 40 °С ріст відсутній. Ідентифікаційні дослідження слід проводити тільки на зрілих культурах. Забарвлення колоній від оливково-зеленоватого до чорного, вовнисті, оксамитові, бавовноподібні з обмеженим ростом. Мають реверс чорного кольору. При мікроскопуванні виявляють септовані гіфи коричневого кольору. Конідієносії циліндричні, майже не відрізняються від вегетативних гіфів. Мають закінчення у вигляді злегка здутих зубців, від яких утворюються одноклітинні первинні конідії. Із цих конідій можуть формуватись дочірні вторинні конідії, в результаті чого утворюється складна конідіальна головка (рис. 21.13).

Крім того, види *Fonsecaea* можуть утворювати конідіальні ланцюжки, що нагадують складне спороутворення, властиве грибам роду *Cladosporium*. Також можливе спороношення за типом *Rhinocladiella* та *Phialophora* – конідієносії з *Rhinocladiella*-подібними конідіями, іноді фіаліди з

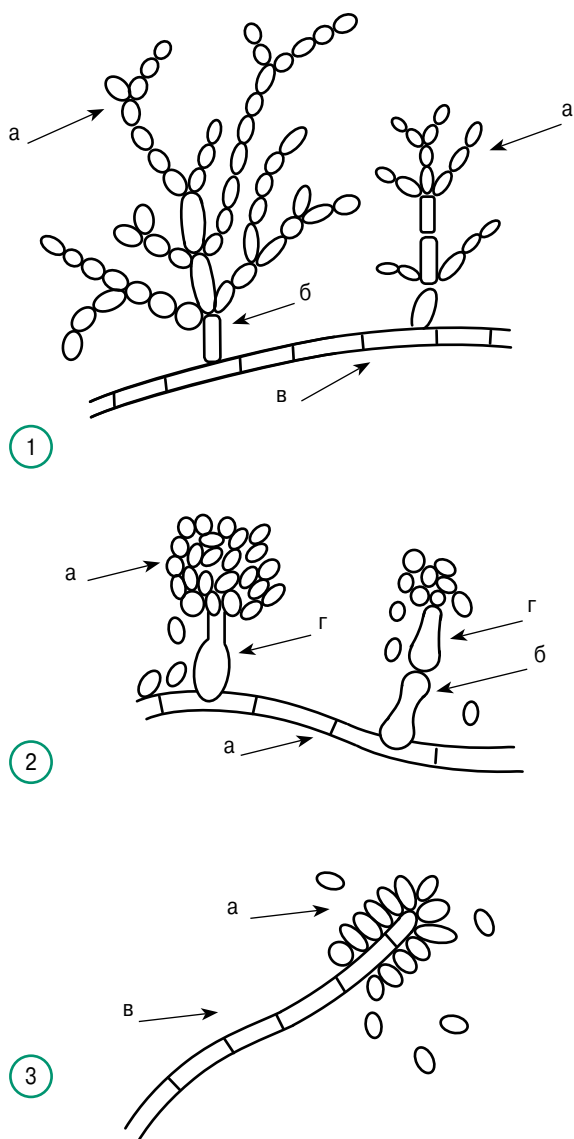


Рис. 21.12. Типи споруляції збудників хромомікозу:

1) *mun Cladosporium*; 2) *mun Phialophora*; 3) *mun Rhinocladiella* (*Acroteca*): а – ланцюжки конідій, що продукуються акропетально; б – конідієносці; в – вегетативний міцелій.

комірцями як у *Phialophora*. Розміри конідій у межах 1,5–3 * 2,5–6 мкм. *In vitro* чутливі до ітраконазолу та флуконазолу.

21.3.2.2. *Phialophora verrucosa*

Є представником роду *Phialophora*, який включає понад 40 видів. Однак тільки окремі представники (*P. verrucosa* та *P. richardsiae*) можуть бути збуд-



Рис. 21.13. Мікроморфологія *F. pedrosoi*

никами хромобластомікозу. *P. verrucosa* – провідний збудник хромомікозів у регіонах із тропічним та субтропічним кліматом. Головним чином це Японія та Південна Америка. У нечисленних випадках *P. verrucosa* викликає міцетому. Природним джерелом є ґрунт та гнила деревина.

Колонії (культивування при 25 °С) – від вовнистих до оксамитових, припідняті, радіально викреслені від темно-сірих до зеленувато-чорних, реверс чорного кольору. Пігмент дифундує у середовище. Швидкість росту помірно-повільна, через два тижні культивування діаметр колоній становить 6–22 мм. При мікроскопічному дослідженні спостерігають септовані гіфи від незабарвлених до темно-коричневих діаметром до 5 мкм. Із пляшкоподібних фіалід назовні виходять конідії розміром 4–2 мкм. Конідії зібрані у групи до 20 одиниць, коричневого кольору. Наявні хламідоспори (рис. 21.14).

In vitro виявляють чутливість до ітраконазолу, флуконазолу та амфотерицину В.

21.3.2.3. *Cladophialophora carrionii* (*Cladosporium carrionii*).

Рід *Cladophialophora* включає два патогенних для людини види – *C. carrionii* та *C. bantiana*. *C. carrionii* – широко розповсюджений вид. Природним джерелом його є ґрунт та рослинні рештки у районах з теплим і сухим кліматом. Даний вид у переважній більшості випадків пов'язаний із хромобластомікозом, але також може спричиняти розвиток опортуністичних інфекцій. Поширення обмежене тропіками та субтропіками. Більшість

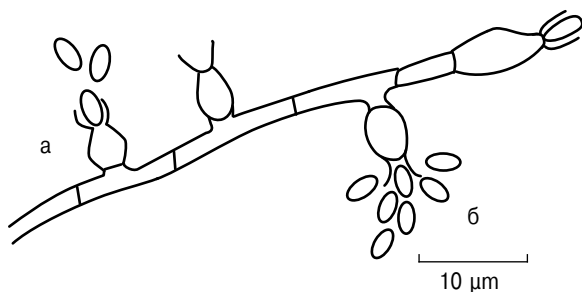


Рис. 21.14. Мікроморфологія *Phialophora verrucosa*

a – фіаліда; *б* – конідії.

хворих мали контакт з ґрунтом, багаторазово порушували цілісність шкіри стоп та гомілок. Із вогнищ ураження виділяють дріжджоподібні тільця, що рівномірно діляться, склеротичні та мукоральні клітини (спора, що має вертикальні та горизонтальні септи) або тільця Медлара.

При 25–37 °С колонії характеризуються повільним ростом (до 30 діб). Колір від оливкових до чорних, реверс чорний, вовнисті, з коротким ворсом. Гіфи септовані, коричневі. Ланцюжки одноклітинних лимоноподібних конідій (4,5–6 * 2–3 мкм) із рясним галузненням (рис. 21.15).

C. bantiana (*Cladosporium bantianum*, *C. trichoides*) може спричиняти абсцес головного мозку та ураження підшкірної клітковини. На відміну від *C. carrionii* даному виду властивий ріст при 42 °С.

In vitro виявляє чутливість до ітраконазолу, флуконазолу, амфотерицину В.

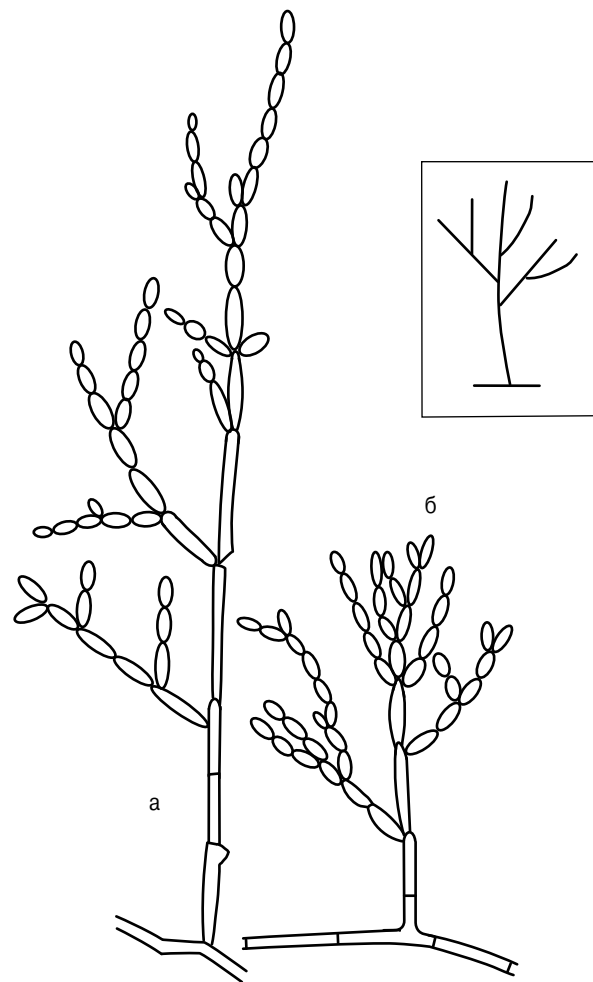


Рис. 21.15. Мікроморфологія *Cladophialophora carrionii*

a – конідієносії; *б* – конідії.

21.3.3. МІЦЕТОМА (ЕУМІЦЕТОМА)

Міцетома – пухлиноподібне ураження шкіри та підшкірної клітковини грибної або бактеріальної етіології із залученням до патологічного процесу кісток та різних органів, у тому числі пазух носа.

Збудниками еумікотичної міцетоми можуть бути представники різних родів. Найчастіше у хворих на міцетому виявляють: *Pseudallescheria boydii* (*Scedosporium aurantiacum* /*apiospermum*), *Exophiala jeanselmei*, *Madurella mycetomii* (*M. mutis*), *Madurella grisea*. З дещо меншою частотою серед збудників міцетоми виявляють представників: *Acremonium* spp., *Fusarium* spp., *Phialophora* spp., *Geotrihum* spp., *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Penicillium* spp. та ін. Також існує визначення “актиноміцетома” – бактеріальна міцетома, викликана

Actinomadura spp., *Streptomyces somaliensis*, *Nocardia brasiliensis*, *Nocardia asteroides*.

Найчастіше інфікування виникає внаслідок порушення цілісності шкірного покриву (травми). Для міцетом характерне утворення нориць, гранульом і абсцесів у місці первинного інфікування, що супроводжується набряком ураженої зони. Частіше уражуються нижні кінцівки. За відсутності лікування захворювання набуває хронічного перебігу і прогресує у вогнищі первинної інфекції. Дисемінований процес не характерний.

Загальною рисою тканинних форм є наявність щільних гранул (друз, зерен) різних кольорів і відтінків (білі, жовті, чорні), що є додатковим діагностичним критерієм. Друзи можуть бути щільними, кам'янистими і при розділенні перетворюватись на

порошкоподібну масу. Форма гранул варіює – опу-кла, подовжена, колотівчаста (рос. мутовчастая). Просвіт зерен заповнений гіфами гриба (міцелі-ем). Стан макроорганізму визначає інтенсивність утворення друз. В окремих випадках за відсутності друз може спостерігатись лише міцелій. Міцетоми з білими і жовтими друзами властиві для актино-міцетів, червоними – для нокардій, чорними – для грибів роду *Madurella* та *Acremonium*.

Перед посівом друзи відмивають від частинок тканини і гною фізіологічним розчином з додаван-ням антибіотиків (пеніцилін, стрептоміцин). Посів виконують на середовище Сабуро і інкубують при 28 °С, 37 °С. Діагностичне значення також має ви-явлення забарвлених елементів гриба, які зазвичай розташовуються у центрі гістологічного зрізу і оточені гігантськими клітинами – макрофагами та лімфоцитами.

Найчастіше чинниками розвитку міцетоми є такі види грибів:

Exophiala jeanselmei – опис культури див. у роз-ділі 21.3.4.

Тканинна форма – чорні зерна діаметром 0,5–1,0 мм, що складаються з коротких ниток міцелію та артростор.

Scedosporium apiospermum – опис культури див. у розділі 21.3.4.

Madurella mycetomii – при 37 °С колонії на серед-овищі Сабуро пласкі, рівні, оксамитово-пухнасті, охряно-жовті. Реверс коричневий, пігмент дифун-дує в агар.

Культурі *Madurella mycetomii* властивий полі-морфізм. Мікроморфологія: міцелій септований, галузистий, розпадається на артростори довжи-ною 2–10 мкм, зібрані у скупчення або поодинокі; склероції (сферичні форми гриба) ріденькі, чорно-го кольору, діаметр склероцій 0,5–1,0 мм.

При дослідженні виділень із норниць та уражених тканин виявляють специфічні гранули, що склада-ються з мікроколоній грибів, з'єднаних протеїново-ліпополісахаридним матеріалом, що містить корич-невий пігмент. Гранули чорного кольору, діаметр становить близько 2 мм, ламкі, овальної форми з лопатями.

Madurella grisea – при 30–37 °С формує диско-подібні, припідняті над поверхнею середовища ко-лонії. Поверхня колоній оксамитова, бугриста, на периферії присутня зморшкуватість. Із часом ко-лонії набувають сірувато-білого кольору, темний пігмент дифундує у середовище. Мікроморфоло-гія: хламідоспори інтеркалярні або кінцеві, склеро-ції поодинокі.

За відсутності хірургічного втручання антиміко-тична терапія еуміцетоми неефективна. Із антимі-котиків хворим призначають переважно кетокона-зол та ітраконазол. Хворих з бактеріальними міце-томами лікують із застосуванням антибіотиків.

21.3.4. ФЕОГІФОМІКОЗИ

Феогіфомікози – група інфекційних захворювань шкіри та підшкірних тканин. Збудниками феогіфо-мікозів є гриби з темним забарвленням, що на-лежать до родини Dematiaceae. Відмітною рисою цих грибів є властивість продукувати пігменти, по-дібні до меланіну, що знаходяться у клітинній стін-ці і забарвлюють міцелій у темний колір. Хімічна структура цих сполук до цього часу остаточно не з'ясована, однак їх прийнято розглядати як фак-тори агресії умовно-патогенних грибів. Меланін у клітинах мікроміцетів визначає їх значні адаптивні властивості, в тому числі радіопротекторну.

Серед збудників феогіфомікозів, від кератитів до дисемінованих інфекцій, міцетом та хромомі-козів визначено понад 100 видів грибів, які на-лежать до родів: *Exophiala*, *Phialophora*, *Bipolaris*, *Exserohilum*, *Cladophialophora*, *Phaeoannelomyces*, *Aureobasidium*, *Cladosporium*, *Curvularia*, *Alternaria*, *Phoma*.

21.3.4.1. Рід *Exophiala*

Серед представників даного роду, що налічує 9 видів, медичне значення мають: *E. dermatitidis*, *E. castellanii*, *E. jeanselmei*, *E. moniliae*, *E. pisciphila*, *E. spinifera*. Представники даного роду мають ши-роке розповсюдження в природі. Їх природним ре-зервуаром є гнила деревина, вода і ґрунт. Типовим представником є *E. dermatitis*.

E. dermatitis (*Wangiella dermatitis*) – колонії на середовищі Сабуро (при 25 °С) чорного кольору, з чорним реверсом. Поверхня волога, слизиста, можуть тягнутися за бактеріологічною петлею у вигляді шнура. Через 10–25 діб культивування ко-лонії дозрівають і перетворюються на міцеліальні. Можуть ставати пухнастими, з коротким повітря-ним міцелієм. Колір колоній від оливково-зеленого до зеленувато-чорного.

Мікроморфологія: гіфи ріденькі, септовані, пе-реважують брунькасті дріжджові клітини розміром 2,5–4 * 2–3 мкм (чорні дріжджі, синанаморфа – інша анаморфа даного гриба). Із часом культури формують септовані галузисті гіфи. Фіаліди фор-

муються латерально або термінально від гіфів, пляшкоподібні або циліндричні, конідії опуклі, дрібні, від 2–6 мкм (рис. 21.16). *E. dermatitidis* є збудником підшкірного і дисемінованого феогіфомікозу, а також ятрогенної фунгемії (внаслідок тривалого застосування катетерів). Продукти метаболізму *E. dermatitidis* мають нейротропну дію у практично здорових осіб. Більшість ізолятів *in vitro* виявляють чутливість до ітраконазолу та флуконазолу і менш чутливі до інших антимікотичних препаратів.

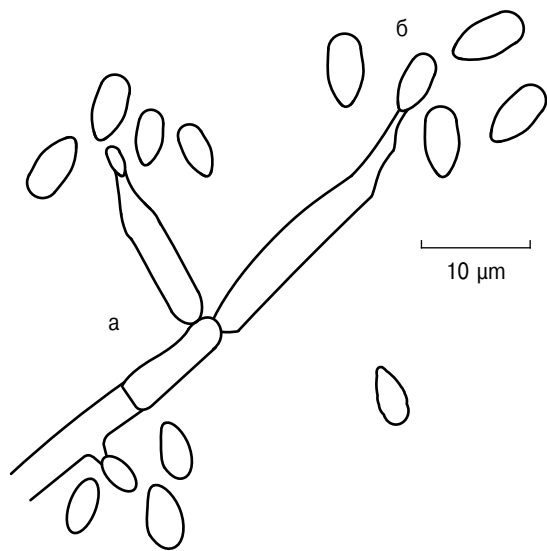


Рис. 21.16. Мікроморфологія *Exophiala jeanselmei*.

a – анелофори; *б* – анелоконідії

21.3.4.2. Рід *Phialophora*

Серед представників даного роду, що налічує 7 видів, медичне значення мають наступні: *Phialophora repens*, *P. richardsiae*, *P. verrucosa*.

P. repens (Davidson Conant, 1937) є типовим представником роду. Збудник підшкірного феогіфомікозу людини.

Культуральні ознаки. Культивується на середовищі Сабуро при 25 °С. Забарвлення і текстура поверхні колоній змінюються в процесі росту і дозрівання від дещо вологої, білого кольору до темно-коричневої або оливково-коричневої зі жмутками сірого повітряного міцелію, від оксамитових до вовнистих. Реверс чорного кольору. Через 7 діб діаметр колоній становить 2–3 см.

Мікроморфологія (рис. 21.17): септовані гіфи часто згруповані у коремії. Фіаліди 6–30 мкм довжиною і 1,2–3,2 мкм шириною біля основи; зустрічаються у вигляді монофіалід або поліфіалід, що мають не менше 2-х нерозділених перетинками отворів для утворення конідій. Конідії одноклітинні, циліндричні 3–6 * 1–2,2 мкм. У гістологічних мікропрепаратах спостерігаються тканинні агрегати з гіфів міцелію. Іззовні мікоз демонструє проміжну клінічну картину між феогіфомікозом та еумікотичною міцетомою.

In vitro штами *P. repens* виявляють чутливість до ітраконазолу, флуконазолу та міконазолу.

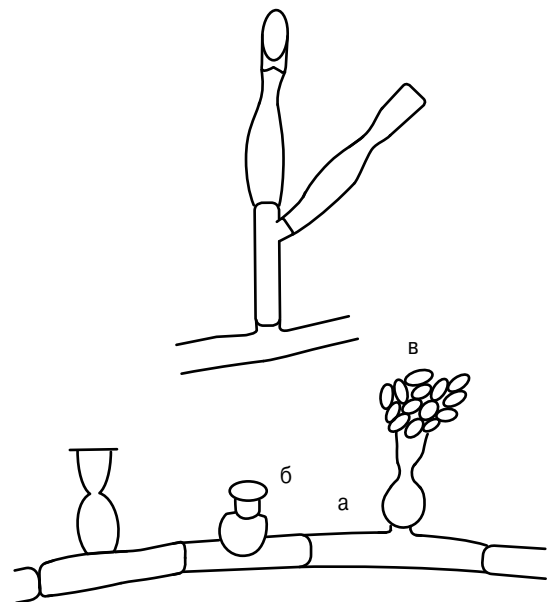


Рис. 21.17. Мікроморфологія *Phialophora* spp.

a – фіаліди; *б* – конідії; *в* – конідії.

21.3.4.3. Рід *Bipolaris*

Даний рід налічує 4 види. Всі вони мають медичне значення – *B. spicifera*, *B. australiensis*, *B. sunodonta*, *B. hawaiiensis*. Гриби даного роду поширені у природі і частіше зустрічаються на рослинах або у рослинній сировині.

Типовий представник – *B. spicifera*. Природним резервуаром є рослини, особливо злакові культури. У людини може викликати синусит, ендокардит, кератит, остеомієліт, перитоніт і менингоенцефаліт.

Культуральні ознаки. Культивується на середовищі Сабуро при 25 °С. Забарвлення колоній – від білого у молодих культур до темно-сіро-зеленого та чорного у зрілих колоній. Реверс темний.

Мікроморфологія: гіфи мають темне забарвлення, септовані, конідієносці колінчасті (300×4–9 мкм), конідії нагадують стручки гороху (20–40×9–14 мкм), переважно з поперечними дистосептами (хибні перетинки) і чотирма клітинами зі сплосченим рубчиком – місце кріплення біля основи. Пророщення конідій відбувається з обох полюсів – біполярно (рис. 21.18).

Гриби роду *Bipolaris* виявляють чутливість до кетоконазолу, ітраконазолу та амфотерицину В.

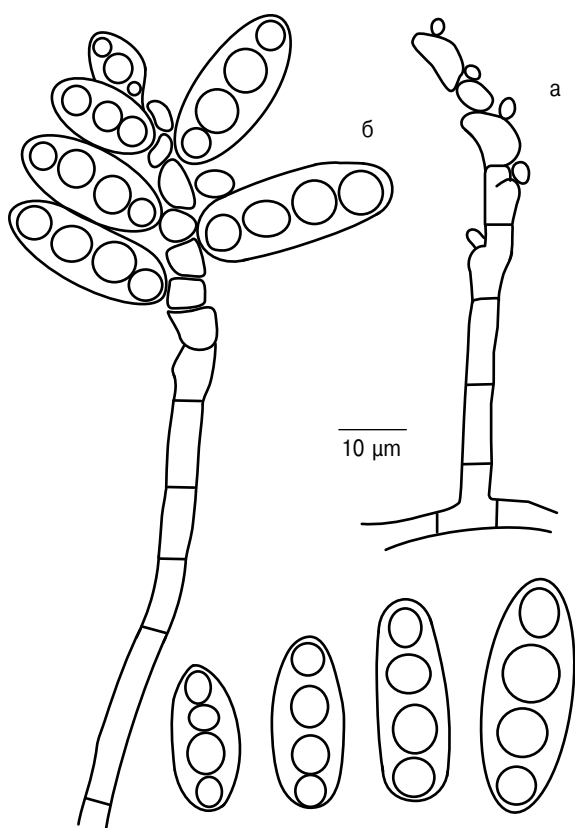


Рис. 21.18. Мікроморфологія *Bipolaris spicifera*.

a – коліноподібні конідієносці; *б* – конідії

21.3.4.4. Рід *Exserohilum*

Даний рід налічує 3 види – *Exserohilum rostratum*, *E. longirostratum*, *E. mcginnisii*. Типовий представник – *E. rostratum* (Drechsler). Практично всі пред-

ставники даного роду можуть викликати підшкірні та глибокі мікози, синусити та ендодальміти у людини.

Природні джерела грибів роду *Exserohilum* – ґрунт, рослини (найчастіше злакові культури).

E. rostratum – колонії на середовищі Сабуро (при 25 °С) бавовнисті, вовнисті, оливкового кольору. Реверс оливково-чорний.

Мікроморфологія: гіфи септовані, коричневого кольору. Конідієносці довжиною 200 мкм, септовані, негалузисті. Пороконідії (конідії, що утворюються шляхом витиснення або витягання внутрішніх стінок) 15–200 × 7–29 мкм, з 7–9 дистосептами (рис. 21.19). *In vitro* чутливі до ітраконазолу, амфотерицину В та міконазолу.

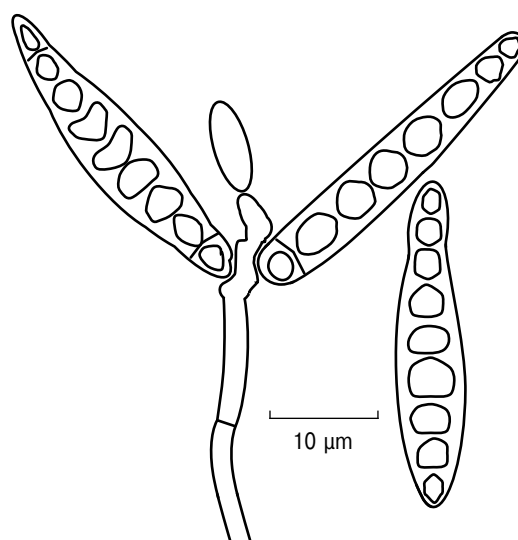


Рис. 21.19. Мікроморфологія *Exserohilum rostratum*.

Конідії з базальною і дистальною септами

21.3.4.5. Рід *Cladophialophora*

Даний широко розповсюджений рід включає 8 видів. Представниками даного роду є: *Cladophialophora bantiana*, *C. borpii*, *C. carrionii*. Типовий представник – *C. bantiana*.

C. bantiana (Saccardo) – поширений вид, зустрічається у ґрунті і на рослинних рештках.

Колонії при культивуванні на середовищі Сабуро (при 25 °С) мають колір від оливкового до чорного, оксамитові, реверс чорний. За 14 діб культивування колонії набувають до 3 см в діаметрі.

Мікроморфологія (рис. 21.20): гіфи септовані, коричневого кольору, на септованих конідієносцях

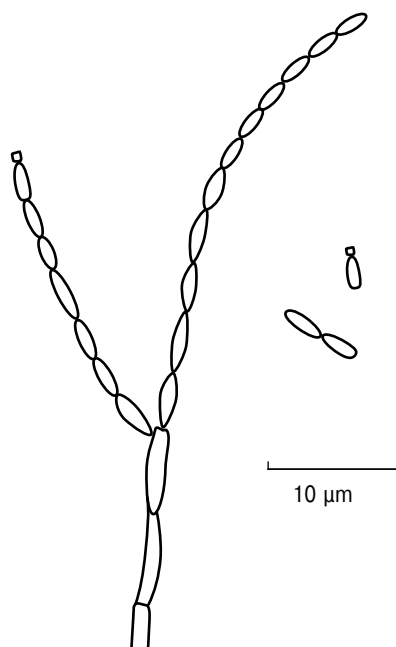


Рис. 21.20. Мікроморфологія *Cladophialophora bantiana*. Спостерігаються довгі ланцюжки акропетальних конідій

утворюються ланцюжки одноклітинних конідій (6–11 * 2,5–5 мкм). Можуть бути присутні хламідоспори. *C. bantiana* є нейротропним збудником церебрального феогіфомікозу з утворенням абсцесу мозку, нерідко з летальним кінцем. Також може уражувати шкіру й легені.

Гриби даного роду *in vitro* чутливі до ітраконазолу, амфотерицину В, флуцитозину, флуконазолу та міконазолу.

21.3.4.6. Рід *Phaeoannelomyces*

Єдиним представником *Phaeoannelomyces* є *P. werneckii* (Horta) (синоніми: *Hortaea werneckii*, *Exophiala werneckii*). Даний вид зустрічається у ґрунті субтропічних і тропічних регіонів, може паразитувати на рибах.

Культуральні ознаки: культивується на середовищі Сабуро при 25 °С. Колонії з чіткими межами, гладенькі, слизисті, дріжджоподібні, оливково-чорного кольору.

Мікроморфологія (рис. 21.21): гіфи септовані, анелоконідії 1–2-клітинні 7–9 * 3,5–4,5 мкм. При 37 °С ріст на середовищі відсутній.

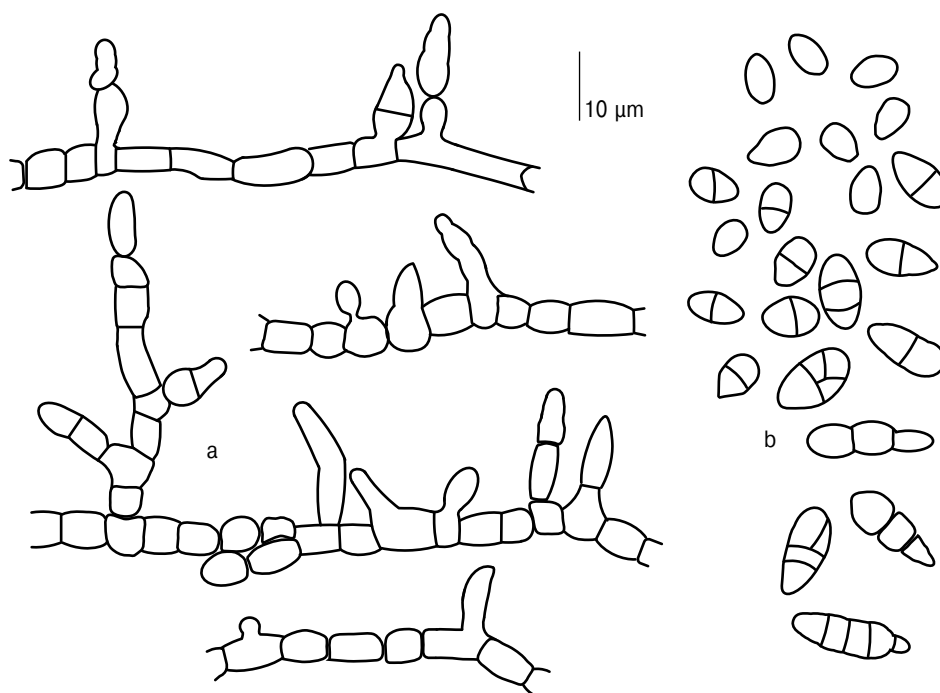


Рис. 21.21. Мікроморфологія *P. werneckii*.

a – анеліди; *б* – одно- та двоклітинні анелоконідії

P. werneckii є збудником дерматомікозу (*nigra palmaris*), що проявляється ураженнями шкіри з темним забарвленням. Уражує долоні (одну, рідше обидві), іноді ступні ніг. За симптоматикою може нагадувати злоякісну меланому.

21.3.4.7. Під *Aureobasidium*

Відомо 4 види грибів роду *Aureobasidium*, з яких один вид – *Aureobasidium pullulans* – патогенний для людини. Представники даного виду широко розповсюджені, мешкають переважно у вологих місцях, на наземних частинах рослин. У людини можуть викликати кератит, перитоніт, ураження легенів, слизових оболонок та інвазивний мікоз у імунокомпрометованих хворих.

Aureobasidium pullulans (de Bery) – колонії на середовищі Сабуро при 25 °С характеризуються швидким ростом. Поверхня волога, біла, кремова або блідо-рожева спочатку, пізніше набуває коричневого або чорного кольору (часто секторами). Навколо колоній утворюється біла оторочка (рис. 21.22).



Рис. 21.22. Колонія *Aureobasidium pullulans*

Мікроморфологія (рис. 21.23): гіфи безбарвні або коричневі, артроконідії темного забарвлення, можлива наявність хламідоспор. *In vitro* чутливі до ітраконазолу, амфотерицину В, флуцитозину і кетоконазолу.

21.3.4.8. Під *Cladosporium*

Всього відомо близько 30 видів даного роду. Ці гриби широко розповсюджені, часто зустрічають-

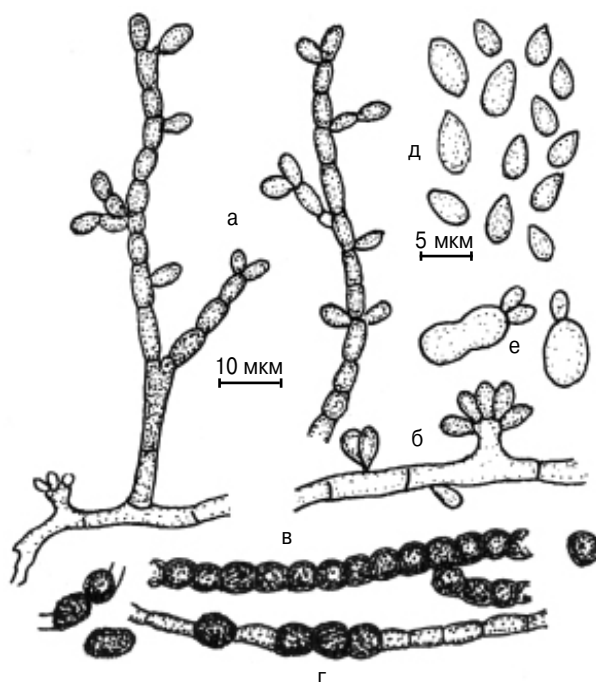


Рис. 21.23. Мікроморфологія *Aureobasidium pullulans*

а, б – формування конідій на гіфах; в – хламідоспори у ланцюжку; г – інтеркалярні хламідоспори; д – конідії; е – брунькування хламідоспор

ся в органічному детриті і у повітрі (у тому числі – медичних закладів). Медичне значення мають види: *Cladosporium cladosporioides*, *C. herbarum*, *C. sphaerospermum*.

Cladosporium cladosporioides (Fresenius) – найпоширеніший представник даного роду.

Культуральні властивості. На середовищі Сабуро при 25 °С характеризуються повільним, обмеженим ростом. Зрілі колонії становлять 2–4 см в діаметрі. Поверхня колоній бавовняно-пухнаста, нерівна, складчаста, оливково-зеленого або оливково-коричневого кольору; можуть бути мишачо-сірого кольору. Реверс колоній зеленувато-чорний (рис. 21.25).

Мікроморфологія (рис. 21.24): септовані гіфи коричневого кольору, конідієносці зі складною будовою, що нагадує дерево. Конідієносці довжиною 350 мкм, часто галузисті, з ланцюжками конідій. Конідії від еліптичних до лимоноподібних, одноклітинні, 3–7 * 2–4 мкм. *In vitro* виявляють чутливість до ітраконазолу і тербінафіну.

C. cladosporioides можуть бути чинником уражень шкіри, бронхів, легенів, пазух носа, рогівки

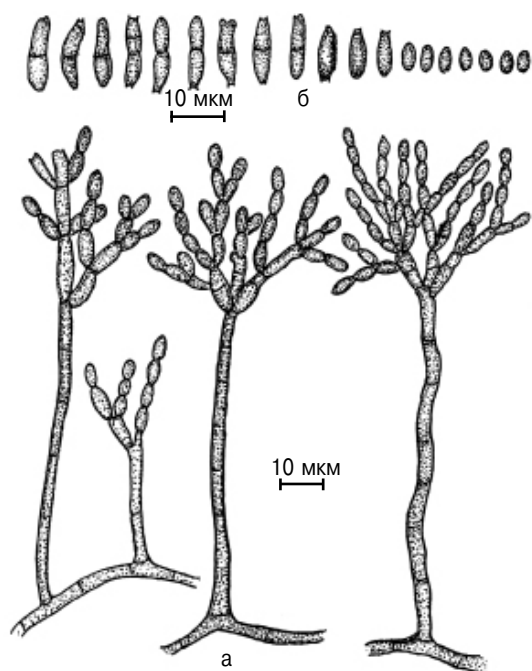


Рис. 21.24. *Cladosporium cladosporioides*.

а – конідієносці з конідіями; б – конідії



Рис. 21.25. Колонія *Cladosporium cladosporioides*

ока та дисемінованої мікотичної гранульоми щелепи.

Призначати антимікотичні препарати слід за результатами антимікотикограми з урахуванням полірезистентності штамів.

C. herbarum (Persoon) разом із *C. cladosporioides* є найпоширенішим представником родини. Природне джерело – органічний детрит, повітря. Даний вид розповсюджений по всьому світу, а його

спори складають значну частину серед грибних пропагул у повітрі зони помірного клімату.

При культивуванні на середовищі Сабуро (25 °С) колонії оксамитово-порохуваті, оливкового кольору. Реверс оливково-чорний, швидкість росту помірна.

Мікроморфологія: септовані гіфи коричневого кольору. Колінчасті конідієносці довжиною до 250 мкм, конідії від еліптичних до циліндричних, бородавчасті, розміром 5,5–13 * 3,8–6 мкм. Часто конідії складаються з трьох або більшої кількості клітин.

Штами *C. herbarum* здатні викликати у людини ураження шкіри і, можливо, кератит.

21.3.4.9. Під *Curvularia*

Із 7 відомих видів грибів роду *Curvularia* як збудники мікозів людини описані переважно *Curvularia lunata* та *C. geniculata*. *C. lunata* є типовим представником роду.

C. lunata (Wakker) – широко розповсюджений фітопатогенний представник даного роду грибів, що викликає плямистість листя, опік сіяньців і призводить до втрати схожості насіння.

Культуральні властивості. Культивується на середовищі Сабуро при 25 °С. Колонії характеризуються швидким ростом, вовнисті, спочатку білі, але з часом набувають сірувато-чорного забарвлення, у окремих штамів із синьо-зеленим відтінком. Реверс колонії чорний.

Мікроморфологія (рис. 21.26): септовані гіфи темно-коричневого кольору. Конідієносці довжиною до 650 мкм, колінчасті, прості та галузисті. Конідії з трьома перетинками, 4-клітинні, майже завжди з третьою зігнутою клітиною біля основи, що більша за розміром і темніша за інші; центральні клітини конідій темніші, ніж бокові, та асиметрично роздуті.

C. lunata є збудником феогіфомікозу людини і викликає синусит, кератит, поверхневі, легеневі та іноді дисеміновані мікози. *In vitro* виявляє чутливість до амфотерицину В, кетоконазолу, міконазолу, ітраконазолу.

21.3.4.10. Під *Alternaria*

Налічує близько 50 видів. Альтернарії широко розповсюджені у природі – сапрофіти або факультативні паразити, утворюють епіфітні нальоти на листках живих рослин, викликають захворювання

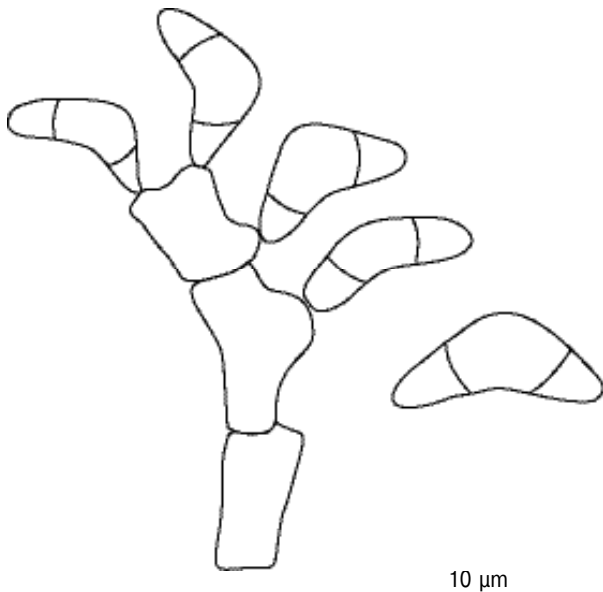


Рис. 21.26. Мікроморфологія *Curvularia lunata*.

а – конідії; *б* – коліноподібні конідієносці

м'яких плодів, декоративних квітів, уражують комах (бджіл), контамінують харчові продукти, промислові матеріали та є їх активними біодеструкторами.

Окремі види є причиною інфекцій та алергічних станів людини і тварин. Патогенна дія реалізується через ферменти й мікотоксини. Патогенними для людини визнано шість видів, однак найтипівішим з них є *A. alternata*.

Alternaria alternata (Fries) – широко розповсюджений вид, паразитує на рослинах, у ґрунті, виділяється з різних харчових продуктів, текстильних виробів, є збудником хвороби томатів, уражує деякі види комах.

Культивується на середовищі Сабуро при 25 °С. Швидкість росту помірна. Колонії вовнисті, мають коричнево-сірий колір і при дозріванні можуть забарвлюватись від темно-сірих до світло-оливкових. Реверс колоній оливково-чорний (рис. 21.27).

Мікроморфологія (рис. 21.28): гіфи септовані, забарвлення варіює від світлих до темних відтінків коричневого. Конідієносці коричневі, прямі або злегка зігнуті, довжиною до 50 мкм. Конідії золотисто-коричневі, по декілька штук у довгих, галузистих ланцюжках (довжиною до 63 мкм), різноманітні за формою (яйцеподібні, оберненобулавоподібні, оберненогрушоподібні), звужені у напрямку до верхівки, закруглені на кінці. Конідії



Рис. 21.27. Колонія *Alternaria alternata*

мають поперечну або поздовжню септу із 3–8 поперечними перетинками або кількома поздовжніми, багатокамерні, з апікальним носиком чи без нього. Формуються акропетально – молоді клітини формуються на кінці ланцюга.

У людини *A. alternata* може викликати ураження бронхів, пазух носа, легенів, підшкірний феогіфомікоз, оніхомікози, інвазивні інфекції.

In vitro виявляє чутливість до амфотерицину В, кетоконазолу, міконазолу, ітраконазолу.

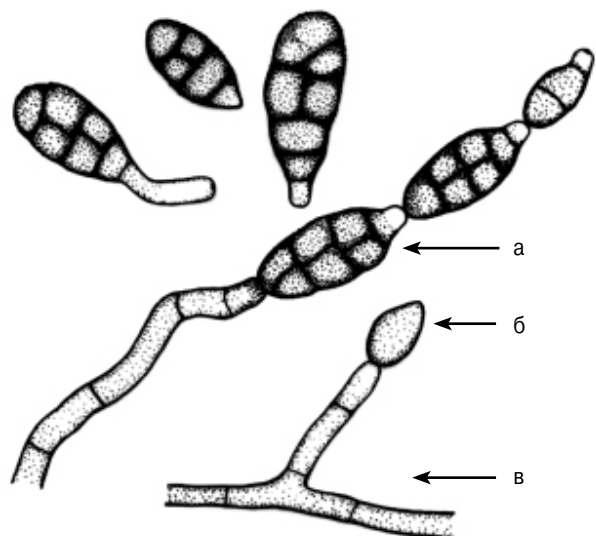


Рис. 21.28. Мікроморфологія *Alternaria alternata*.

а – зрілі конідії; *б* – молоді конідії; *в* – гіфелії

21.3.4.11. Рід *Phoma*

Усього відомо понад 50 видів, з них 9 визнані патогенними для людини. Найбільш небезпечними видами, що можуть бути виявлені в Україні, можна вважати *Phoma cruris-hominis*, *P. sorghina*, *P. glomerata*.

Широко розповсюджені види. Зустрічаються у ґрунті, є збудниками захворювань рослин і людини.

Phoma saccardo культивується на середовищі Сабуро при 25 °С. Колонії характеризуються швидким ростом, від вовнистих до оксамитових, кольором від світло-коричневих до оливкових або сірих. Реверс темний. Іноді спостерігається дифузія темного пігменту у середовище (рис. 21.29).



Рис. 21.29. Колонія *Phoma saccardo*

21.3.5. ГІАЛОГІФОМІКОЗИ

Гіалогіфомікози – група захворювань, що викликані світлозабарвленими міцеліальними грибами родів: *Acremonium*, *Rhizoglyphus*, *Fusarium*, *Scopulariopsis*, *Trichoderma*, *Scedosporium*, *Beauveria*. До того ж, гіалогіфомікози можуть бути викликані окремими видами аспергілів (див. розділ 21.5.3)

У імунікомпетентних пацієнтів ці збудники викликають локальні ураження. У хворих з імунodefіцитами розвиваються дисеміновані інфекції з високим ступенем летальності, що пов'язано як з імуносупресією, так і з високим рівнем резистентності гіалогіфоміцетів до більшості антимікотиків.

Мікроморфологія (рис. 21.30): септовані, незабарвлені або коричневі гіфи. Деякі види утворюють поодинокі або ланцюгові альтернативноподібні хламідоспори. Пікніди (структури безстатевого спороношення з вивідним отвором, всередині яких формуються конідії) від кулястих до грушоподібних, тонкостінні, поодинокі, мають один або декілька вивідних отворів. Конідії слизисті, одноклітинні, з жировими краплями, від еліптичних до циліндричних, знебарвлені, утворюються у великій кількості, розміром 3–5 * 2–3 мкм, у окремих видів більше 5 мкм.

У людини можуть викликати ураження шкіри та її придатків, рогівки ока. Види *Phoma* spp. *in vitro* чутливі до ітраконазолу.

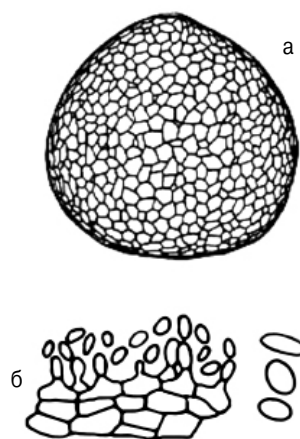


Рис. 21.30. Мікроморфологія *Phoma* spp.

а – пікніда; б – вивільнення конідій через вивідний отвір (збільшений фрагмент пікніди)

У зв'язку з цим ідентифікація гіалогіфоміцетів до виду має принципове значення. Представники даної групи грибів досить часто можуть бути збудниками міцетом (див. розділ 21.3.3).

21.3.5.1. Рід *Acremonium*

У медичній практиці описані випадки акремоніазу, викликані 12-ма видами даного роду. Найчастіше виявляються *Acremonium kiliense*, *A. alabamense*, *A. falciforme*, *A. strictum* та ін. Типовий вид – *Acremonium kiliense*.

Представники роду можуть викликати ураження рогівки ока та міцетоми різної локалізації; у хворих з імунodefіцитом – ураження легенів, пазух носа, фунгемії, дисеміновані інфекції. Шляхи інфікування: інгаляторний – через слизові оболонки носо- та ротоглотки (уражаються пазухи носа, дихальні шляхи, легені), через ШКТ, через катетери. Провідним фактором ризику розвитку локального акремоніазу є травма, системного – тривалий агранулоцитоз. Для акремоніазу властиве також ураження шкіри та підшкірної клітковини внаслідок гематогенної дисемінації. При системному акремоніазі, який характеризується високою летальністю, збудник часто можна виявити у гемокультурі.

Характерною мікроморфологічною ознакою цього роду є сумки конідій з різким галуженням бокових ниток. На верхівках сумок утворюється по одному конідієносоцю, що відходить під прямим кутом. На верхівці формується голівка з 6–8 спор. Назва роду походить від грецьких слів *акрос* – верхівка та *монос* – один.

Культуральні особливості. Культивується на середовищі Сабуро при 25 °С. Культурі властивий повільний ріст. На початку культивування колонії можуть бути плівчастими, пізніше – вовнистими або порошистими. Колір поверхні варіює від сіро-оранжевого до вохристого. Реверс коричневий (рис. 21.31). Через 7 діб культивування діаметр колоній у більшості випадків становить не більше 2 см.



Рис. 21.31. Колонія *Acremonium* spp.

Мікроморфологія: крихкі тонкі гіфи, фіаліди не відрізняються від гіфів, тонкостінні, циліндричні, злегка загострені, довжиною 20–45 мкм. Конідії еліптичні або циліндричні, розміром 3–6 Ч 1,5 мкм, формують щільні головки. Можливе утворення одноклітинних хламідоспор. На ранніх етапах росту конідії можуть нагадувати такі, як у *Fusarium* spp., але в подальшому у *Acremonium* spp. не утворюються макроконідії (рис. 21.32).

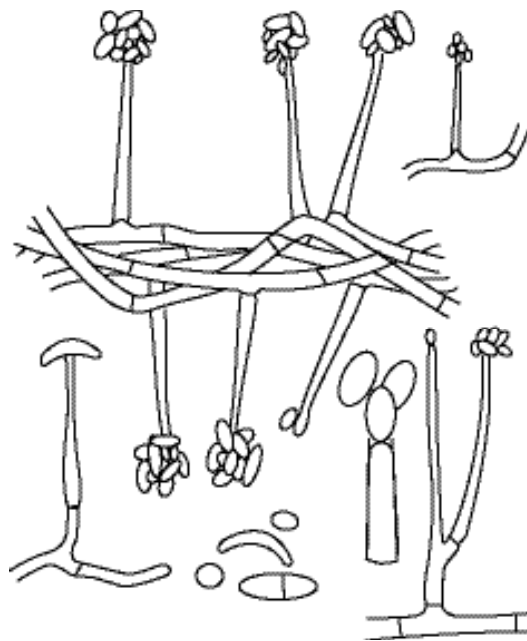


Рис. 21.32. Мікроморфологія *Acremonium* spp.

a – пучки гіфів; *b* – фіаліди, розташовані під кутом 90°; *c* – конідії

Гриби роду *Acremonium* мають низьку чутливість до антимікотичних препаратів. Лікування антимікотичними препаратами відповідно до індивідуальної чутливості. Препаратами вибору можуть бути антимікотики азолового ряду та амфотерицин В.

21.3.5.2. Рід *Beauveria*

У медичній мікології розглядають 7 видів даного роду. Типовий представник – *Beauveria bassiana* – у людини може викликати кератити і ураження легенів; викликає також захворювання тувових шовкопрядів.

Культивується на середовищі Сабуро при 25 °С. Колонії білі, світло-рожеві, рожеві. Реверс блідий. Поверхня ватна, порошиста, припіднята над поверхнею середовища.

Мікроморфологія (рис. 21.33): гіфи септовані, безбарвні. Органи спороношення розташовані окремими скупченнями вздовж гіфів. Конідіогенні клітини несуть поодинокі кулясті конідії (2–3 мкм). Представники даного роду чутливі *in vitro* до кетоназолу.

21.3.5.3. Рід *Paecilomyces*

Відомо близько 30 видів грибів даного роду. Медичне значення мають 8 видів: *Paecilomyces lilacinus*, *P. variotti*, *P. crustaceus*, *P. javanicus*, *P. marguandii*, *P. viridis*, *P. fumosoroseus*, *P. puntonii*.

Представники цього роду розповсюджені по всій земній кулі. Природним джерелом є ґрунт і рослинні рештки. Тривалий час роль роду *Paecilomyces* у формуванні патологічного процесу не була доведена. Уільямсон та ін. (1992) виявили й задокументували сім випадків пециломікозу: чотири випадки ендокардиту у хворих із протезом клапана (всі з летальним наслідком) і по одному випадку пієлонефриту, пневмонії та целюліту.

Пізніше були опубліковані повідомлення щодо випадків фунгемії після трансплантації кістково-

го мозку, остеомієліту з численними вогнищами у хворого на хронічний гранулематоз, перитоніту, що розвинувся при перитонеальному діалізі, кератитів, синуситів і ураження м'яких тканин. У хворих з імунodefіцитами викликає фунгемію, пневмонії, синусити, шкірні та підшкірні мікози, ураження внутрішніх органів і дисеміновану мікотичну інфекцію. Основними шляхами зараження є респіраторний тракт, внутрішньосудинні катетери та ушкоджена шкіра. Фактори ризику – гранулоцитопенія і тривала катетеризація.

Слід відзначити певну подібність у мікроморфології представників роду *Paecilomyces* із пеніциллами. За останні 10 років ученими було зібрано й задокументовано значну кількість захворювань, викликаних пециломіцетами. Можна припустити, що внаслідок подібних морфологічних ознак із пеніциллами у ряді випадків збудники були неправильно ідентифіковані.

Провідним критерієм відмінності від пеніцилів є те, що гриби роду *Paecilomyces* ніколи не формують колоній зеленувато-синього кольору, що характерно для представників роду *Penicillium* spp.

Типовий представник – *Paecilomyces variotti*. Культивується на середовищі Сабуро при 25 °С. На 7 добу культивування колонії мають діаметр 7–8 см. Даний вид гриба є термофільним, добре росте при 50 °С. Можливий ріст навіть при 60 °С.

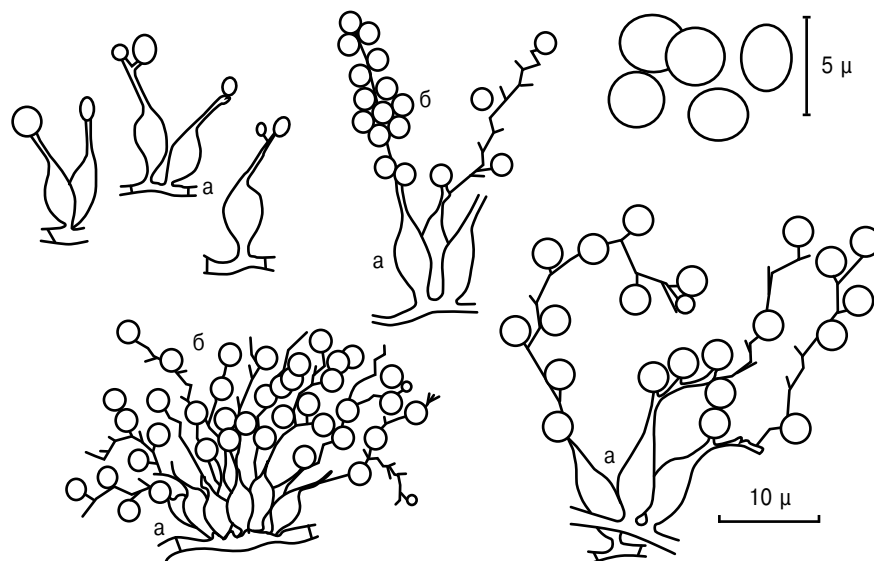


Рис. 21.33. Мікроморфологія *Beauveria* spp.

a – конідіогенні структури; *б* – конідії

На початку культивування колонії темно-жовтого кольору, пізніше стають рудувато-коричневими, а далі жовтувато-коричневими. Поверхня порошокнста (рис. 21.34).



Рис. 21.34. Колонії *Paecilomyces variotii*

Мікроморфологія (рис. 21.35): безбарвні септовані гіфи, нагадують будову пеніцилів. Наявні від 2 до 7 фіалід, що несуть конідії. Конідії 2–4 * 3–5 мкм – від еліптичних до циліндричних, що формують довгасті ланцюжки. Відмінністю від пеніцилів є здатність формувати хламідоспори – термінальні або інтеркалярні, кулясті, 4–8 мкм у діаметрі.

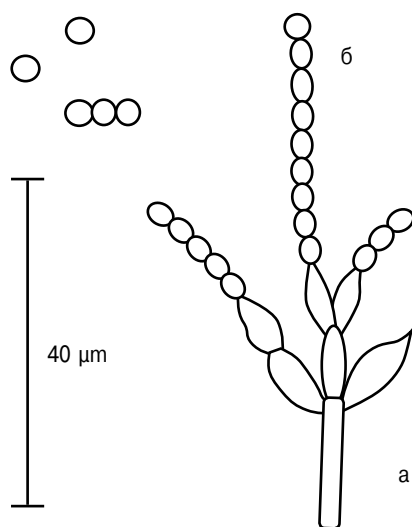


Рис. 21.35. Мікроморфологія *Paecilomyces* spp.

а – фіаліди; б – ланцюжки еліптичних конідій

Даний вид виділено від хворих з перитонітом, остеомієлітом, синуситом, ендoftальмітом, фунгемією та після трансплантації легенів.

Takeuchi та співавт. виділили з *P. variotii* var. *antibioticus* – антибіотик варіотин – та описали його властивості. Варіотин має фунгістатичну дію, ефективний при всіх дерматомікозах, за винятком кандидомікотичних, та ефективніший, ніж відомі антимікотики місцевої дії; однак після відміни зберігається ризик розвитку рецидиву.

Понад 80 % пециломіцетів чутливі до ітраконазолу, 100 % штамів чутливі до міконазолу, амфотерицину В та 5-флуороцитозину.

21.3.5.4. Під *Scedosporium*

Захворювання, спричинене представниками даного роду грибів, має назву сцедоспороїоз (псевдоалішеріоз). Збудниками захворювань людини є гриби виду *Scedosporium apiospermum* (*S. apiospermum* має дві анаморфи – *Pseudallescheria boydii* та *Petriella setifera*) та *S. prolificans*. Природними резервуарами цих видів є ґрунт, коренеплоди, стічні води, фекалії домашньої худоби.

Міцеліальний гриб *Allescheria boydii*, який потім був перейменований у *Pseudallescheria boydii*, вперше виділено з міцетоми.

Основними воротами інфекції є легені і катетери. Гриби роду *Scedosporium* можуть бути причиною еумікотичної міцетомі, мікотичних кератитів, септичних артритів (найчастіше колінного суглоба), остеомієлітів, можуть спричиняти повільнопрогресуючі посттравматичні та ятрогенні інфекції, менінгіт, ураження ока, пазух носа (від колонізації до інвазивної інфекції). Виділення культур із мокротиння у імунікомпетентних хворих може свідчити про носійство, однак у хворих з послабленою імунною системою можлива інвазивна легенева інфекція. Системний сцедоспороїдоз починається як пневмонія або синусит (при інгаляторному інфікуванні), однак через гематогенну дисемінацію можуть уражуватись різні органи і тканини, в тому числі ЦНС. Причиною смерті майже у всіх потопельників був абсцес мозку, обумовлений *Scedosporium* spp. У імунікомпрометованих хворих можливе формування дисемінованих вогнищ на шкірі і у підшкірній клітковині. Якщо збудник виділяється при посіві крові, захворювання, як правило, завершується летально.

У гістологічних препаратах *Scedosporium* spp. важко відрізнити від інших збудників гіалогіфомікозів.

Scedosporium spp. культивуються на середовищі Сабуро при 25 °С і характеризуються швидким ростом. На початку культивування колонії білі, пізніше набувають темно-зелено-сірого кольору. Поверхня подібна до вати. У зрілих колоній смуги кольорів чергуються.

Мікроморфологія: септований міцелій з гілкуванням. Спороношення за типом *Scedosporium* – одноклітинні яйцеподібні конідії (еліпсоїдні або грушоподібні), розташовані на коротких прямих конідієфорах. На формування телеоморфної стадії вказують крапчасті колонії з темно-зеленою або чорною плямистістю по периферії. На цій стадії формуються клейстотеції – кулясті структури розміром від 50 до 200 мкм, чорно-коричневого кольору з товстими стінками, складеними з 2–3 рядів міцелію. Клейстотеція містить аски, у кожному з яких є по 8 овальних аскоспор, що викидаються назовні при розриві клейстотеції.

Scedosporium apiospermum резистентний до амфотерицину В, чутливий до воріконазолу.

S. prolificans культивується на середовищі Сабуро при 25 °С. Відрізняється від *S. apiospermum* здатністю рости при 45 °С із пригніченням росту циклогексемідом. Колонії від оливково-сірих до чорних, плоскі, з тоненькими короткими повітряними гіфами.

Мікроморфологія: пляшкоподібні конідії можуть утворюватись на гіфах або на верхівках конідієносців у вигляді неправильних головок (рис. 21.36).

S. prolificans резистентний до всіх сучасних антимікотиків, у тому числі до воріконазолу, равуконазолу.

21.3.5.5. Під *Scopulariopsis*

Рід грибів *Scopulariopsis* налічує більше 10 видів. Медичне значення має вид *Scopulariopsis brevicaulis*. Ці гриби близько споріднені з пеніциллами, зустрічаються повсюдно – в ґрунті, на рослинах, на пір'ї птахів та у комах. Викликає захворювання – скопуляріопсикоз. У імунокомпетентних осіб може бути чинником локальної інфекції підшкірної клітковини та оніхомікозу. У хворих з імунодефіцитами (агранулоцитоз) може викликати фунгемію, ураження внутрішніх органів і дисеміновані інфекції з високою летальністю.

Scopulariopsis brevicaulis (Saccardo) – культивується на середовищі Сабуро при 25 °С. Культури характеризуються швидким ростом. Через 7 діб

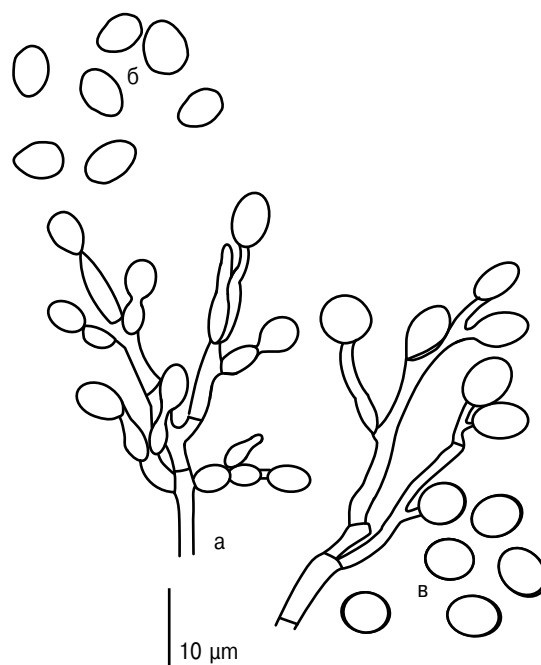


Рис. 21.36. Мікроморфологія *Scedosporium prolificans*.

а – конідієносці; б, в – конідії

діаметр колоній становить 4,5–5,5 см. Колір на початку культивування білий, пізніше темно-жовтий. Поверхня зерниста. Реверс карамельного кольору (рис. 21.37).

Мікроморфологія (рис. 21.38): безбарвні, септовані гіфи. Конідієносці закінчуються групами з



Рис. 21.37. Колонія *Scopulariopsis brevicaulis*

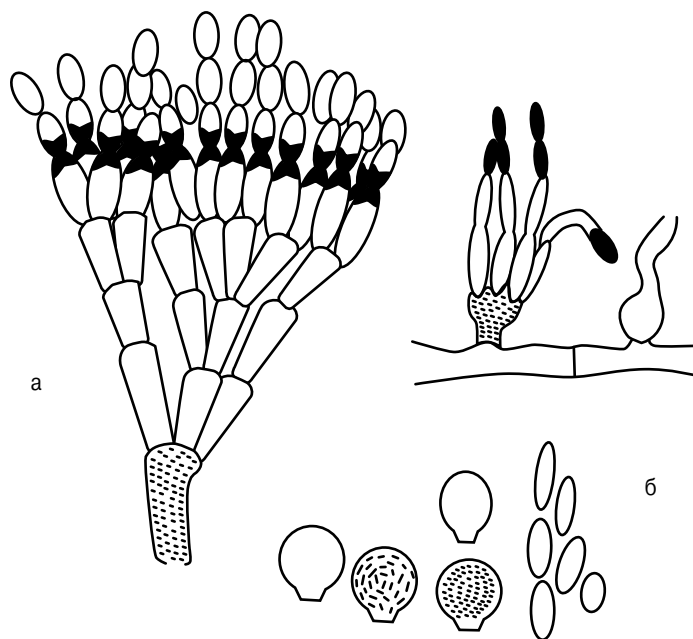


Рис. 21.38. Мікроморфологія *Scopulariopsis* spp.

a – анелофори; *б* – анелоконідії

2–4 анелофорів. Анеліда – проліферуюча конідієгенна клітина, в якій перша конідія голобластична (утворення конідій за участю всіх шарів клітинної стінки), а кожна наступна – ентеробластична. Утворення кілець відбувається по мірі вивільнення анелоконідій. До родів, у яких наявні конідієгенні клітини, належать *Scopulariopsis*, *Scedosporium*, *Echorhiala*. З утворенням кожної нової конідії анеліда стає довша і звужується. Анельовані зони 2,5–3,5 мкм шириною. Анелоконідії мають форму від кулястої до яйцеподібної, з чітко утятою основою (ростова пора – рубчик біля основи конідій), 5–9 * 5–7 мкм. У *S. brevicaulis* китиці редуковані до фіалід, гіфи мають вигляд великої гілки з багатьма відгалуженнями, а анелоконідії формують довгасті ланцюжки.

100 % штамів чутливі до кетоконазолу і слабо чутливі до дії інших антимікотиків.

21.3.5.6. Під *Trichoderma*

Медичне значення мають 5 видів грибів роду *Trichoderma*. Найбільше поширений вид *Trichoderma longibrachiatum*, збудник триходермозу. Цей вид широко розповсюджений у природі, зустрічається на рослинних рештках, деревині, у ґрунті.

З усіх представників роду саме *T. longibrachiatum* ідентифікується як збудник інвазивних мікозів у людей. Основний фактор ризику – тривалий агранулоцитоз. У імунокомпрометованих хворих (лейкоз, трансплантація органів, хронічні захворювання легенів, хронічна ниркова недостатність, амілоїдоз) можуть викликати захворювання легенів, м'яких тканин, головного мозку, фунгемію і дисеміновану інфекцію. Для інвазивного триходермозу характерна висока летальність.

Культивується на середовищі Сабуро при 25 °С. Культури характеризуються швидким ростом. На початку культивування колонії білого кольору. За мірою розвитку спороношення у клаптикових, іноді подушкоподібних зонах набувають кольору від синьо-зеленого до жовто-зеленого різних відтінків. Окремі штами здатні продукувати жовтий пігмент у середовищі.

Мікроморфологія (рис. 21.39): безбарвні, септовані гіфи, розгалужені конідієносці. Фіаліди пляшкоподібної або еліптичної форми роздуті біля основи. Конідії кулясті або еліптичні, частіше зеленого кольору, зібрані у головки на верхівках фіалід.

T. longibrachiatum слабо чутливі до антимікотичних препаратів. Близько 50 % штамів чутливі до амфотерицину В.

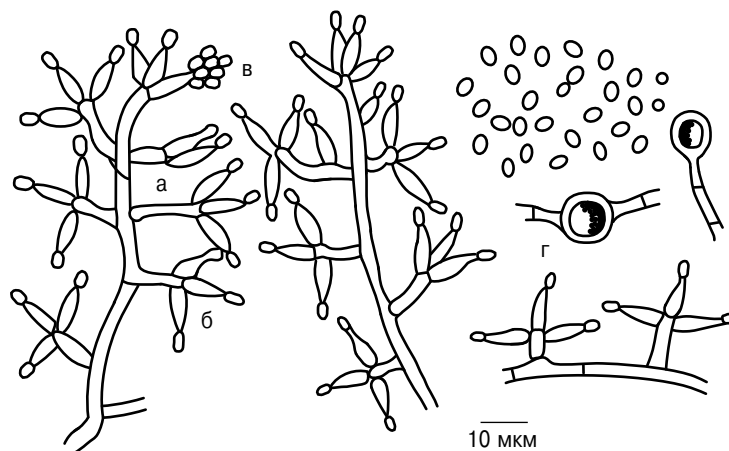


Рис. 21.39. Мікроморфологія *Trichoderma* spp.

а – конідієносії; б – фіаліди; в – конідії; г – хламідоспори

21.4.

ЗБУДНИКИ ГЛИБОКИХ (ВІСЦЕРАЛЬНИХ) МІКОЗІВ. ОСОБЛИВО НЕБЕЗПЕЧНІ МІКОТИЧНІ ІНФЕКЦІЇ

До збудників вісцеральних мікозів належать ендемічні види облигатних патогенних диморфних грибів. Захворювання найчастіше зустрічається у певних географічних зонах.

В організмі людини збудники переходять з міцеліальної форми в інвазивну дріжджову. Саме у цій формі збудники є внутрішньоклітинними патогенами.

Диморфізм розглядається як ознака істинної патогенності. Диморфний гриб має дві форми росту – дріжджову (тканинну) і міцеліальну (культуральну). До диморфних грибів належать представники родів *Blastomyces*, *Coccidioides*, *Histoplasma*, *Paracoccidioides* та *Penicillium* (*P. marneffeii*).

Ці гриби належать до II групи патогенності і, відповідно, при роботі з ними слід дотримуватись адекватних умов виконання аналізів, режимних правил – робота в ламінарному боксі, використання протичумного костюма.

21.4.1. ГІСТОПЛАЗМОЗ

Гістоплазмоз є захворюванням ретикулоендотеліальної системи. Збудниками гістоплазмозу є два види: *Histoplasma capsulatum* (телеоморфа

Emmonsiiella capsulate) – ендемік країн Північної, Центральної та Південної Америки, та *Histoplasma dubosii* – ендемічний для країн Західної та Центральної Африки.

Розрізняють три види гістоплазмозу: гістоплазмоз людини або хвороба Дарлінга, епізоотичний лімфангіт (*lymphangitis epizootica*) коней, гістоплазмоз гризунів.

Уперше гістоплазмоз у людини описав Дарлінг у 1905 році, коли він досліджував американський тип кала-азару (вісцерального лейшманіозу) у зоні Панамського каналу, і дав збуднику назву *Histoplasma capsulatum* (1906 р). Саме захворювання названо на честь автора – хвороба Дарлінга. На мікотичний характер захворювання вказав Да Роха Ліма у 1913 році.

“Вхідними воротами” для цієї інфекції є дихальні шляхи (інгаляторний первинний гістоплазмоз), тому первинні вогнища ураження спостерігаються в легенях. При залученні до запального процесу регіонарних лімфатичних вузлів і дисемінації збудника формується вторинний гістоплазмоз.

Первинна легенева інфекція має тенденцію до самовиліковування. Однак можливі рецидиви. Клінічні ознаки легеневого гістоплазмозу подібні до

проявів туберкульозу. Гранульоматозні вогнища, в яких збудник може зберігатися тривалий час (іноді кілька років) при гістоплазмозі схильні до кальцифікації.

У 80 % випадків гістоплазмозу уражуються шкіра та слизові оболонки. Ураження має гранульоматозний характер і розташовується навколо рота, на язичку, у носі та горлянці. В результаті лімфогенного розповсюдження гриба уражуються внутрішні органи, печінка, селезінка, ШКТ, іноді мозок та органи зору. Гістоплазма розмножується у макрофагах або клітинах ретикулоендотеліальної системи (рис. 21.40), селезінки, печінки, лімфатичної системи. Генералізований гістоплазмоз є маркерною інфекцією СНІД.

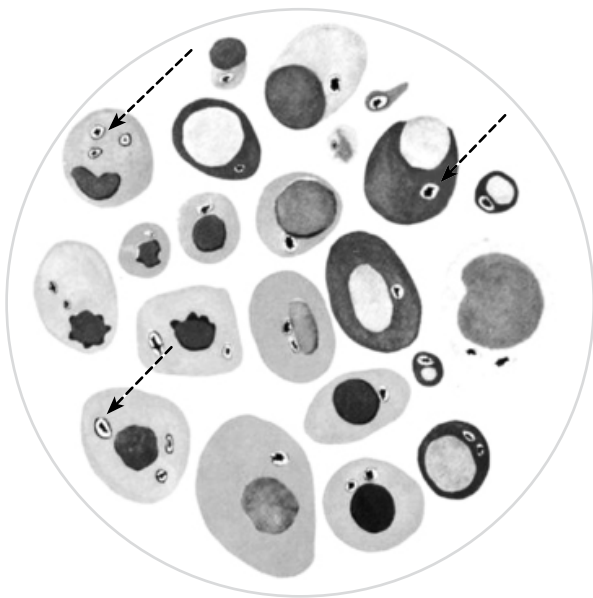


Рис. 21.40. *Histoplasma capsulatum* (позначено стрілками) у клітинах крові людини

Histoplasma capsulatum при 25–30 °С росте у вигляді сірувато-білих оксамитових колоній. Старі колонії бавовнисті, сірувато-коричневі з темним реверсом. При мікроскопії міцелій септований з гілкуванням (2–3 мкм у діаметрі). Мікроконідії бокові, гладенькі або горохоподібні. Макроконідії (хламідоспори) горохоподібні, бугристі, 7–30 мкм у діаметрі (міцеліальна форма).

При 37 °С *Histoplasma capsulatum* на щільних середовищах дає дріжджову форму росту. Колонії невеликі, білувато-сірі, блискучі або матові, з

кремовим відтінком, складчасті, бугристі, схожі на дріжджові.

Мікроморфологія: у препаратах переважають брунькати дріжджові клітини і ланцюжки, що формують нитки різного розміру. Материнська клітина (2–4 мкм) з'єднана з дочірньою клітиною тривалий час (дріжджова форма) – рис. 21.41.

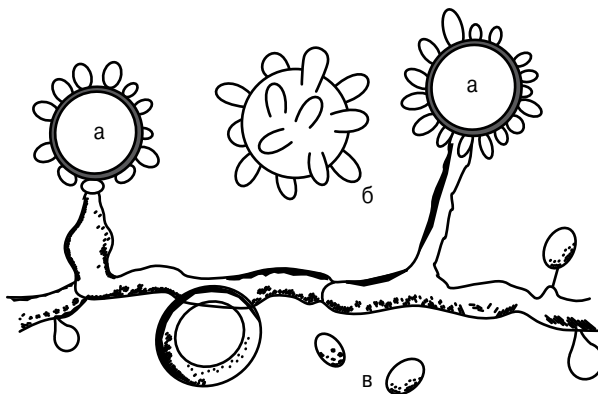


Рис. 21.41. Мікроморфологія *Histoplasma capsulatum* (міцеліальна форма).

а – макроконідії; б – мікроконідії; в – відокремлені мікроконідії

У важких випадках, особливо при дисемінації збудника, необхідне інфузійне введення амфотерицину В, а через кілька місяців призначають кетоконазол перорально або триазольні препарати (флуконазол та ін.).

Гістоплазмоз, викликаний *Histoplasma dubosii*, може уражувати людей і мавп. Неодноразово описано завезені випадки африканського гістоплазмозу в країнах Європи. Африканський гістоплазмоз уражує шкіру, кістки та суглоби, регіонарні лімфатичні вузли, ШКТ і легені. При ВІЛ-інфекції африканський гістоплазмоз має виражений злоякісний перебіг з розвитком генералізованих форм.

Тканинні форми гістоплазми представлені великими брунькатими клітинами (10–13 мкм) з товстими стінками, у цитоплазмі яких трапляються вclusions жиру. Часто утворюють ланцюжки брунькатих клітин. У вогнищі ураження тканинні форми оточені грануломою, багатою на гігантські багатоядерні клітини, що містять паразита.

Колонії *H. dubosii* ростуть при 30–37 °С, білуватого кольору, гладенькі, пізніше – сіруваті. Поверхні старих колоній стають порохнистими. Середовище забарвлюється у коричневий колір.

Мікроморфологія: міцелій септований, галузистий, мікроконідії (2,5 мкм) прикріплюються до тонкого стебельця. Макроконідії (хламідоспори) сферичні, 13–18 мкм, із товстими стінками, гладенькі, іноді бугристі, містять жирові включення. Як препарат вибору при лікуванні хворих на африканський гістоплазмоз використовують амфотерицин В.

21.4.2. БЛАСТОМІКОЗ (ПІВНІЧНО-АМЕРИКАНСЬКИЙ БЛАСТОМІКОЗ)

Північноамериканський бластомікоз (хвороба Джілкрайста) викликається грибами *Blastomyces dermatitidis* (телеоморфа *Ajellomyces dermatitidis*). Термін “бластомікоз” виражає лише той факт, що збудник є грибом, що формує бластоспороподібні утворення, тобто він є бластомицетою (від грецьк. “бластос” – зародок). Термін “бластомікоз” нині є застарілим, рекомендовано його застосовувати тільки стосовно захворювань, спричинених бруньковими грибами.

Північноамериканський бластомікоз зустрічається у двох формах – шкірній (первинний мікоз) і вісцеральній (вторинний мікоз). Шкірна форма проявляється папуло-пустульозними виразками, бородавчастими папіломатозними розростаннями по периферії вогнищ. Вісцеральний бластомікоз – хронічна легенева інфекція (ураження плеври і медіастинальних вузлів, що нагадують туберкульозні). Рідше зустрічається дисемінація збудника з ураженням кісток, печінки, селезінки, нирок, ЦНС та передміхурової залози.

При мікроскопії гістологічних препаратів або відбитків уражених тканин спостерігаються тканинні форми збудника, представлені закругленими,

уніполярно-брунькатими клітинами 8–25 мкм у діаметрі, із товстою двоконтурною стінкою. Збудник, як правило, виявляється у гнійному матеріалі і всередині гігантських багатоядерних клітин.

Blastomyces dermatitidis – диморфний гриб і залежно від температури утворює дві форми росту – дріжджову та міцеліальну. При 24 °С виростають сірувато-білі, пухкі, оксамитово-пухнасті колонії з реверсом кольору слонової кістки.

Мікроморфологія: міцелій септований, мікроконідії округлі, 3–5 мкм у діаметрі, макроконідії (хламідоспори) округлі, 7–18 мкм у діаметрі (міцеліальна форма) – рис. 21.42.

При 37 °С зростають білувато-жовті, блискучі, сметаноподібні або соскоподібні, зморшкуваті колонії. При мікроскопії спостерігаються брунькаті клітини (дріжджова форма).

При лікуванні призначають амфотерицин В, а також гідроксистилбамідин.

21.4.3. КОКЦИДІОЇДОЗ

Перший випадок захворювання описаний Посадес і Верніке у 1892 р. в Буенос-Айресі. Кокцидіоїдоз – захворювання, викликане диморфними грибами *Coccidioides immitis* (Rixford a. Gichrist), які мають тканинну і культуральну форми. Даний вид ендемічний для Північної Америки, Мексики, Гватемали, Венесуели, Аргентини і США (Каліфорнія).

Джерелом інфекції є ґрунт, з якого артроспори гриба потрапляють в організм повітряним шляхом. Неодноразово описані випадки захворювання персоналу лабораторій. Кокцидіоїдоз зустрічається у двох формах – гострій та хронічній. Клінічні прояви гострої форми нагадують грипозні ураження



Рис. 21.42. Мікроморфологія *Blastomyces dermatitidis*.

а – сапробіотична форма; б – паразитична (тканинна) форма

верхніх дихальних шляхів і легенів і, як правило, закінчуються одужанням за 2–3 тижні. Після одужання формується стійка сенсibiliзація, алергічні прояви та утворення антитіл.

Вторинна хронічна форма захворювання має тривалий і тяжкий характер з ураженням тканин, органів, утворенням вогнищ, норич, формуванням астеничного синдрому і, як правило, закінчується летально. Маніфестні симптоми ураження легенів за клінічними проявами нагадують туберкульоз – кокцидіодіоз нагадує туберкульоз. Закономірно до процесу залучаються лімфовузли, селезінка, кісткова тканина, ШКТ, часто виникає ендокардит. Генералізація процесу часто супроводжується ураженням головного мозку.

Шкірна форма захворювання являє собою абсцедуючі виразкові ураження, що нагадують нарости з великою кількістю гнійних виділень. Обов'язковим етапом діагностики захворювання є мікроскопія патологічного матеріалу. Досліджують гній, мокротиння, кров, ліквор, біопсійний (операційний) або секційний матеріал у краплі 10 % КОН без нагріву, у розчині Люголя або ізотонічному розчині хлориду натрію. При мікроскопії виявляються тканинні форми гриба – сферули (спорангії) – кулясті, з двоконтурною оболонкою, 10–200 мкм у діаметрі.

Сферули наповнені дрібними (2–5 мкм) округлими ендоспорами. Молоді незрілі (порожні) сферули важливо не плутати з фагоцитами, пиловими та жировими фрагментами (рис. 21.43).

Патологічний матеріал засівається на щільні та рідкі поживні середовища з додаванням антибіотиків. При культивуванні гриба *Coccidioides immitis* характерні дві форми культур – мицеліальна (ріст при 28 °C) і дріжджоподібна (ріст при 37 °C). Мицеліальні колонії плоскі, оксамитово-борошнисті, сіро-білого кольору з жовто-коричневим реверсом. Поверхня колонії може бути концентрично викреслена.

Мікроморфологія: септований галузистий мицелій 2–4 мкм у діаметрі, велика кількість прямокутних артроспор 3–4 мкм у діаметрі, ендоспори округлі. Дріжджоподібні колонії шкірясті, складчасті, врослають у субстрат, практично позбавлені повітряного мицелію. При мікроскопії переважають дріжджові клітини 3–4 * 5–7 мкм, іноді короткий септований мицелій.

При лікуванні гострої форми захворювання можна обмежитись лише симптоматичною терапією. При генералізованій формі застосовують амфотерицин В (внутрішньовенно або інтратекально), амфоглюкамін, сучасні імідазольні та триазольні антимікотики (кетоконазол, флуконазол).

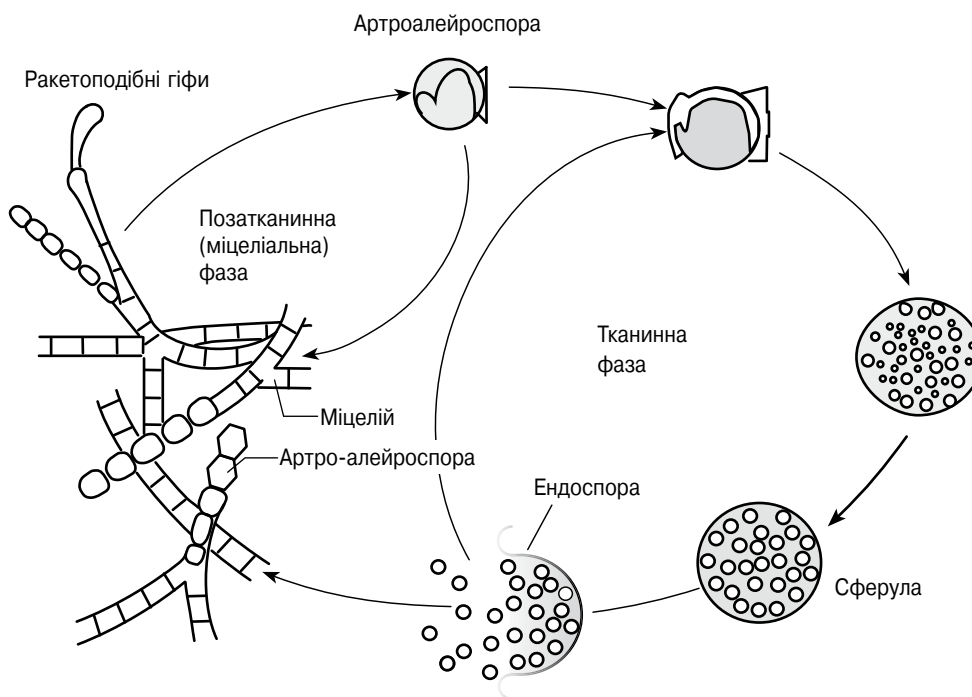


Рис. 21.43. Життєвий цикл *Coccidioides immitis*

21.4.4. ПАРАКОКЦИДІОЇДОЗ (ПІВДЕННОАМЕРИКАНСЬКИЙ БЛАСТОМІКОЗ)

Захворювання вперше описали Луц (1908 р) та Сплєнжоре (1909 р). Паракокцидіоїдоз – захворювання, викликане диморфними грибами *Blastomyces brasiliensis* (Conant and Howell), стара назва *Paracoccidioides brasiliensis*.

Південноамериканський бластомікоз (паракокцидіоїдна гранульома) – захворювання, ендемічне для Бразилії та інших стран Південної, Центральної Америки та Мексики. Джерлом збудника є ґрунт і рослини. Захворювання характеризується грануломатозно-виразковими ураженнями шкіри, слизових оболонок, лімфатичних вузлів. У 80 % випадків захворювання уражуються легені, а у 25 % – кістки. Шкірні прояви захворювання мають папіломатозно-верукозний характер, формуються на шкірі обличчя, щоках, порожнині носа, на язичку, у горлянці та проявляються множинними виразками з руйнуванням тканини та кахексією. Лімфатичний тип бластомікозу характеризується ураженням шкірних лімфатичних вузлів, що нагадує хворобу Хочкінса. Особливо тяжкий перебіг має генералізована форма із залученням до патологічного процесу органів черевної порожнини з розвитком гепато- і спленомегалії, асцити.

В якості патологічного матеріалу досліджують гній, мокротиння, зішкряби, біоптати, аутопсійний пунктат селезінки в краплі 10 % КОН без нагріву в розчині освітлюючої рідини. При мікроскопії виявляють округлі або еліпсоїдні дріжджоподібні клітини з товстими стінками у діаметрі 10–60 мкм із множинним брунькуванням – материнська клітина оточена по всьому периметру дрібними дочірніми клітинами або бруньками овальної чи округлої форми від 0,5–10 мкм у діаметрі (рис. 21.44). Патологічний матеріал засівається на щільні і рідкі поживні середовища з додаванням антибіотиків. *Blastomyces brasiliensis* – диморфний гриб і залежно від температури утворює дві форми росту – дріжджову і міцеліальну. При 25 °С (на 5–7 добу) виростають колонії – складчасті, у центрі вкриті сіро-білим, пізніше жовтуватим пушком. Мікроморфологія: міцелій септований, 4–5 мкм в діаметрі, конідії овальні (3–5 мкм), хламідоспори великі 30–40 мкм.

При культивуванні в умовах 37 °С (протягом 30 діб) виростають гладенькі або церебриморфні колонії. При мікроскопії спостерігаються овальні або

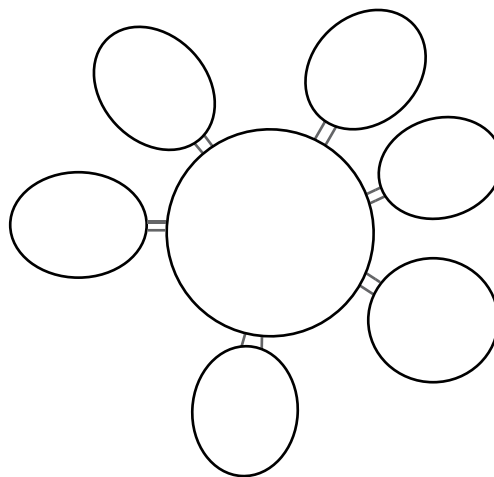


Рис. 21.44. Типові тканинні структури *Blastomyces brasiliensis*. “Клітина-штурвал” має множинне брунькування

округлі клітини розміром 30–60 мкм, зазвичай з множинним брунькуванням.

Як лікувальні препарати застосовують амфотеризин В і сульфаніламід.

21.4.5. АДІАСПІРОМІКОЗ

Із 8 відомих видів *Chrysosporium* spp. найбільш патогенним є *Chrysosporium parvum* var. *crecens* та *Chrysosporium parvum* var. *parvum*.

Людина заражається від хворих гризунів, комах та тварин. *Chrysosporium parvum* var. *crecens* частіше уражує диких гризунів, рідше – людину. Захворювання розповсюджене у США, Азії, Європі та країнах колишнього СРСР.

У людей захворювання перебігає у хронічній формі з поодинокими або множинними дисемінованими вузликами і петрифікатами легенів. Можливе ураження лімфовузлів, селезінки та інших органів. В якості патологічного матеріалу досліджуються біоптати з вогнищ ураження. Тканинна форма представлена поодинокими або множинними сірувато-жовтими вогнищами, розсіяними по тканинах і легенях.

При мікроскопії зразків тканини (тканинної форми адіаспіромікозу) виявляють адіаспори (сферули) в діаметрі 14–500 мкм з широкими стінками, що містять хітин, багатоядерною цитоплазмою, що є специфічною ознакою адіаспори та дозволяє відрізнити її від ендоспори.

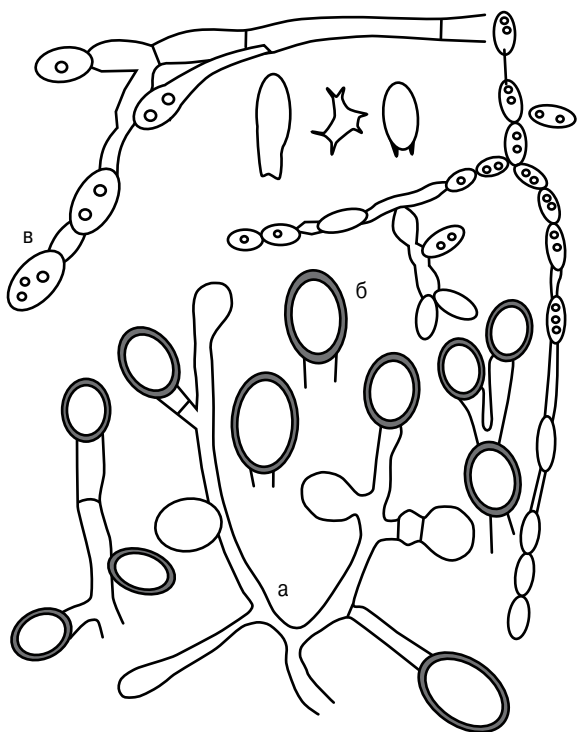


Рис. 21.45. Мікроморфологія *Chrysosporium* spp.

a – міцелій, *б* – алеуроконідії, *в* – артроконідії

Патологічний матеріал засівають на щільні та рідкі поживні середовища з додаванням антибіотиків, гриб при культивуванні в умовах 25 °C дає пласкі, пухнасті біло-сірі колонії, реверс сірий.

Мікроморфологія: міцелій септований, 0,2–2 мкм у діаметрі, галузистий, конідії округлі, кріп-

ляться до основної нитки міцелію (2–10 мкм) (рис. 21.45).

При культивуванні в умовах 37 °C можна отримати адіаспори. При мікроскопії виявляються од-ноядерні і вакуолізовані адіаспори розміром 10–70 мкм. Якщо ці адіаспори засіяти на збага-чені вуглеводами середовища і культивувати при 25–27 °C, відбувається проростання (трансформа-ція) адіаспор у нитки міцелію.

Chrysosporium parvum var. *parvum* – гриб, що уражує гризунів та хижаків. Вогнища ураження ма-ють локальний характер і нерівномірно розподі-лені по поверхні тіла. Розмір вузликів становить від 400–600 мкм, вузлики містять адіаспори від 15–40 мкм. Товщина стінок адіаспор, що містять хітин, – 2–4 мкм. На щільних середовищах коло-нії оксамитово-пухнасті, нерівномірно складчасті у центрі, жовтуватого кольору, реверс коричневий. Мікроморфологія: галузистий септований міцелій із закругленими, дистально сплюсненими спорами 2–2,7 мкм у діаметрі, розташованими на кінцях або з боків нитки на коротких, ампулоподібних конідіє-носцях.

Типовими вважаються адіаспори діаметром 8–17 мкм, які можна отримати при культивуван-ні гриба на кров'яному агарі з додаванням тіамі-ну при температурі 40–45 °C. Такий температурний режим пояснюється ендемічністю гриба – Півден-на і Центральна Америка, Узбекистан, Казахстан.

При зміні температурного режиму до 25 °C від-бувається трансформація – проростання адіаспор у нитки міцелію (1–2 міцеліальні трубки) протягом доби.

В якості лікарських препаратів застосовують ам-фотерицин В та інші антимікотики.

21.5.

ЗБУДНИКИ ОПОРТУНІСТИЧНИХ МІКОЗІВ

Опортуністичними мікозами називають групу ін-фекцій, викликаних умовно-патогенними грибами, розвиток яких відбувається на тлі імунodefіциту й призводить до ураження органів і тканин. До опор-туністичних мікозів відносять: кандидоз, аспергі-льоз, пеніцильоз, зигомікоз, фузаріоз, пневмоцис-тоз та криптококоз. Криптококоз було причислено до опортуністичних мікозів відносно недавно, ра-ніше його відносили до глибоких вісцеральних мі-

козів. Криптококоз не є виключно опортуністичним мікозом і іноді може зустрічатися у імунокмпе-тентних осіб.

Опортуністичні мікози розвиваються на тлі ней-тропенії (суттєве зниження кількості нейтрофільних лейкоцитів). Як правило, нейтропенія розвивається внаслідок хіміотерапії, радіотерапії гемобластозів, пухлин, а також виникає при аутоімунних захворю-ваннях. Внаслідок зниженої функції фагоцитів при

нейтропенії збудником мікозу може бути практично будь-який гриб, здатний вижити при температурі та кислотності внутрішнього середовища організму. Більшість збудників опортуністичних мікозів – це широко розповсюджені мікроміцети, природними резервуарами яких є ґрунт, вода і повітря. Шлях зараження цими грибами частіше респіраторний, можливий ятрогенний – проникнення спор збудників у кров через забруднені системи переливання крові, медичний інструментарій та руки персоналу – тобто нозокоміальне зараження внаслідок порушення санітарно-гігієнічного стану внутрішніх приміщень лікарень, в основному операційних і систем вентиляції.

21.5.1. КАНДИДОЗ

У 1839 році Лангенбек із кишечника хворого на тиф виділив дріжджоподібні гриби, які прийняв за збудника тифу. І тільки у 1841 році Берг (Швеція) вперше довів, що цей гриб є збудником молочниці слизових оболонок, а Кастеллані вдалося виявити у хворих на молочницю понад 40 видів дріжджоподібних грибів. Ним же було розроблено метод диференціювання цих грибів на підставі їх ферментативної активності. Назву *Candida* (раніше *Monilia*) у 1938 р. було запропоновано Лонжероном і Гюєрра.

Гриби роду *Candida* розповсюджені повсюдно. У людини і тварин носійство грибів, що належать до цього роду, на слизових оболонках ротової порожнини виявляється у 46–52 %, у фекаліях – у 80 %, на шкірі – у 9,5 %, на слизовій оболонці піхви – 12 % і може різко збільшуватися в останньому триместрі вагітності до 30–85 %, однак кількісний показник не повинен перевищувати 10^3 – 10^4 КУО/мл. Таким чином, гриби роду *Candida* можна назвати типовим умовно-патогенним збудником. Розвиток захворювання залежить від імунного та гормонального статусу організму людини. Основними факторами ризику розвитку кандидозу є: зниження кількості та порушення функції нейтрофільних лейкоцитів, Т-лімфоцитів, ендокринопатія, злостісні утворення, використання катетерів, травми, опіки, посттрансплантаційні стани, тривала антибіотикотерапія, дисбактеріоз, тривалі курси гормональних препаратів, недоношеність.

Прояви цієї інфекції різноманітні – від поверхневих кандидозів до інвазивних процесів, кандидемії, дуже часто кандидоз називають “хворобою лікування”. В уражених тканинах гриб існує у вигляді клітин, що брунькуються, і псевдоміцелію. Розмно-

ження вегетативних клітин гриба супроводжується вираженою гнійно-запальною реакцією.

Нині відомо понад 150 видів грибів роду *Candida*. Медичне значення мають більше 20 видів. Основними збудниками кандидозу є: *C. albicans*, *C. albicans* var. *stellatoidea*, та з числа non-*albicans* – *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. kefyr*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae*, *C. utilis* та ін. (рис. 21.46).

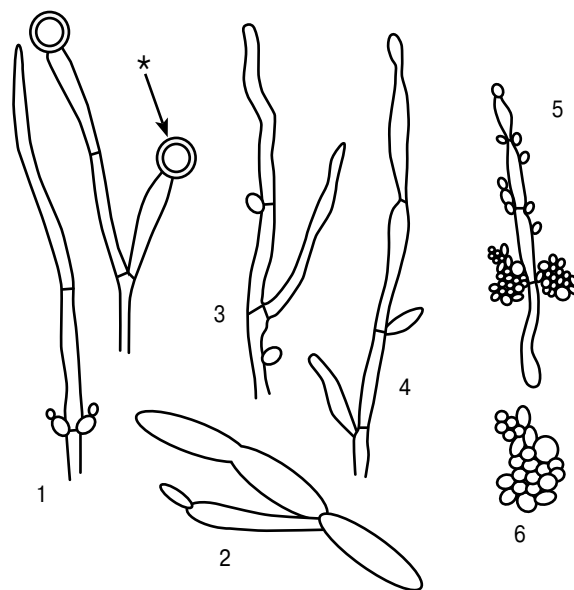


Рис. 21.46. Мікроморфологія різних видів грибів роду *Candida*.

1 – *C. albicans*; 2 – *C. parapsilosis*; 3 – *C. tropicalis*; 4 – *C. krusei*; 5 – *C. lusitaniae*; 6 – *C. glabrata*

* – хламідоспори

Патологічний матеріал засівають за методикою дослідження на дріжджові і дріжджоподібні гриби. Типовий вид *C. albicans*. На щільних середовищах культура росте у вигляді блискучих, кремово-білих колоній. По периферії колонії можуть зустрічатись фрагменти псевдоміцелію (рис. 21.47).

При мікроскопії виявляються закруглені або овальні брунькаті клітини розміром 6–10 мкм (рис. 21.48). Представники non-*albicans*-видів частіше формують шорсткуваті колонії з неоднорідною структурою.

Первинну ідентифікацію *C. albicans* можна виконати, поставивши тест на формування ростових трубок, які утворюються при інкубуванні культури у

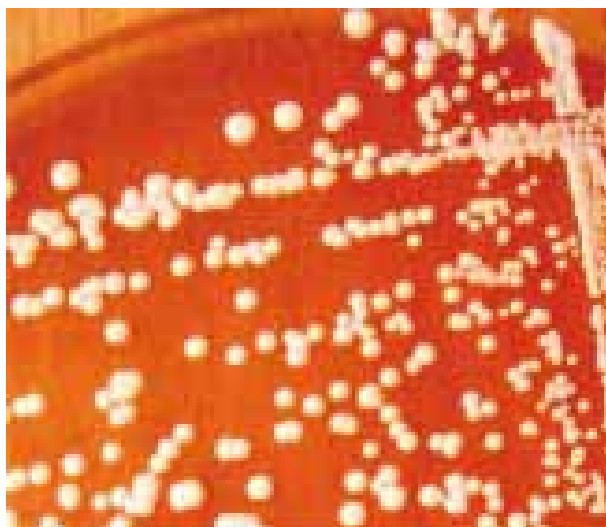


Рис. 21.47. Колонії *C. albicans*

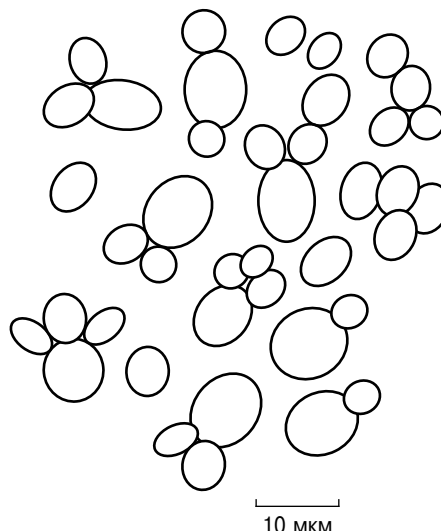


Рис. 21.48. *Candida albicans*. Брунькаті клітини

сироватці крові через 2–3 години при 37 °С. Вони утворюються на вегетативній клітині, і їх необхідно відрізняти від псевдоміцелію. При мікроскопії спостерігаються клітини *C. albicans* з “відростками”, одні з яких – псевдоміцелій (біля основи клітини формується проксимальне кільце), а інші – ростові трубки: вони відходять від клітини перпендикулярно і не мають проксимального кільця.

Лікування хворих на кандидоз залежить від місця і ступеня ураження. При лікуванні необхідно дотримуватися рекомендацій щодо чутливості даного штаму до антимікотичних препаратів. Частіше застосовують препарати натаміцину, ністатин, флуконазол, ітраконазол і амфотерицин В (при інвазивних ураженнях).

21.5.2. ЗИГОМІКОЗИ (МУКОРОМІКОЗИ, МУКОРОЗИ)

Зигомікози – захворювання, викликані мікроміцетами, що належать до відділу Zygomycota, клас Zygomycetes. До даного класу відносяться представники таких родів: Mucor, Rhizopus, Absidia, Rhizomucor, Basidiobolus, Conidiobolus (табл. 21.3).

Зигоміцети викликають різні захворювання у людини і тварин. Вони широко розповсюджені, зустрічаються у повітрі, органічному детриті, рослинних рештках та харчових продуктах (овочі, фрукти, зерно). Зигоміцети контамінують і руйнують промислові матеріали (полімери, біополімери). Окремі види належать до термофільних.

Таблиця 21.3. Зигомікози

Найбільш поширені роди грибів класу Zygomycetes, що викликають захворювання людини	Зигомікози (мукоуроци, мукоуроікози, му-кормікози)	Токсини
Mucor Rhizopus Absidia Rhizomucor Basidiobolus Conidiobolus	Мікотоксикоз (гострий та хронічний) Інвазивний зигомікоз легенів Риноцеребральний інвазивний синусит Гастроінтестинальний зигомікоз Шкірний (первинний) зигомікоз Дисемінований зигомікоз Ентомофтораікоз Неуточнений зигомікоз	Афлатоксини

Відомо, що зигомікози є типовими опортуністичними інфекціями, які у дуже рідкісних випадках розвиваються у імунікомпетентних осіб. Факторами ризику розвитку зигомікозів є некомпенсований цукровий діабет, виражена нейтропенія, посттрансплантаційні стани, СНІД, тривалі курси глюкокортикостероїдів та дефероксаміну, поширені глибокі опіки.

Інфікування зазвичай відбувається при вдиханні спор або при травматичній імплантації збудника. Зигомікоз характеризується агресивним перебігом зі швидким руйнуванням тканинних бар'єрів, ураженням кровоносних судин, гематогенною дисемінацією з подальшим розвитком тромбозів, інфарктів і некрозів тканин і без лікування нерідко закінчується летально протягом кількох днів з моменту прояву клінічної симптоматики.

При зигомікозі можливе ураження будь-яких органів, але найчастіше до процесу залучаються пазухи носа – 50 % випадків, легені – 20 %, шкіра та підшкірна клітковина – 10 %, ШКТ – 10 %.

Основними клінічними варіантами зигомікозів є риноцеребральний та легеневий на тлі первинного ураження шкіри та підшкірної клітковини, ураження ШКТ. Зигоміцети можуть спричиняти остеомієліт, ендокардит, дисемінований зигомікоз на тлі опіків, при трансплантації серця, нирок, печінки, у хворих на діабет, при різних формах імунodefіциту.

Захворювання, спричинені представниками даного відділу, прийнято позначати за родовою назвою збудника – мукоромікози (мукорози), абсидіомікози або за назвою відділу (зигомікози).

Збудники зигомікозів малочутливі до амфотерицину В і часто бувають резистентні до азолів.

21.5.2.1. Під *Mucor*

Даний рід налічує 57 видів, але медичне значення мають лише 4 з них: *Mucor circinelloides*, *M. hiematis*, *M. plumbeus*, *M. racemosus*.

Один із перших представників роду *Mucor* – *Mucor mucedo* – був відкритий у 1764 році Лінком. У 1880 році Боллінгером було описано термофільний гриб *Mucor racemosus* у якості збудника захворювань верхніх дихальних шляхів – при ураженні горлянки у птаха, а Нейман виявив гриб роду *Mortierella* у трахеї kota, що задихався. Цей рід має антигенну спорідненість із родом *Mucor*. Гревіц та Геффкі дійшли висновку, що ці гриби не викликають первинні ураження дихальних шляхів, а лише активно колонізують слизові оболонки бронхів і виступають як вторинний патоген.

При культивуванні на середовищі Сабуро гриби *Mucor spp.* швидко ростуть при 22 °С, а патогенні види – при 27 °С. Колонії гладенькі, оксамитові, сірого кольору.

Мікроморфологія: спорангієносії прямостоячі, з 1–2 галузеньками, 180–400 мкм, колонка кулясто-грушоподібна, спори 3–5 мкм у діаметрі, субстратний міцелій не септований. Ризоїди у *Mucor spp.* відсутні, що є додатковою диференційною ознакою при ідентифікації (рис. 21.49).

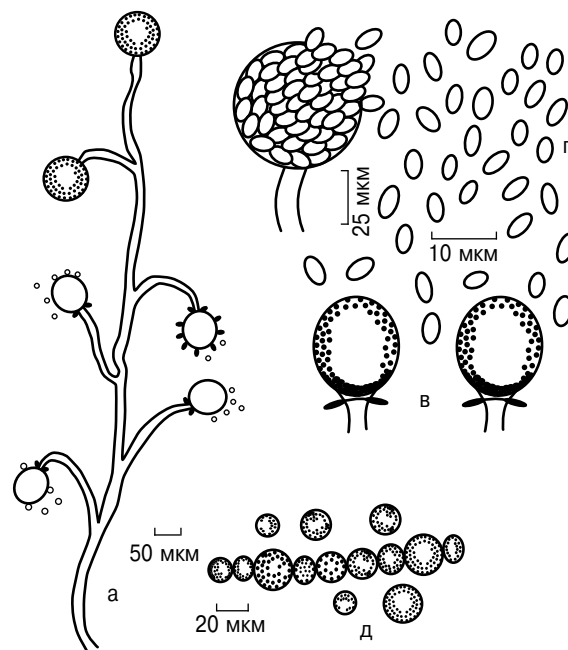


Рис. 21.49. Мікроморфологія *Mucor circinelloides*:

а – спорангієносій зі спорангіями; б – спорангій зі спорами, що вивільнюються; в – колумела; г – спорангіоспори; д – хламідоспори (зустрічаються рідко)

Гриби роду *Mucor* можуть виступати збудниками різних захворювань – риноцеребрального, легеневого, гастроінтестинального та дисемінованого мукорозу.

21.5.2.2. Під *Rhizopus*

Даний рід включає 10 видів, з яких 5 мають клінічне значення: *Rhizopus nigricans*, *R. arrhizus*, *R. azygosporus*, *R. stolonifer*, *R. microsporus*.

Rhizopus nigricans Ehrenb. – один із найпоширеніших видів зигоміцетів; природним резервуаром є

ґрунт, рослинні рештки. Цей вид викликає гниття овочів та фруктів, відзначений як деструктор промислових матеріалів. Характеризується своєрідною ферментною активністю, що використовується при обробці (ферментації) льону і тютюну. Контамінує тверді сири, спричиняє їх псування і продукує ряд токсинів. Часто викликає риноцеребральні мікози у хворих на діабет, виділяється при хронічних запальних процесах додаткових пазух носа, збудник оніхомікозів.

Оптимальна температура культивування 24 °С, мінімальна – 6 °С, а максимальна – 37 °С. На середовищі Сабуро колонії характеризуються швидким та рухливим ростом, протягом 1–2 діб цілком заповнюють поверхню чашки Петрі. Поверхня колоній бавовниста або пухка бавовниста. Повітряний міцелій добре розвинений – 1–1,5 см високою, від оливково-зеленого до сіро-бурого та чорного кольору.

Мікроморфологія: ризоїди галузисті, від основи відходять зібрані у групи спорангієносці (по 2–5). Спорангії кулясті, 50–350 мкм у діаметрі, спори еліптичні або деформовано-кулястої форми 4–16 * 4–12 мкм. При старінні культури поверхня спор стає нерівною. Зигоспори кулясті, 80–250 мкм у діаметрі, чорно-бурі (рис. 21.50).

Для лікування, крім антимікотиків, застосовують препарати йоду.

21.5.2.3. Під *Absidia*

Всього відомо близько 30 видів абсидій. Окремі з них описані як збудники зигомікозів – *Absidia corymbifera*, *A. glauca*, *A. ramosa*, *A. coerulea*, *A. blakesleeana*.

Absidia spp. Представники термофільних і гідрофільних сапрофітів, природним біотопом яких є ґрунт та органічні рештки. Абсидії належать до екологічної групи грибів, що викликають псування харчових продуктів, хліба, деяких промислових матеріалів.

Перші задокументовані випадки захворювань, викликаних *Absidia corymbifera*, з'являються у XVIII сторіччі. Еппінгер виявив численні абсцеси мозку та виразкові зміни слизових оболонок ШКТ трупа 52-річного хворого, а при гістологічному дослідженні відбитків уражених тканин було виявлено міцелій *Absidia corymbifera*.

Absidia corymbifera Cohn, 1844; (синонім *Mucor mucedo* Link, 1764) культивується на середовищі Сабуро. При 37 °С колонії гриба характеризуються швидким ростом. Ріст можливий і при 48–52 °С.

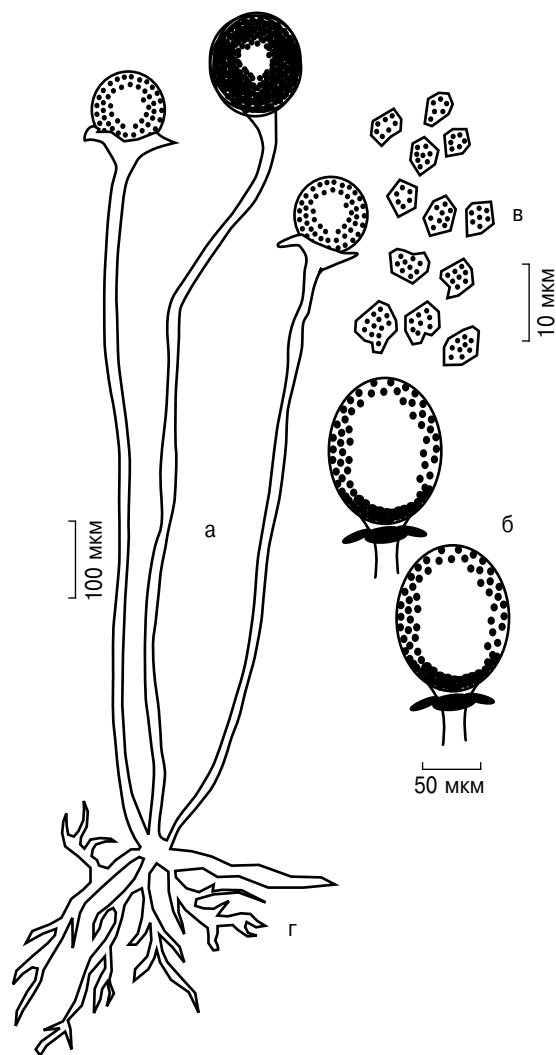


Рис. 21.50. Мікроморфологія *Rhizopus nigricans*:

а – спорангієносці зі спорангіями; б – зооспора; в – спорангії; г – ризоїди

Колонії пухнасті, спочатку білі, потім набувають сірого кольору. Висота повітряного міцелію до 2 см (рис. 21.51).

Мікроморфологія: великі спорангієносці (довжиною до 250 мкм), спорангії кулясті або грушоподібні, спори кулясті 3–4 мкм або подовжено-еліптичні (рис. 21.52).

A. corymbifera є збудником зигомікозів, уражує легені, інші внутрішні органи та ЦНС, висівається з крові. Генералізація інфекції зазвичай має летальні наслідки. Факторами, що підвищують ризик розвитку зигомікозу, є діабет, амєбіаз, тривалі курси кортикостероїдів.



Рис. 21.51. Піст *Absidia corymbifera*

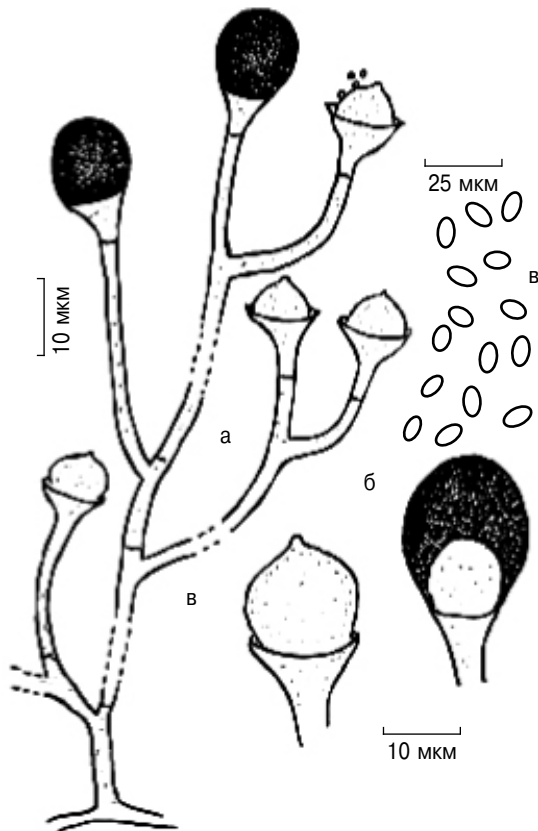


Рис. 21.52. Мікроморфологія *Absidia corymbifera*:

а – стилоспорангієносії; *б* – спорангій; *в* – апофіза з сосочком; *г* – спорангіоспора

Для лікування, окрім антимікотиків, застосовують препарати йоду.

21.5.2.4. Під *Rhizomucor*

Віднедавна рід був виділений з роду *Mucor*, тому зараз відомо небагато грибів роду *Rhizomucor*.

Із них патогенні для людини властивості мають 3 види: *Rhizomucor miehei*, *R. pusillus*, *R. variabilis*. Повідомлень про зв'язок представників даного роду із захворюваннями людини мало. З наведених випадків описані ураження легенів, риноцефальної зони, а також дисеміновані інфекції у хворих на нейтропенію зі злоякісними змінами складу крові. Майже всі описані випадки мали летальний кінець. Гриби даного роду також можуть викликати ураження шкіри та її придатків. Ризомукорози тварин зустрічаються частіше, ніж у людини. Так, найбільш поширеним є викидень мікотичної природи у крупної рогатої худоби.

R. pusillus – термофільний гриб, максимальна температура культивування 55 °С, продукує токсини. При культивуванні на середовищі Сабуро формує поширені колонії зі щільно-бавовнистою структурою поверхні, до 2 мм висотою, білого, коричневого або сірого кольору.

Мікроморфологія: спорангієносії формуються на гіфах повітряного міцелію, галузисті, з тонкостінними ризоїдами. Галуження закінчуються термінально розташованими спорангіями. Спорангії кулясті, 50–60 мкм, іноді до 100 мкм у діаметрі. Спори кулясті, 3–4 мкм (рис. 21.53).

При лікуванні найчастіше застосовують амфотерин В та препарати йоду.

21.5.2.5. Під *Basidiobolus*

Відомий 1 вид, що належать до роду *Basidiobolus* – *Basidiobolus ranarum*. Він має патогенні для людини властивості. Цей вид є паразитом комах і може міститись у фекаліях тварин, що живляться комахами. Природним резервуаром *Basidiobolus ranarum* є рослинний детрит, фекалії жаб, плазунів та кажанів. Ендемічний для тропічних країн, у людини даний вид може викликати підшкірний зигомікоз, переважно на тулубі і кінцівках, і найчастіше зустрічається у дітей в тропічних країнах. Для інфекції, викликаній даним видом, властива еозинофільна інфільтрація навколо гіфів у тканинах (феномен Splendore – Hoeppli), але ця ознака характерна не тільки для *B. ranarum*.

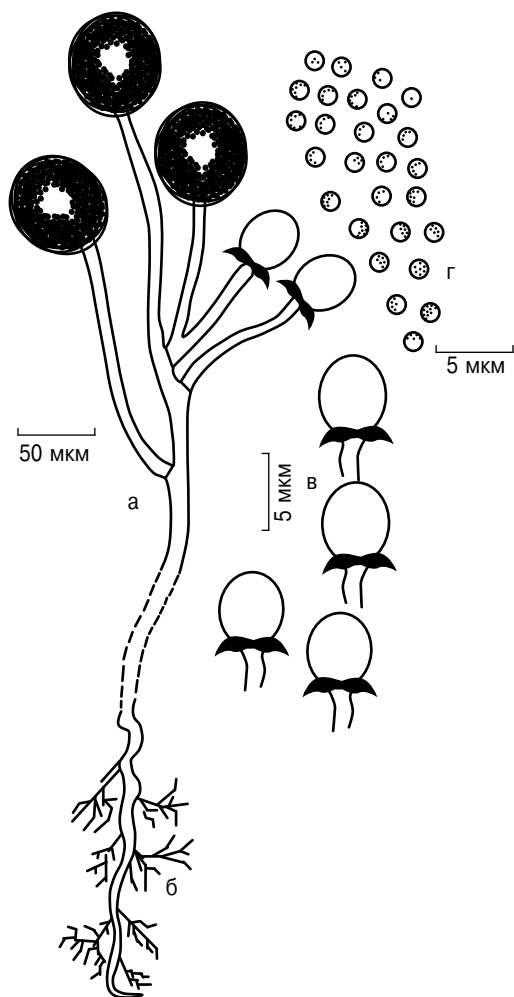


Рис. 21.53. Мікроморфологія *Rhizomucor pusillus*:

a – спорангієносій зі спорангіями; *б* – ризоїди; *в* – колумела; *г* – спорангіоспори

На середовищі Сабуро колонії гриба добре ростуть при 25–37 °С. Колір колоній варіює від темно-жовтого до сірого та воскового. Поверхня поступово стає радіально-складчастою і вкрита дуже короткими повітряними гіфами. Реверс колоній білий. Ідентифікацію гриба легко виконувати за наявністю вивільнених спорангієм, що прилипають до кришки чашки Петрі або на стінки пробірки.

Мікроморфологія: широкі (8–20 мкм) гіфи, на початку культивування септовані ріденько, однак до часу споруляції кількість септ значно збільшується. Зигоспори (20–50 мкм) товстостінні, закруглені, інтеркалярні, із залишками кон'югаційної перетинки з одного боку. Кулясті спорангіоли з

силою викидаються зі спорангієносців, здутих біля верхівки. Одночасно утворюються подовжені спорангіоли із кнопкоподібними липкими кінцями. Такі спорангіоли легко відділяються від спорангієносця і можуть перетворюватись на спорангії з кількома спорангіоспорами (рис. 21.54).

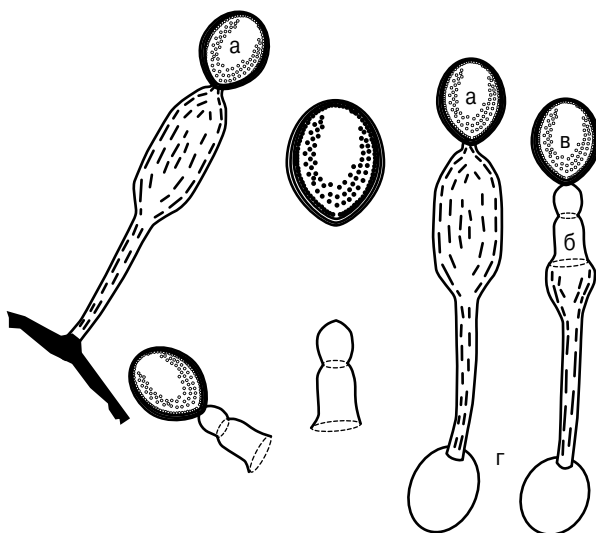


Рис. 21.54. Мікроморфологія *Basidiobolus ranarum*.

a – зигоспори; *б* – подовжені спорангіоли; *в* – сферичні спорангіоли; *г* – спорангієносій.

Лікування виконують амфотерицином В або іншими антимікотичними препаратами згідно з картою чутливості виділеного штаму.

21.5.2.6. Під *Conidiobolus*

Із трьох відомих видів роду *Conidiobolus* найбільш патогенними для людини є *Conidiobolus coronatus* (Costantin) Batko; 1964. Гриб зустрічається у ґрунті, на рослинних рештках, у комах. Ендемічний для тропічних країн. У людини найчастіше викликає гранулематозне ураження слизової оболонки носа, що може розповсюджуватись у підшкірній клітковині щелепно-лицевої локалізації. У імунокомпрометованих осіб викликає інвазивні захворювання, що часто мають летальне закінчення. Ураження верхньої щелепи описано також у коней та овець.

Колонії гриба характеризуються швидким ростом при 25–37 °С на середовищі Сабуро. Колір поверхні колоній білий, темно-жовтий, із часом – жов-

то-коричневий; реверс білий. Поверхня на початку культивування гладенька, але по мірі розвитку повітряного міцелію стає порохнистою. Внутрішня поверхня пробірки або чашки Петрі вкривається спорами, що з силою викидаються зі спорангієносців.

Мікроморфологія: гіфи широкі, не забарвлені, септи ріденькі, спорангієносці (18–22 * 60–90 мкм) не галузисті, несуть закруглені, багатоядерні одноклітинні спорангіоли (11–37 * 12–42 мкм). Спорангіоли з силою викидаються у повітря, зберігаючи сосочок на тому місці, де вони були прикріплені (рис. 21.55).

При лікуванні частіше використовують амфотерицин В.

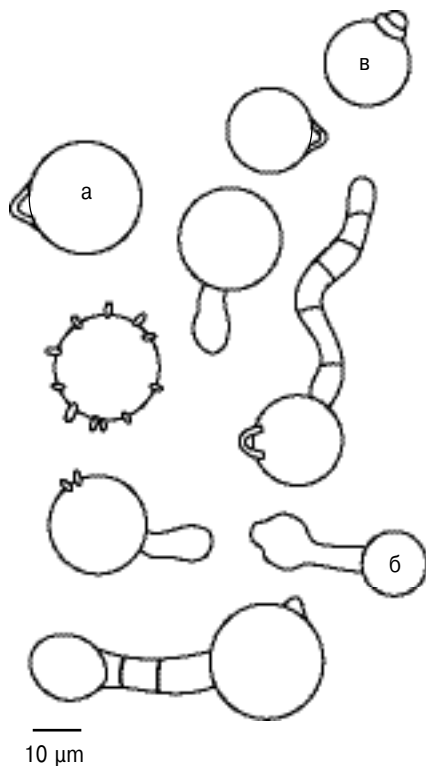


Рис. 21.55. Мікроморфологія *Conidiobolus* spp.

a – сосочок; *б* – первинна спорангіола; *в* – окремі спорангіоли

21.5.3. АСПЕРГІЛЬОЗ

Аспергільоз – захворювання, що викликається різними видами міцеліальних грибів – мікроміцетів роду *Aspergillus*. Практикуючим лікарям гриби роду *Aspergillus* були відомі з середини XIX сторіччя.

Уже тоді відзначався космополітизм даних грибів і різноманіття захворювань, спричинених аспергілами. Відомо понад 150 видів аспергіїв, серед яких найбільш розповсюдженими збудниками мікотичних захворювань людини є: *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*, *A. nidulans*. Аспергіли можуть викликати різні захворювання – від оніхомікозів до інвазивного аспергільозу різних органів і систем організму людини (табл. 21.4).

Аспергіли зустрічаються повсюдно, частіше на харчових продуктах, будь-яких органічних субстратах, у воді та повітрі.

Шляхи інфікування – аерогенний, травматична імплантація, нозокоміальна інфекція. Клінічна симптоматика характеризується значною варіабельністю. Захворювання виникає як у імунокомпрометованих осіб, так і у людей з нормальною функцією імунної системи і потребує ретельної діагностики.

Аспергіли можуть викликати розвиток запального процесу, бути причинним фактором мікотоксикозу (див. розділ 21.6) та мікоалергозу.

Патологічний матеріал, частіше мокротиння та біоптат, висіваються згідно з методикою виділення мікроміцетів.

21.5.3.1 *A. fumigatus*

Цей вид є типовим представником аспергіїв. У людини гостра інфекція виникає внаслідок потрапляння значної кількості спор гриба в організм. Інфекція часто розвивається на тлі лейкемії, туберкульозу, при імуносупресії.

Як професійне захворювання зустрічається у людей, що займаються заготівлею сіна, перукарів, сортувальників харчових продуктів, архівних працівників. *A. fumigatus* є частою причиною аспергільозу бронхів, легенів, трахеїтів, ларингітів, пазух носа, інвазивного аспергільозу (90 % випадків). Інфікування зазвичай відбувається інгаляторним шляхом. При інвазивному аспергільозі за відсутності лікування летальність сягає 100 %, за наявності лікування – 50 %. При гематогенній дисемінації гриба можуть уражуватись будь-які органи, частіше – головний мозок (7–20 %), органи зору, нирки.

Аспергільоз легенів може перебігати у формі гострої гнійної пневмонії або в грануломатозній формі з вираженим фіброзом. *A. fumigatus* може бути причиною розвитку міцетоми, продукує токсини і призводить до алергізації організму.

На щільних середовищах колонії *A. fumigatus* бархатисті, клаптикові, від блакитних до зелено-

Таблиця 21.4. Аспергіли та аспергільози

Види роду <i>Aspergillus</i> , що описані як збудники захворювань	Захворювання	Токсини
<i>A. fumigatus</i> <i>A. flavus</i> <i>A. niger</i> <i>A. terreus</i> <i>A. nidulans</i> <i>A. candidus</i> <i>A. glaucus</i> <i>A. restrictus</i> <i>A. sudowii</i> <i>A. ustus</i> <i>A. versicolor</i> <i>A. ochraceus</i>	Інвазивний аспергільоз (хронічний та гострий) Обструктивний аспергільоз бронхів Аспергілома легенів Аспергільоз легенів хронічний і гострий Виразковий трахеобронхіт Аспергілома додаткових пазух носа (міцетом) Аспергільозний алергоз	- афлатоксини - стеригматоцистин - охратоксин А - циклопіазонова кислота

болотяних, реверс незабарвлений або жовтий (рис. 21.56).



Рис. 21.56. Колонія *A. fumigatus*

Мікроморфологія: конідієносці зеленувато-блакитні, довжиною 300–500 мкм і 2–8 мкм шириною, кінцеве здуття (везикул) зворотно-колбоподібної форми, діаметром 20–30 мкм зі стеригмами в основному на верхівці, конідії зібрані у ланцюжки (рис. 21.57).

21.5.3.2. *A. flavus*

10 % інвазивних аспергільозів зумовлені даним видом гриба. Він причетний до розвитку міцетом різних органів, отитів, уражує нижні відділи респіраторного тракту, ЦНС, викликає ендокардит, висівається у хворих на діабет. *A. flavus* розповсюджений повсюдно, частіше його виявляють у зерні, борошні, на арахісі. *A. flavus* утворює афлатоксини, що ушкоджують гепатоцити і при тривалому потраплянні з їжею є причиною первинного раку печінки. Описані масові отруєння людей у Африці, Південно-Східній Азії, Ірані та інших країнах з низьким рівнем життя.

На агарі Сабуро культивується при 25–37 °С із формуванням жовтувато-зелених клаптикових колоній із жовтуватим реверсом (рис. 21.58).

Мікроморфологія: везикул жовтого кольору, стеригми однорядові (з віком – дворядні) з колонками радіальних ланцюжків. Конідії грушоподібні або закруглені, 3–6 мкм в діаметрі (рис. 21.59).

21.5.3.3. *A. niger*

2–6 % інвазивних аспергільозів викликані даним видом гриба; доведена його роль у розвитку отитів, мікозу приносних пазух, ларингітів, аспергілом різних органів, ендокоритів, ендокоритів, пневмоній, підшкірних уражень та оніхомікозів. Даний вид широко розповсюджений, найчастіше зустрічається у харчових продуктах, ґрунті і на рослинах, продукує токсини.

Колонії *A. niger* ростуть швидко при 37 °С, спочатку білі, потім жовтіють і на 2–3 добу формують

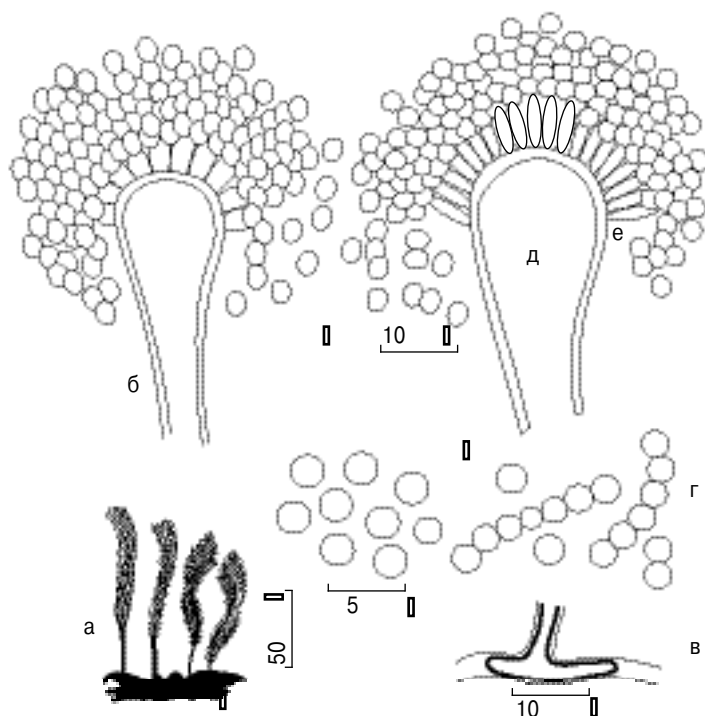


Рис. 21.57. Мікроморфологія *A. fumigatus*:

a – конідіальні головки; *б* – конідієносії; *в* – опірні клітини; *г* – конідії; *д* – везикула; *е* – стеригми



Рис. 21.58. Колонія *A. flavus*

повітряний міцелій чорного кольору. Реверс колоній світло-жовтий (рис. 21.60).

При мікроскопії: дворядні конідіальні головки, спори закруглені у ланцюжках, 4–5 мкм у діаметрі (рис. 21.61).

21.5.3.4 *A. terreus*

Викликає алергічний або інвазивний бронхо-легеневий аспергільоз, ураження шкіри, оніхомікози та дисеміновані мікози. Широко розповсюджений у тропічному та субтропічному кліматі, часто зустрічається в зерні, закладеному на зберігання.

Колонії культивуються при 25–37 °С, характер росту від повільного до швидкого, колір поверхні від бежевого до світло- або темно-жовтого, за фактурою поверхні дещо зернисті, утворюють жовтий розчинний пігмент, від якого реверс може бути жовтим (рис. 21.62).

Мікроморфологія: дворядні конідіальні головки, спори дрібні (2–2,5 мкм), закруглені. На гіфах можуть утворюватись прозорі закруглені алеуроконідії (2–6 мкм).

21.5.3.5 *A. nidulans*

У поодиноких випадках може бути чинником інвазивного аспергільозу, ендoftальміту, міцетоми, синуситу, пневмонії, остеомієліту, ураження шкіри, виділяється у хворих з порушеннями імунітету.

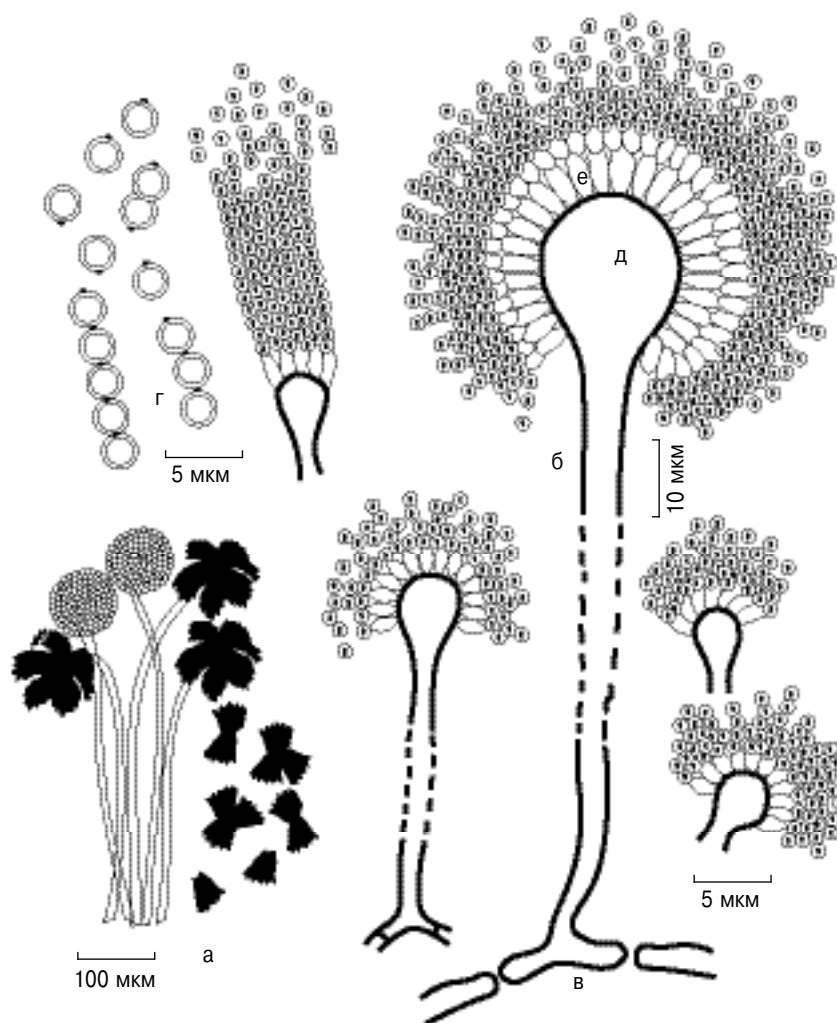


Рис. 21.59. Мікроморфологія *A. flavus*.

a – конідіальні головки; *б* – конідієносії; *в* – опірні клітини; *г* – конідії; *д* – везикула; *е* – стеригми

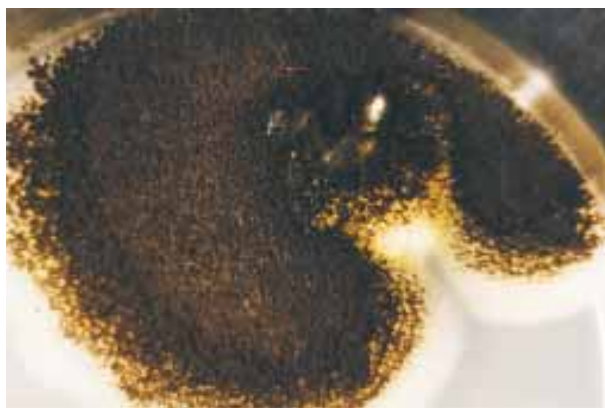


Рис. 21.60. Колонія *A. niger*

Широко розповсюджений вид. Зустрічається переважно у ґрунті.

Колонії культивуються при 25–32 °С, однак ріст не зупиняється і при 7 °С, темно-зелені з ділянками від жовтого до оранжевого кольору, реверс багрянний (рис. 21.63).

Мікроморфологія: дворядні конідіальні головки, спори кулясті, шорсткуваті (3–4 мкм). Клейстотеції сферичні (100–250 мкм), коричневі, оточені масою великих склоподібних клітин. Аскоспори червоно-коричневі 4–5 мкм з двома повздовжніми складками.

При лікуванні аспергільозу враховується ступінь і вогнище ураження, частіше застосовується амфотерицин В, ітраконазол та інші антимікотики згідно зі встановленою в лабораторії картою чутливості кожного виділеного штаму.

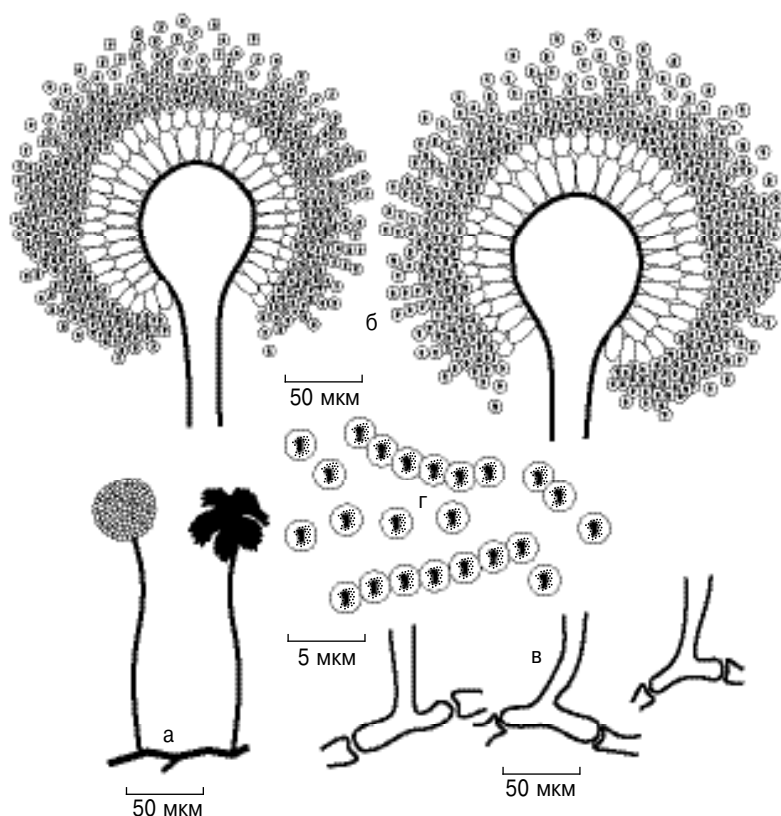


Рис. 21.61. Мікроморфологія *A. niger*: а – конідіальні головки; б – верхівкова частина конідієносія; в – опірні клітини; г – конідії



Рис. 21.62. Колонія *A. terreus*



Рис. 21.63. Колонія *A. nidulans*

21.5.4. ПЕНІЦИЛЬОЗ

Відомо близько 200 видів грибів роду *Penicillium*. Представники даного роду розповсюджені повсюдно, це найпоширеніший у природі рід грибів.

Пеніцили є контамінантами харчових продуктів і одночасно успішно використовуються у харчовій промисловості (виробництво сирів). Пеніцили також використовуються у фармацевтичній промисловості як продуценти антибіотиків і ферментів.

Збудниками пеніцильозу у людини визнано 15 видів грибів цього роду, з них найтиповіші *P. chrysogenum*, *P. glaucum*, *P. mycetomagenum*.

Пеніцили можуть бути чинниками системних мікозів, пневмоній, ендокардитів, кератитів, ендoftальмітів, дисемінованих інфекцій. Вони уражують бронхи, легені, сечостатеву систему, шкіру, нігті, слизові оболонки порожнини рота і носа, вушну порожнину, кістково-суглобний апарат (табл. 21.5).

При лікуванні пеніцильозів необхідно враховувати результати лабораторних досліджень на чутливість кожного виділеного штаму гриба.

21.5.4.1. *P. chrysogenum*

При культивуванні на середовищі Сабуро (інкубація при 26 °C) колонії характеризуються швидким повзучим ростом, на 10 добу становлять 4–5 см у діаметрі. Мають оксамитову або низькоповстяну поверхню, вегетативний міцелій жовто-кремовий, конідіальна зона жовто-зелена, синьо-сіро-зелена, ексудат рясний у вигляді лимонно-жовтих крапель. Реверс яскраво-жовтий (рис. 21.64).

Мікроморфологія: стеригми 4–6 мкм у колотівці, конідії еліптичні або кулясті 3–4 * 2,8–3,5 мкм (рис. 21.65).



Рис. 21.64. Колонія *P. chrysogenum*

Продукує цитринін, пеніцилову кислоту, охра-токсин. Виділяється від хворих на ендокардит, ендoftальміт, кератит, при системних мікозах, ураженнях шкіри та оніхомікозах, пневмоніях у імунокомпрометованих хворих.

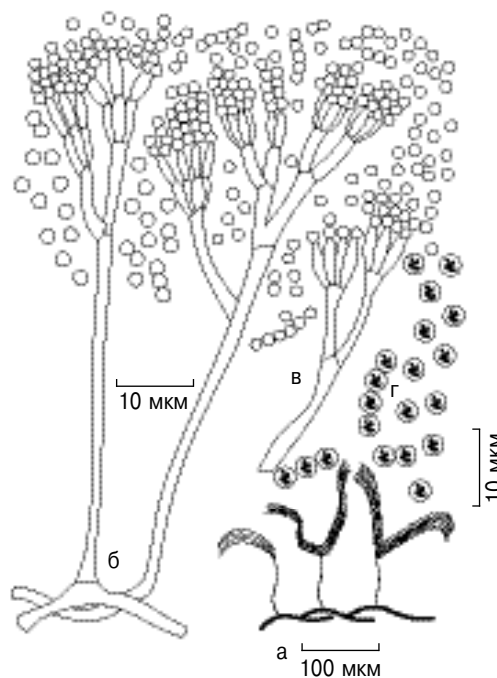


Рис. 21.65. Мікроморфологія *Penicillium chrysogenum*.

a – загальний вид китиць; *б* – конідієносці; *в* – гілкування конідієносців; *г* – конідії

21.5.4.2 *P. glaucum*

Культивується на середовищі Сабуро при 25 °C, колонії характеризуються швидким ростом, радіально-викреслена поверхня блакитного або зеленого кольору з біло-сірим реверсом.

Мікроморфологія: конідієносці поодинокі, стеригми одно- та багатокотівчасті, конідії кулясті або еліпсоподібні, розміром 3–4 * 2,5–3 мкм. Виділяється від хворих з ураженнями шкіри (міжпальцевий мікоз), оніхомікозами та пароніхіями, мікогенними екземами.

21.5.4.3. Інші види пеніцилів

P. mycetomagenum (Mantelli et Hegri) – культивується при 25 °C, на середовищі Сабуро формує світлі колонії, що з віком набувають зеленого забарвлення.

Мікроморфологія: ширина міцелію 2,2 мкм, стеригми одно-трьохмугчасті, конідії закруглені 2,2 мкм у діаметрі.

У людей викликає міцетоми в основному на стопах, уперше був виділений у 1915 році з міцетоми,

Таблиця 21.5. Пеніцили та пеніцильози

Види пеніцилів	Відомі як збудники:				
	Системних мікозів	Різних захворювань (у тому числі мікозів шкіри та її додатків)	Опортуністичних ін-фекцій	Алергічних станів	Відомі як продуценти метаболітів, у тому числі токсинів
<i>P. brevi-compactum</i>			+		Лікофенолова кислота, бревіанемід А
<i>P. canescens</i>		+		+	Пеніцилова кислота, цитринін, гризеофульвін 1–2, патулін, пенітреми А–Д
<i>P. chermisinum</i>	+			+	
<i>P. chrysogenum</i>		+		+	Цитринін, пеніцилова кислота, охратоксин, глюконова кислота, манітол
<i>P. citreoviride</i>	+	+	н-	+	Цитреовіридин, цитринін
<i>P. citrinum</i>	+			+	Цитринін, циклотіазолова кислота, пеніцилова кислота
<i>P. claviforme</i>	+				Патулін, цитринін, клавіформін
<i>P. corylophyllum</i>	+				Гліотоксин, ергоалкалоїди
<i>P. cyclopium</i>		+		+	Пеніцилова кислота, ругулозин, патулін, охратоксин, циклотіазолова кислота, пенітрем-А
<i>P. decumbens</i>	+	+	+	+	Гризеофульвін
<i>P. diversum</i>	+				
<i>P. expansum</i>		+		+	Цитринін, пеніцилова кислота, патулін, каролова кислота
<i>P. fellutanum</i>		+		+	Каролова кислота, цитринін, гліотоксин
<i>P. frequentans</i>		+		+	Охратоксин, цитринін, фріквентин, афлатоксин
<i>P. furiculosum</i>		+		+	Фуніколозин, коева кислота, оксалатова кислота
<i>P. implicatum</i>	+	+	+	+	Цитринін
<i>P. janthinellum</i>	+	+	+	+	Пеніцилова кислота, фумітреморгени А, В, С; пенітреми А, В, С, Е; джантітреми, верукулоген, TR-2; янітреми А, В, С
<i>P. lanosum</i>	+				Цитринін
<i>P. lividum</i>	+				Цитринін
<i>P. meleagrinum</i>	+				Пеніцилова кислота
<i>P. multicolor</i>	+	+	+	+	
<i>P. notatum</i>	+				Патулін, цитринін, афлатоксини, нотатин, ксантоцилін
<i>P. oxalicum</i>	+				Секалонова кислота, оксалатова кислота, ергохром
<i>P. palitans</i>	+				Пенітреми, охратоксин, цитринін, паспаліни, афлатоксин

Продовження табл. 21.5.

<i>P. raxilli</i>	+				Паксилін, TR-2 токсин, верукологен, треморогенні токсини
<i>P. puberulum</i>				+	Пенітреми, пеніцилова кислота, афлатоксин, пуберулумтоксин
<i>P. purpurogenum</i>				+	Патулін, рубратоксини А, В, стеригматоцистин, глауконова кислота
<i>P. roseo-purpureum</i>	+				Токсигенні властивості (пігмент)
<i>P. tardum</i>	+				Ругулозин
<i>P. urticae</i>	+				Патулін
<i>P. variabile</i>	+				Ругулозин, охратоксин, патулін, афлатоксин
<i>P. waksmanii</i>	+				Токсигенні по відношенню до теплокровних тварин

локалізованої на нозі чоловіка. Даний вид гриба уражує також голубів.

P. notatum (Westl.) – ендемічний для країн Південно-Східної Азії, знаходиться переважно у ґрунті. Уражує людину, бамбукових щурів, мишей, домашніх тварин. У людини описані випадки підшкірних уражень із залученням регіонарних лімфовузлів. При ВІЛ-інфекції формуються генералізовані форми захворювань. У гризунів викликає генералізовані ураження ретикулоендотеліальної системи та печінки.

При культивуванні на середовищі Сабуро (інкубація при 25 °С) колонії характеризуються швидким ростом, мають синьо-зелений колір, радіальну складчастість поверхні, реверс жовтий або золотисто-коричневий. Продукує ексудат яскраво-жовтого або бурштинного кольору.

Мікроморфологія: стеригми у пучках, конідії кулясті 3–3,5 мкм у діаметрі.

P. notatum продукує ряд мікотоксинів – афлатоксини, патулін, цитринін, нотатин. Є чинником мікотоксикозів, виділяється з нігтьових пластинок при оніхомікозах.

До числа пеніцилів відносять також диморфний гриб *P. marneffei* (Segretin, Carponi, Sureau ex Ramires, 1982), що формує міцеліальні і дріжджові колонії при різних умовах культивування. При 25 °С на середовищі Сабуро розвивається міцеліальна форма, характерна для пеніцилів. Молода колонія – пухнаста, рожева, світло-коричнева у центрі з зеленуватою периферією. Повітряний міцелій короткий, колонія викреслена борозенками, що починаються в центрі. Реверс червоно-рожевий, пігмент дифундує в агар.

Мікроморфологія: конідієносці у вигляді китиць з метулами, стеригмами та ланцюжками закруглених конідій.

При культивуванні на середовищі Сабуро (інкубування при 37 °С) дає м'які, схожі на дріжджові, колонії, борозенчасті, світло-коричневі, при старінні кришкуваті. При мікроскопії спостерігаються закруглені та овальні дріжджові клітини розміром 3 мкм у діаметрі, іноді зустрічаються гіфальні елементи, які формують артроспори.

При лікуванні використовують ністатин (місцево і *per os*), амфотерицин В, дифлюкан, споранокс.

21.5.5. ФУЗАРІОЗ

Усього відомо близько 100 видів фузарієвих грибів. Типовими збудниками захворювань є: *Fusarium moniliforme*, *F. solani*, *F. oxysporum*, *F. chlamydosporum*, *F. sporotrichioides*.

Гриби роду *Fusarium* поширені повсюдно, часто зустрічаються у ґрунті, на рослинах і є в першу чергу збудниками захворювань рослин. Характерною для фузаріїв є властивість до утворення спордохіїв (подушкоподібне плетиво гіфів, вкрите конідієносцями), що може застосовуватись для ідентифікації даного роду гриба.

Фузарії є активними продуцентами мікотоксинів (див. розділ 21.6), внаслідок чого є поширеними чинниками мікотоксикозів у людей і тварин. У той же час фузарії продукують антибіотикоподібні речовини, що антагоністично впливають на бактерії.

У людини фузарієві гриби уражують легені, внутрішні органи, шкіру, підшкірну клітковину, нігті, рогівку ока, пазухи носа, опікові рани. Гриби роду *Fusarium* можуть викликати фунгемії, дисеміновані процеси та є другими за частотою після аспергільв збудниками інвазивних міцеліальних мікозів. Основний шлях зараження – інгаляторний. Інфікування також можливе при ушкодженні шкірних покривів, рогівки, ятрогенним шляхом (через катетери). Основним фактором ризику розвитку локального фузаріозу є травма. Системний мікоз розвивається при тривалому застосуванні імунодепресантів, при агранулоцитозі, у реципієнтів різних органів та кровотворних клітин. Фузарієві гриби ангіоінвазивні, вони можуть уражувати артерії з подальшим розвитком тромбозів, інфарктів. Локальне ураження шкіри і підшкірної клітковини (60 % фузаріозів) характеризується розвитком болючих гіперемованих ущільнень, які трансформуються у некротичні виразки з дном, вкритим чорним струпом, та можливим подальшим розвитком гангрені. Кератомікози частіше виникають внаслідок травми, нераціональної антибіотикотерапії, тривалих курсів глюкокортикостероїдів, при неправильному використанні контактних лінз. Захворювання призводить до порушення зору, світлобоязні, за відсутності своєчасного лікування – до перфорації рогівки і втрати ока. Системний фузаріоз розвивається переважно у хворих із тривалою нейтропенією, імуносупресією. Первинні клінічні ознаки при ураженні фузарієвими грибами схожі до пневмонії або синуситу, при прогресуванні розвивається гематогенна дисемінація з ураженням шкіри, внутрішніх органів, кісток та головного мозку. При лікуванні найчастіше призначають амфотерицин В.

21.5.5.1. *F. chlamidosporum*

Широко розповсюджений, зустрічається на рослинах і в ґрунті, частіше у тропічній і субтропічній кліматичних зонах. Культивується на середовищі Сабуро при 25 °С, колонії характеризуються швидким ростом, пластівцеві, бавовнисті, спочатку білі, потім рожеві, червоні, пізніше набувають коричневого кольору в результаті накопичення хламідоспор. Реверс колоній червоний або жовто-коричневий. Іноді зустрічаються спородохії.

Мікроморфологія: гіфи септовані, безбарвні, конідиєносці з мікроконідіями, прості або розгалужені монофіаліди та поліфіаліди. Множинні веретеноподібні мікроконідії 6–26 * 2–4 мкм, макроконідії

зустрічаються рідко, серповидні з 3–5 перетинками з базальною клітиною-ніжкою у формі стопи. У зрілих культурах присутні численні коричневі хламідоспори у парах, ланцюжках або скупченнях (звідси видовий епітет *chlamidosporum*). Продукує токсини зеараленони (див. розділ 21.6).

21.5.5.2. Вид *F. moniliforme*

Часто зустрічається на цукровій тростині, кукурудзі, бананах і спаржі. Викликає гниття пагонів та стебла. Продукує моніліформін, фузарієву кислоту та ін. Даний вид є чинником ендoftальмітів, кератитів, артритів, міцетом, оніхомікозів, дисемінованих процесів, виділяється у посттрансплантаційних хворих.

Колонії при культивуванні на середовищі Сабуро при температурі 25 °С пластівцеві, бавовнисті, з білим повітряним міцелієм, що часто має легкий багряний відтінок. Реверс колоній – від безбарвного до темно-багряного. Спородохії, якщо вони наявні, не злиті, від жовто-коричневих до оранжевих, можуть також утворюватися склероції темно-синього кольору.

Мікроморфологія: гіфи септовані, безбарвні, макроконідії зустрічаються рідко, від злегка серповидно-вигнутих до майже прямих із 3–5 септами, розміром 31–58 * 2,7–3,6 мкм, мікроконідії численні, іноді з однією септою, від яйцеподібних до булавоподібних 7–10 * 2,5–3,2 мкм, хламідоспори відсутні (рис. 21.66).

21.5.5.3. *F. oxysporum*

Поширений вид, зустрічається на рослинах, у ґрунті, є збудником захворювань рослин. Продукує фузаріон-Х, Т-2-токсин, неосоланіол, зеараленон (див. розділ 21.6). Виділяється від хворих з міокардитом, перитонітом, виразковою хворобою, оніхомікозом, у посттрансплантаційних хворих, викликає фунгемії.

Колонії при культивуванні на середовищі Сабуро при температурі 25 °С характеризуються швидким ростом, пластівцеві, бавовнисті, з білим повітряним міцелієм, часто мають легкий багряний відтінок. Реверс від безбарвного до темно-багряного кольору. Відокремлені спородохії забарвлені у жовто-рудувато-коричневий колір (рис. 21.67).

Мікроморфологія: гіфи септовані, незабарвлені, численні макроконідії 23–54 * 3–4,5 мкм, злегка серповидні з базальною клітиною-ніжкою, що має

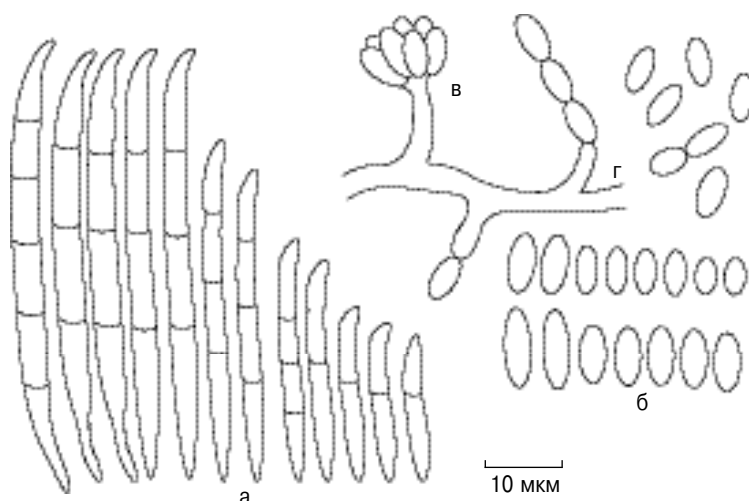


Рис. 21.66. Мікроморфологія *Fusarium moniliforme*.

а – макроконідії; *б* – мікроконідії; *в* – утворення конідій на гіфах; *г* – конідії



Рис. 21.67. Колонія *Fusarium oxysporum*

3–5 септ, мікроконідії численні $5\text{--}12 \times 2,3\text{--}3,5$, у більшості не септовані, еліптичні. Хламідоспори утворюються поодинокі або парами, у деяких штамів множинні (рис. 21.68).

21.5.5.4. *F. solani*

Широко розповсюджені, зустрічаються на рослинах і в ґрунті, частіше у тропічному та субтропічному кліматі. Патогенний гриб для багатьох видів рослин. Виділяється від хворих із пневмонією, ендокардитом, після трансплантації легенів, при

лейкемії, нейтропенії, кератиті у хворих на діабет, септичному артриті, міцетомі, абсцесах, викликає дисеміновану інфекцію. Продукує ряд токсинів: діацетоксикірпенол, НТ-2-токсини, неосоланіол, зеараленон (див. розділ 21.6).

При культивуванні на середовищі Сабуро при 25°C колонії характеризуються швидким ростом, пластівцеві, бавовнисті, білі, кремові, рожево-лілові, іноді синьо-чорні з кремовим реверсом. Спородохії зазвичай кремові, але можуть бути і синьо-зеленими, часто утворюються на поверхні культур і, коли зливаються, можуть надавати колоніям слизуватий вигляд.

Мікроморфологія: гіфи септовані, безбарвні, макроконідії дещо зігнуті, товсті, мають 3–5 септ, що сягають у довжину до 65 мкм, мікроконідії $8\text{--}16 \times 2\text{--}5$ мкм, можуть мати до 3 септ. Хламідоспори можуть бути численними (рис. 21.69).

21.5.5.5. *F. sporotrichioides*

Широко розповсюджений, зустрічається на рослинах, у ґрунті, у місцевості з прохолодним кліматом.

Здатний до підвищеного токсиноутворення (Т-2, НТ-2 токсини) при культивуванні в умовах $5\text{--}8^\circ\text{C}$. При вживанні у їжу зерна злакових культур, уражених цим грибом, розвивається аліментарно-токсична алейкія. *F. sporotrichioides* описаний як збудник токсичного гранулоцитозу, викликаного тривалим вживанням у їжу зараженої крупи.

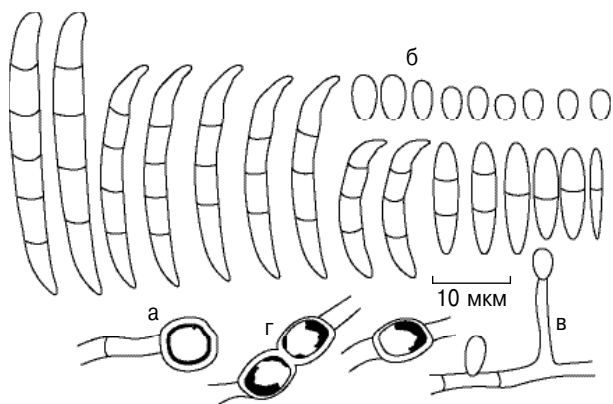


Рис. 21.68. Мікроморфологія *Fusarium oxysporum*.

a – макроконідії; *б* – мікроконідії; *в* – утворення конідій на гіфах; *г* – хламідоспори.

Колонії при культивуванні на середовищі Сабуро при 25 °С характеризуються швидким ростом, пластівцеві, бавовнисті, з рясним білим повітряним міцелієм, реверс червоний. При старінні культури утворюються оранжеві спородохії.

Мікроморфологія: гіфи септовані, незабарвлені, макроконідії численні, серповидні з 3–5 септами, мікроконідії численні від овальних до грушоподібних або веретеноподібних, іноді з одною септою, часто із сосочком (маленьким закругленим виростом) біля основи. Хламідоспори численні.

21.5.6. ПНЕВМОЦИСТОЗ

Збудником пневмоцистозу є гриб *Pneumocystis jiroveci* (стара назва *Pneumocystis carinii*), який тривалий час відносили до найпростіших, і лише у 1988 р. цей збудник було віднесено до царства грибів (Dictionary of the fungi, 2008), класу аскоміцетів. Гриб поширений повсюдно і входить до складу нормальної мікробіоти людини. На рис. 21.70 представлено цикл розвитку пневмоцист.

Пневмоцистоз зазвичай виникає у імуносупресивних хворих, частіше при ВІЛ /СНІДі, зловживанні психоактивними речовинами, застосуванні імунодепресантів, у дітей молодшого віку. Інфікування відбувається інгаляторним шляхом. Основний клінічний варіант пневмоцистозу – пневмонія, що характеризується лихоманкою, вираженою прогресуючою дихальною недостатністю, сухим непродуктивним кашлем. Екстрапульмональні ураження

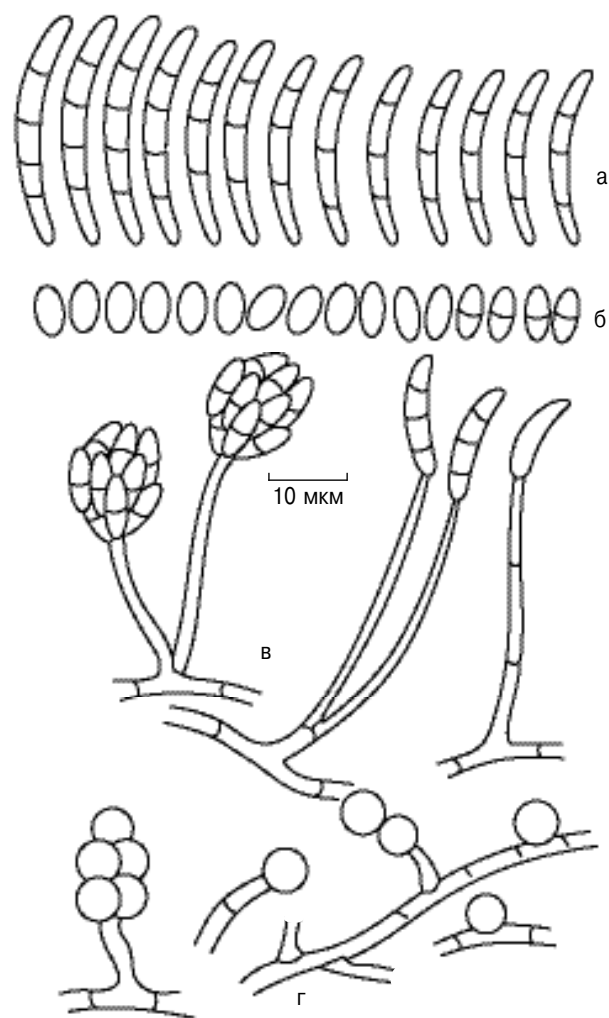


Рис. 21.69. Мікроморфологія *Fusarium solani*:

a – макроконідії; *б* – мікроконідії; *в* – утворення конідій на гіфах; *г* – хламідоспори

зустрічаються відносно рідко. Результати мікроскопії мокротиння можуть бути хибнонегативними, тому у хворих з високою імовірністю пневмоцистозної пневмонії необхідно проводити повторні дослідження забарвлених мазків і виконувати посіви.

На відміну від інших мікроміцетів, *P. jiroveci* не культивується на звичайних поживних середовищах, а росте лише в культурі легеневої тканини курячих ембріонів і в культурі фібробластів ембріональної легеневої тканини людини. Доступними для дослідження є лише ті форми збудника, що реєструються безпосередньо у патологічному матеріалі (мокротиння, гістологічні зрізи). Морфологічно

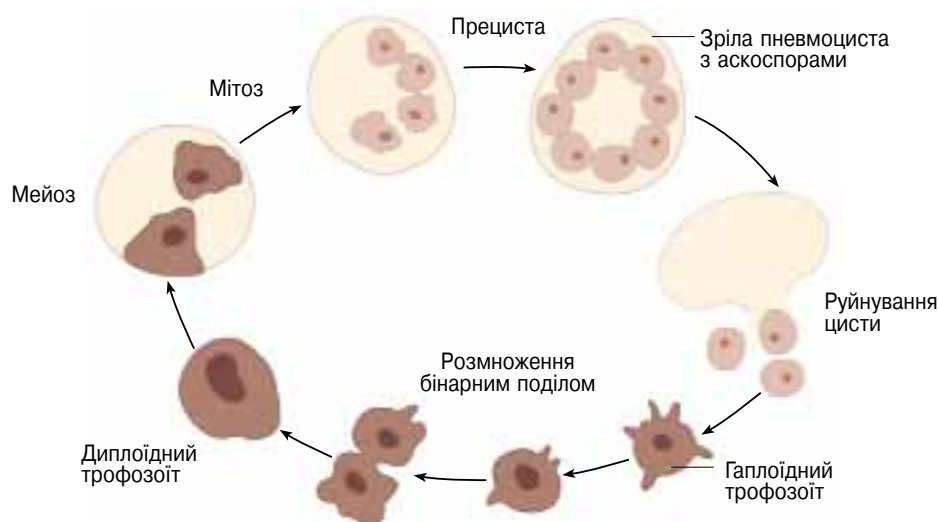


Рис. 21.70. Життєвий цикл *Pneumocystis jirovecii*.

зрілі пневмоцисти представляють собою закруглені клітини до 10 мкм у діаметрі з багатошаровою гетерополісахаридною клітинною стінкою (рис. 21.71).

Фарбування метиленовою синькою

У зрілих пневмоцистах спостерігаються внутрішньоклітинні аскоспори, оточені великою кількістю молодих незрілих форм (трофозоїтів), що мають лабільні контури, а також проміжні форми – прецисти з тоншою, ніж у цист, стінкою. Материнські клітини набувають чашоподібної або форми півмісяця і поступово дегенерують.

При лікуванні призначають каспофунгін та ко-тримоксазол.

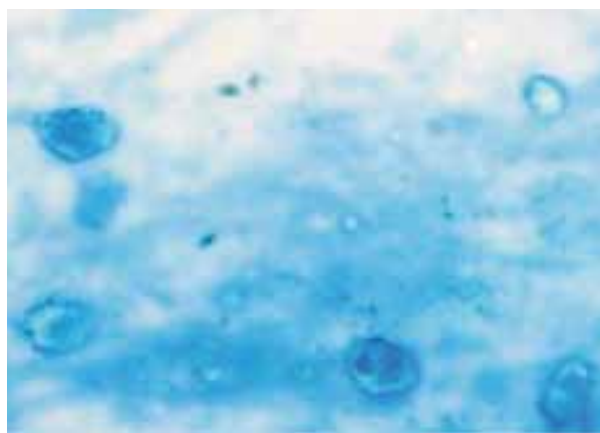


Рис. 21.71. Пневмоцисти в харкотинні хворого.

21.6.

МІКОТОКСИКОЗИ. ГРИБИ-ПРОДУЦЕНТИ МІКОТОКСИНІВ

Дотепер зберігається протиріччя між постійним зростанням частоти мікозів і недостатнім рівнем знань відносно самих грибів. Забруднення довкілля, у тому числі харчових субстратів, токсиноутворюючими грибами (*mycotoxin contamination*) є про-

блемою світового рівня. Відомо понад 300 видів мікотоксинів; утім, реальна загроза для здоров'я людини обмежується суттєво меншою їх часткою. Основні види мікотоксинів та їх продуценти будуть розглянуті у даному розділі.

Мікотоксини потрапляють до організму людини як із рослинної сировини (зерно злакових, бобових, насіння, овочі, фрукти), так і з продуктами харчування тваринного походження (м'ясо, молоко, сири). Тривале накопичення мікотоксинів в організмі негативно відображається на здоров'ї людства, оскільки більшість мікотоксинів має канцерогенні, мутагенні й тератогенні властивості.

Із цього погляду, мікотоксикологія має бути незалежним науковим направленням. Джерела мікотоксикології простежуються з I тисячоліття, з описання захворювання під назвою "антонів вогонь", спричиненого алкалоїдами *Claviceps purpurea*.

Мікотоксини (грецьк. *mycos* – гриб; *toxikon* – отрута) є продуктами метаболізму мікроміцетів. Уперше цей термін було використано на початку 60-х років минулого сторіччя. Більшість із них належить до високотоксичних сполук, утворенню яких неможливо запобігти. У зв'язку з наявністю стійкої хімічної структури мікотоксини не руйнуються у процесі зберігання й переробки сировини як рослинного, так і тваринного походження, а також у процесі приготування їжі. Хоча природа і токсичність багатьох сполук, що пізніше були віднесені до мікотоксинів, а також захворювання як результат отруєння ними – мікотоксикози – були відкриті й описані задовго до введення цих термінів, поштовхом до вивчення токсинів стала "хвороба Х", що сталася на фермерських господарствах Англії у 1960 році, коли протягом тижня від початку перших симптомів захворювання загинуло 100 000 індиків. Гістологічне дослідження показало крововиливи й некрози у печінці. При ретельному дослідженні корму (арахісового борошна) було виділено кристалічну речовину, при введенні якої каченяткам відтворили "хворобу Х". Надалі було з'ясовано, що виявлену речовину продукують гриби роду *Aspergillus* (*A. flavus*, *A. parasiticus* та ін.), що уражують арахіс, кукурудзу, сою за умов помірного клімату. Речовина отримала назву "афлатоксин".

Мікотоксини є низькомолекулярними вторинними метаболітами мікроміцетів, тобто метаболітами, що не є безумовно необхідними для їх росту і розвитку. Відрізняються між собою за хімічною будовою, токсичністю та механізмом дії. Загальноприйнятою є класифікація мікотоксинів за їх молекулярною будовою.

Домінуючими продуцентами мікотоксинів є представники родів *Fusarium*, *Aspergillus*, *Penicillium*. Мікотоксини продукуються міцеліальними клітинами грибів після завершення фази активного росту і

можуть накопичуватись у конідіях, склероціях, а також у субстраті. Умовно гриби-продуценти токсинів поділяють на "польові" – фітопатогенні гриби, що уражують рослини і продукують токсини в процесі досягання і збору врожаю (частіше представники роду *Fusarium*), та гриби "зберігання" – сапротрофи, що розвиваються на субстраті в процесі його зберігання та переробки (частіше гриби родів *Aspergillus*, *Penicillium*, *Alternaria*, *Cladosporium*). Для токсиноутворення "польових" грибів визначальним фактором є кліматичні та погодні умови. Висока температура і посуха стимулюють ріст грибів *Fusarium verticilloides*, низька температура і висока вологість у період цвітіння і досягання злакових культур сприяє росту і токсиноутворенню *F. graminearum*. Ріст грибів "зберігання" залежить від хімічного складу субстрату, температури і вологості субстрату, довкілля та рівня кисню у повітрі. За даними експертів FAO (*Food Agriculture Organisation*) щорічно не менше 25 % усіх продовольчих ресурсів зазнає контамінації мікотоксинами. У зв'язку з цим гігієнічні нормативи мають не тільки санітарне значення, але й відіграють усе більшу роль у міжнародній торгівлі.

Мікотоксини – сполуки, що утворюються у ланцюгу послідовних ферментних реакцій з відносно невеликої кількості хімічно простих продуктів основного (первинного) метаболізму грибів, таких як ацетат, малонат, мевалонат і амінокислоти. Вони можуть виконувати численні функції, спрямовані на забезпечення виживання мікроміцетів, їх конкурентоспроможності у боротьбі за місце у певних екологічних нішах. Основний шлях потрапляння мікотоксинів в організм – аліментарний (з їжею). Для людей, що працюють із контамінованою сировиною, існує професійний ризик проникнення мікотоксинів контактним (через шкіру) шляхом. Гострі харчові отруєння мікотоксинами зустрічаються рідко. Значним є ризик, пов'язаний із хронічним потраплянням з їжею незначних кількостей мікотоксинів, більшість з яких мають імуносупресивні властивості, а деякі виявляють канцерогенні, мутагенні, тератогенні, нефро- та гепатотоксичні ефекти дії.

Афлатоксин та охратоксин А займають перше місце у рейтингу канцерогенного ризику і в десятки разів перевищують ризик, пов'язаний з антропогенними забруднювачами (діоксини, поліхлоровані біфеніли, пестициди). У табл. 21.6 наведено літературні дані щодо грибів-продуцентів мікотоксинів і узагальнено прояви уражень різних органів і систем людини, які вони обумовлюють.

Таблиця 21.6. Гриби-продуценти мікотоксинів, що викликають різні ураження у людини

Мікотоксини	Гриби-продуценти	Типові ураження
Охратоксини	<i>P. cyclopium</i> <i>A. terrus</i> <i>A. ochraeus</i> <i>A. carbonarium</i> <i>P. verrucosum</i>	Найтоксичнішим є охратоксин А, нефротоксична дія якого зумовлює некроз ниркових канальців, карциному нирок, переродження гепатоцитів та некроз лімфоїдної тканини. Мають тератогенну дію
Ісландіотоксини	<i>P. islandicum</i>	Викликають переродження печінки у формі централобулярних некрозів, жирового переродження, цирозів, утворення злоякісних пухлин (саркоми і карциноми). Мають мутагенні властивості
Віридікапто-пеніцилотоксини	Гриби роду <i>Penicillium</i> (<i>P. citreo-viride</i>)	Викликають хронічне ураження нирок шляхом дегенерації тубулярних клітин і заміщення їх сполучною тканиною. Клінічно відзначається підвищення споживання води та сечовиділення
Стеригматоцистин	<i>A. versicolor</i>	Дерматотоксичний, тератогенний, канцерогенний
Афлатоксини В1 В2 G1 G2 М1 М2	<i>A. flavus</i> , <i>A. niger</i> , <i>P. cyclopium</i> <i>A. parasiticus</i> <i>A. versicolor</i> <i>P. citrinum</i>	Викликають ураження печінки у формі некрозів, проліферації клітин епітелію жовчних проток, фіброзів і розвитку злоякісних пухлин (карциноми), призводять до гальмування росту і засвоювання їжі. Вплив токсинів на клітини крові проявляється у зниженні функціональної активності усіх типів клітин моноцитарно-макрофагальної системи: промоноцитів кісткового мозку, зрілих моноцитів периферійної крові й тканинних макрофагів; інгібують активацію системи комплементу і сприяють зниженню концентрації IgA та IgG. Викликають зниження кількісного вмісту і функціональної активності НК-клітин, що може бути однією з причин підвищення частоти злоякісних новоутворень. Найбільш небезпечні токсини фракції В. Мікотоксикоз, зумовлений афлатоксинами, характеризується швидким перебігом. Відзначається порушення координації руху, судом, параліч, ураження ШКТ. Для хронічного токсикозу характерна гепатоканцерогенність. Припускається роль афлатоксинів в етіології захворювань, що характеризуються жировою дегенерацією внутрішніх органів, набряком головного мозку, нирковою недостатністю (синдром Рея)
Стахіботріотоксини	<i>Stachybotrys atra</i>	Викликають лейкопенію, агранулоцитоз, тромбопенію і, у зв'язку з цим, уповільнення або відсутність ретракції кров'яного згустку, явища геморагії і некрозів слизових оболонок ШКТ, інших тканин та паренхіматозних органів. Мають дерматонекротичну дію, викликають геморагічний діатез
Дендродохіни	<i>Dendrodochium spp.</i>	Викликають порушення кровообігу, геморагії паренхіми. Уражують серцево-судинну систему
Споротрихіело-рузаріотоксини	<i>F. sporotrichiella</i>	Викликають аліментарно-токсичну алейкію. Клінічний перебіг характеризується дегенеративними змінами клітин кісткового мозку з його подальшою аплазією

Продовження табл. 21.6.

Цитреовіридин	<i>P. citreo-viride</i>	Викликає ураження рухових центрів спинного й довгастого мозку з прогресивним паралічем руху і дихання. Уражує серце. Є етіологічним чинником відомого з давнини у Японії токсикозу “серцева бері-бері”
Зеараленони (відомо більше 50) Дезоксиніваленол (ДОН)	<i>F. oxysporum</i> , <i>F. roseum</i> , <i>F. graminearum</i> <i>F. culmorum</i>	Викликають естрогенний синдром, що спричиняє збільшення матки, набряк піхви, збільшення грудних залоз, переривання вагітності. Ембріотоксичні. Викликають ерготизм, що характеризується важким перебігом і високою смертністю. Є етіологічним чинником хвороби Кашина – Бека, під час якої відбувається вкорочення трубчастих кісток, потовщення суглобів, атрофія м’язів (“урівська хвороба”). Мають мутагенну, нейротоксичну дію
Ерготоксини	<i>Claviceps purpurea</i> <i>C. paspali</i>	Викликають ціаноз. Конвульсивна форма супроводжується судомними, гангренозна – некрозом кінцівок. Викликають різке скорочення м’язів матки, особливо у період вагітності, гіалінове переродження стінок судин головного мозку, утворення гіалінових тромбів
Фумонізін В1	<i>F. moniliforme</i>	Нефротоксична, нейротоксична, канцерогенна дія
Спорицесміни	<i>Pithomyces chartarum</i>	Викликають ураження печінки у вигляді гострого запалення жовчних проток, що закінчується їх фіброзним переродженням, а також запалення шкіри обличчя, губ та інших органів, не захищених від сонячного світла
Рубратоксини А і В	<i>P. rubrum</i> , <i>A. flavus</i>	Мають виражену гепатотоксичну дію. Впливають на ЦНС. Ембріотоксичні
Лютеоскірин	<i>P. islandicum</i>	Викликають важкий аліментарний мікотоксикоз. Мають гепатотоксичні, мутагенні та канцерогенні властивості
Патулін	<i>A. terreus</i> , <i>A. niveus</i> <i>P. patulum</i> <i>P. gryseofulvum</i> <i>P. cyclopium</i> , <i>P. expansum</i> , <i>P. urticae</i> <i>F. sporotrichoides</i> <i>F. poae</i>	Мають нейротоксичну, канцерогенну і тератогенну дію
Т-2 токсин HT-2 токсин	<i>F. oxysporum</i>	Ембріотоксичний
Цитринін, еритроскірин, ксантомегнін	Гриби роду <i>Penicillium</i> <i>P. citrinum</i> <i>P. lividum</i>	Мають нефротоксичну дію
Пенітреми А–Д	<i>A. flavus</i> , <i>P. cyclopium</i>	Мають тератогенну дію

21.6.1. СПОРОТРИХІЄЛОТОКСИКОЗ

Споротрихієлотоксикоз – мікотоксикоз, викликаний токсинами, що продукуються *Fusarium sporotrichoides* (sporotrichiella).

Токсини *F. sporotrichoides* належать до трихотеценових; ця група об'єднує понад 60 сполук. Залежно від структури трихотеценового ядра ці мікотоксини поділяються на прості і макроциклічні. В основі механізму токсичної дії лежить їх здатність до інгібування синтезу білка за рахунок трихотецену.

Т-2-токсин, що продукується *Fusarium sporotrichoides* (а також *F. poae*), є одним із найтоксичніших серед трихотеценових мікотоксинів. Виявлення Т-2-токсину можливе у зерні (пшениця, кукурудза, ячмінь, овес), що перезимувало під снігом, або у зерні пізнього збирання в умовах тривалих дощів. Це пов'язано з тим, що синтез і накопичення Т-2 у великих кількостях відбувається в умовах високої вологості і низької температури (8–12 °С).

Токсична дія Т-2-токсину, як і інших трихотеценових мікотоксинів, характеризується ураженням ШКТ, кровотворних органів та імунної системи. Загальними симптомами гострого отруєння є блювання, діарея, геморагічний синдром (лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія). Трихотецени мають дерматотоксичні та імуносупресивні властивості. Токсигенні штами *F. sporotrichoides* часто розглядають як один із можливих етіологічних факторів урівської хвороби (хвороба Кашина – Бека). Т-2-токсини *F. sporotrichoides* є причиною аліментарної токсичної алейкії (АТА). Це захворювання спостерігалось до 1955 р. на теренах СРСР і пов'язано з уживанням продуктів переробки зерна, що перезимувало під снігом. У легких випадках захворювання перебігало за типом гінгівіту, стоматиту, глоситу; у деяких випадках за типом гастроентериту з нудотою, блюванням, головним болем і запамороченням протягом 3–5 діб. При тривалому вживанні забруднених продуктів прогресувала лейкопенія з переходом в особливо тяжких випадках в алейкію з геморагічним діатезом, кровотечами з носа і ясен, некрозами зівя і глотки. Важкі випадки АТА закінчувались летально.

21.6.2. ФУЗАРІОГРАМІНЕАРОТОКСИКОЗ ТА ФУЗАРІОНІВАЛЕТОКСИКОЗ

Фузаріограмінеаротоксикоз – мікотоксикоз, спричинений токсином дезоксинівалеоном, який продукують гриби *F. graminearum*. Це найпоширеніший

у світі трихотеценовий мікотоксин. *F. graminearum* та *F. culmorum* є патогенами для злакових культур. Дезоксинівалеон виявляють у пшениці, кукурудзі, ячмені, на долю яких випадає близько двох третин світового виробництва зерна. Ендемічним регіоном для фузаріозу є північний Кавказ. У деяких країнах – Японії, Кореї, Австралії, південній Європі – злакові культури уражують гриби, які продукують переважно нівалеон (основний продуцент *F. graminearum*); цей токсин викликає захворювання фузаріонівалетоксикоз.

Синдром “п'яного хліба” – захворювання людини і тварин, пов'язане зі вживанням продуктів переробки зерна, ураженого *F. graminearum*. Уперше це захворювання спостерігали на Далекому Сході у 1882 р. Випадки отруєння описані в Італії, Німеччині, Швеції, Франції і Фінляндії. Перші симптоми отруєння з'являються незабаром після вживання продуктів (головним чином хліба) з ураженого (“п'яного”) зерна: протягом 30–60 хв. з'являється нудота із блюванням, болі у животі, діарея, відчуття слабкості і скутості у кінцівках. При тривалому вживанні “п'яного хліба” спостерігаються дистрофічні зміни, втрата зору, психічні розлади.

Акакабі-токсикоз, або хвороба, спричинена ураженням зерна червоною пліснявою, починаючи з кінця минулого сторіччя, спорадично відзначається у людей та сільськогосподарських тварин у Японії та Кореї. Спалахи захворювання спостерігаються в роки з рясними дощами у період квітнування, досягання та збору врожаю зернових і пов'язані з ураженням зерен токсигенними штамми *F. graminearum*, продуцентами дезоксинівалеону, нівалеону та фузареону. У людей захворювання перебігає як харчове отруєння. Рис, уражений *F. graminearum*, є причиною аліментарного токсикозу в Індії та Китаї.

21.6.3. ЦИТРЕОВІРИДИНОТОКСИКОЗ (PENICILLIUM CITREO-VRIDE)

Цитреовіридин – мікотоксин із нейротоксичними властивостями, вперше виділений із культури *P. citreoviride*. Гриб спричиняє ураження зерен рису, так званого “жовтого рису”. Гостра та підгостра токсична дія цитреовіридину характеризується ураженням ЦНС і серцево-судинної системи: судом, параліч, блювання, ускладнене дихання, гіпотермія, синусова аритмія, гіпотонія, зупинка дихання. Такі ж самі клінічні прояви має кардіальна форма бері-бері, або “синдрому жовтого рису”.

Захворювання часто спостерігалось в кінці XIX і на початку XX ст. та в роки після Другої світової війни у Японії та інших країнах Азії, де рис є основою раціону. Із ураженого пліснявою рису виділені штами *P. islandicum*, *P. citrinum*, *P. citreo-viride*. Після введення системи контролю за якістю рису в Японії частота цього захворювання зменшилася.

21.6.4. ЕРГОТИЗМ

Ерготизм – отруєння ріжками. Розвивається при споживанні продуктів переробки зерен із домішкою склероціїв (твердої маси клітин) гриба *Claviceps purpurea*, що містять велику групу токсичних для людини і тварин алкалоїдів. За хімічною структурою алкалоїди ріжків поділяються на похідні лізергінової та ізолізергінової кислот, а також клавінові алкалоїди. Найбільшу біологічну активність мають похідні лізергінової кислоти – ерготамін, ергометрин, ергокрисин, ерготин, ергокриптин, ергокорнін, які найчастіше виявляються в якості природних забруднювачів зерна. *C. purpurea* уражує численні види диких і культурних злакових рослин, у тому числі жито, пшеницю, ячмінь. При вмісті склероціїв близько 2 % за масою можливий розвиток захворювань людей на ерготизм. Вплив ерготоксинів можна поділити на периферійний – скорочення гладеньких м'язів, у тому числі кровоносних судин і матки; нейрогормональний – блокування дії адреналіну і серотоніну; центральний – галюциногенна дія, інгібування секреції пролактину, гіпертермія, блювання. Ерготизм може перебігати у двох клінічних формах – конвульсивній (“злий пристрій”) і гангренозній. Завдяки своїм властивостям алкалоїди ріжків використовуються у фармакології. Однак у медичній практиці спостерігались випадки ерготизму, викликані тривалим застосуванням препаратів ерготаміну при лікуванні мігрені. Симптоми – ішемія нижніх кінцівок, рідше – гангренозні зміни кишечника і язика.

Ерготоксини нестабільні; при зберіганні та в процесі кулінарної обробки вони значно втрачають токсичність. Головним профілактичним заходом щодо ерготизму є регламентація вмісту у продовольчій сировині склероціїв *C. purpurea* – для різних країн: 0,05–0,3 % за масовою часткою.

21.6.5. АФЛАТОКСИКОЗИ

Афлатоксикози – отруєння афлатоксинами. Розрізняють гострі та хронічні афлатоксикози. Афла-

токсини належать до полікетидних похідних і за хімічною структурою є фурукумаринами.

Уперше афлатоксини були виділені з арахісового борошна, зараженого грибом *A. flavus*, який дав назву групі мікотоксинів – A(spergillus)FLA(vus) TOXINS. Афлатоксини включають не менше 16 сполук, з яких 4 – афлатоксини B₁, B₂, G₁ та G₂ – є природними забрудниками харчових продуктів і кормів, а інші – їх метаболітами, що утворюються в організмі ссавців. Літерні позначки характеризують здатність афлатоксинів до флуоресценції в ультрафіолетовому світлі – B (blue) – блакитний колір світіння, G (green) – зелений. Підрядкова нумерація вказує на їх відносну хроматографічну рухливість. Афлатоксин M₁ був виявлений у молоці корів, що отримували корм, контамінований афлатоксином B₁, і отримав назву “молочний токсин” з літерним індексом M.

До афлатоксинів належить також стеригматоцистин (продуценти *A. versicolor*, *A. nidulans*), що є одним із метаболічних попередників у ланцюгу синтезу B₁ і має близькі токсикологічні властивості – гепато-, нефротоксичність, канцерогенність. Існують дані щодо виявлення стеригматоцистину як забрудника рису, ячменю, кукурудзи.

Продуценти афлатоксинів (*A. flavus*, *A. parasiticus*, рідше – *A. nomius*) поширені повсюдно, однак найсприятливішими для їх росту є регіони з вологим, теплим кліматом.

21.6.5.1. Охратоксикози

Основним продуцентом охратоксинів є гриби *A. ochraceus*, *A. carbonarius*, *P. verrucosum*. Охратоксини A і B разом із цитриніном складають групу переважно нефротоксичних мікотоксинів. За хімічною структурою охратоксини належать до ізокумаринів, з'єднаних пептидним зв'язком із фенілаланіном.

Охратоксин A виявляється в якості природного забрудника продовольчого і кормового зерна – пшениці, ячменю, кукурудзи, вівса, жита, кавових бобів, виноградного вина і соку. Охратоксин A виявляють також у продуктах тваринного походження – у м'ясі, нирках, печінці. Охратоксин B менш токсичний.

Проявами хронічного охратоксикозу у людей вважають Балканську ендемічну нефропатію (БЕН) – хронічне невиліковне захворювання нирок, ендемічне для південнослов'янських країн. Ендемічні особливості БЕН класичні для мікотоксикозів – захворювання уражує виключно

мешканців сільської місцевості, має родинний характер і виражену осередковість у межах одного населеного пункту. Хвороба зазвичай починається у людей 30–50 років із такими симптомами: анемія, протеїнурія, глюкозурія, порушення концентраційної функції нирок, розвиток пухлин сечових шляхів.

21.6.5.2. Патулін

Патулін було виділено вперше як антибіотик із культур грибів *P. patulum* та *P. expansum*. Після виявлення виражених токсичних, мутагенних та канцерогенних властивостей патуліну його було віднесено до мікотоксинів. Продукувати патулін можуть різні види грибів роду *Penicillium* та *Aspergillus* (*A. niveus*, *A. terreus* та *A. candidum*), а також *Byssochlamis nivea* та *B. fulva*.

Патулін має гепато-, нефро- та нейротоксичну дію, канцерогенні, антидіуретичні властивості й може призводити до набряку легенів. Токсичність патуліну досліджено лише експериментально.

Патулін є основним забрудником яблук і продуктів їх переробки, однак може виявлятися в інших овочах і фруктах. Виявлення патуліну в яблучному соку свідчить про використання нестандартної сировини, що є прямим порушенням промислового регламенту.

21.6.5.3. Інші афлатоксини

Гліотоксин. Продуцентами гліотоксину є *A. fumigatus* та *A. giganteus*. Гліотоксин має нефротоксичні властивості.

Треморген і цитохалазин. Продуцентами мікотоксину треморгену є гриби *Aspergillus candidum* та *A. clavulatus*. *A. clavulatus* також є продуцентом цитохалазину. Треморген має нефротоксичну дію, а також може індукувати саркоми у підшкірних тканинах. Цитохалазини спричинюють ураження нервової системи і м'язів, гальмують фагоцитоз та піноцитоз, викликають енуклеацію клітин.

Цитринін. Уперше був виділений з *P. citrinum* як один із токсинів “жовтого рису”, що спричиняє токсикози у людей і сільськогосподарських тварин у Японії та деяких країнах Азії. Продуцентами цитриніну є численні види аспергілів (*A. niveus*, *A. terreus*, *A. oryzae*) та пеніцилів (*P. citrinum*, *P. lidium*), а також деякі промислові продуценти – *P. camambertii*, *A. oryzae*, *Monascus purpureus*, *M. ruber*. Цитринін виявляється як природний за-

брудник зерна продовольчих і кормових злакових культур (пшениці, ячменю, кукурудзи, рису), сиру, невеликі його кількості виявляються у м'ясних продуктах. У значних кількостях цитринін виявляють у продовольчому зерні в регіонах розповсюдження Балканської ендемічної нефропатії (БЕН). Цей токсин має нефротоксичні, помірно виражені гепатотоксичні властивості й тератогенну дію.

21.6.6. СТАХІБОТРІОТОКСИКОЗ

Стахіботріотоксикоз – захворювання, що спричинюється макроциклічними трихотеценовими мікотоксинами, продуцентом яких є *Stachybotrys alternans*. У природних умовах ці гриби розвиваються у багатих на целюлозу субстратах (сіно, солома), продукують сатратоксини, верукаїни, рорідини (їх також продукують гриби родів *Myrothecium* та *Trichothecium*) і можуть бути причиною тяжких мікотоксикозів – стахіботріотоксикозів, дендродохіотоксикозів у коней, овець та інших сільськогосподарських тварин. Респіраторні стахіботріотоксикози описані у людей, що мали контакт із кормами, контамінованими *Stachybotrys atra*. Захворювання проявляється у вигляді дерматитів, кон'юнктивітів, катаральної ангіни, фарингіту. Окремі випадки стахіботріотоксикозу супроводжуються лейкопенією.

Останні роки інтерес до видів *Stachybotrys* spp. зростає, через те що дані гриби часто уражують внутрішні поверхні житлових та офісних приміщень, особливо в умовах підвищеної вологості. Робота в заражених приміщеннях призводить до погіршення стану здоров'я людей – подразнення очей, дихальних шляхів, підвищеної втомлюваності та головного болю. Це явище отримало назву “хворого дому”.

Резюме. Останні десятиріччя супроводжувались загальним погіршенням мікотоксикологічної ситуації у всьому світі. Серед токсинів природного походження одне з провідних місць належить продуктам мікроміцетів – мікотоксинам. Мікотоксини вражають своїм різноманіттям; утім, кінцевий результат – негативний вплив на стан здоров'я людини, тварин. Складність вирішення проблеми в тому, що візуально ми не бачимо цих токсинів, не відчуваємо їх смаку і не завжди можемо довести, що страждання людини – результат тривалого впливу мікотоксинів різновекторної дії. Це ще раз підкреслює значущість мікотоксинів у патології та необхідність виділити й активно розвивати самостійний науковий напрямок – мікотоксикологію.

21.7.1. LACAZIA LOBOI

Хвороба Лобо, бластомікоз Лобо, келоїдний бластомікоз, лобомікоз – назви захворювання, що зустрічається у тропічних регіонах Центральної та Південної Америки, особливо у Бразилії. *J. Lobo* (1931) перший описав це захворювання у медичній літературі та визначив його як колоїдальний бластомікоз. У 1938 році *Fialho* дав назву – хвороба Лобо, а з 1958 р. прояви даної хвороби стали іменувати як лобомікоз. Вивченню цієї хвороби велику увагу приділив доктор *Lacaz*, і в 2005 р. було запропоновано нову назву – лаказіоз. У той же час було встановлено антигенну спорідненість цього гриба з *Paracoccidioides brasiliensis*. Існували й інші назви: *Glenosporella lobo*, *Blastomyces lobo*. У 2005 р. за результатами молекулярних методів дослідження цей гриб було визначено як *Lacazia lobo* з поваги до авторів, які вперше вивчили захворювання і задокументували мікоморфологічні особливості збудника. До сьогодні в літературі можна зустріти такі терміни: *Loboa lobo*, *Paracoccidioides lobo*, *Lacazia lobo*.

Лобомікоз – хронічна інфекція шкіри та підшкірної клітковини, що зустрічається досить рідко. Інфікування відбувається внаслідок травматичної імплантації збудника; фактором ризику є контакт з водою, однак епідеміологія лобомікозу не досліджена. Хворіють люди і дельфіни.

При лобомікозі формуються колоїдні, верукозні або вузликові вогнища ураження. Найчастіше уражується шкіра обличчя, вушних раковин, тулуба. Розвиток захворювання дуже повільний. Вогнища ураження, як правило, безболісні. Збільшуються поступово протягом тривалого часу (від кількох місяців до декількох років), можуть відкриватися виразки. Вісцеральні і генералізовані форми інфекції не розвиваються. Некроз і нагноювальний процес не характерні для лобомікозу.

Таксономічне положення збудника лобомікозу, *Lacazia lobo*, чітко не визначене. Цей вид практично не культивується *in vitro*. В окремих випадках спроби культивування були вдалими. При кімнатній температурі культура характеризується повільним ростом із формуванням колоній у вигляді білих дисків з оксамитовою поверхнею. Мікоморфоло-

гічні ознаки: у тканині спостерігаються закруглені або овоїдні дріжджові клітини близько 10 мкм у діаметрі, двоконтурні. Великі скопичення спостерігаються всередині гігантських багатоядерних клітин і макрофагів. Материнська клітина має одну або дві дочірні бруньки, характерне формування коротких ланцюжків із 4–7 клітин.

Для терапії хворих з лобомікозом рекомендовані ітраконазол та клофазимін.

21.7.2. RHINOSPORIDIUM SEEBRI

Риноспоридіоз частіше зустрічається в регіонах зі спекотним кліматом – країнах Азії, Центральної та Південної Америки, Африки. Також описано декілька випадків захворювання у Росії.

Риноспоридіоз – хронічна інфекція слизових оболонок. Чоловіки хворіють частіше за жінок, молодь частіше, ніж особи літнього віку. Причина і механізми інфікування залишаються невідомими, однак фактором ризику є контакт з річковою та озерною водою. Захворювання проявляється у вигляді папіломатозних та поліпозних болісних розростань, іноді на ніжці, що нагадують “ягоди малини”, вкриті щільним шаром слизу (але не гною). У 70 % випадків уражуються слизові оболонки носа – розростання великого розміру можуть перекривати носові отвори і виступати за рівень губи, що часто перешкоджає носовому диханню та ковтанню. У 15 % випадків уражується кон'юнктива ока, у 8 % – слизова оболонка піхви (розростання нагадують цвітну капусту), уретри, пеніса (нагадують сифілітичні кондиломи), можуть формувати гемороїдальні шишки. Вісцеральні та генералізовані форми описані, однак зустрічаються вкрай рідко.

Rhinosporidium seebri не культивується на штучних середовищах, тому вся діагностика будується на мікроскопічному та гістологічному дослідженні. Раніше *Rhinosporidium seebri* відносили до зигоміцетів, однак на сьогодні їх таксономічне положення остаточно не з'ясоване. Патологічний матеріал: фрагменти папіломатозних утворень або біоптати з вогнищ ураження вносять у 10 % р-н КОН або освітлюючу рідину (без підігріву) і передивляються

під мікроскопом. При малому збільшенні помітні великі (до 20 мкм у діаметрі) спорангії, наповнені овальними спорами різного розміру (7–9 мкм) або

окремі спори. Основною ознакою захворювання є наявність товстостінних спорангіїв великого розміру, що наповнені спорами (рис. 21.72).

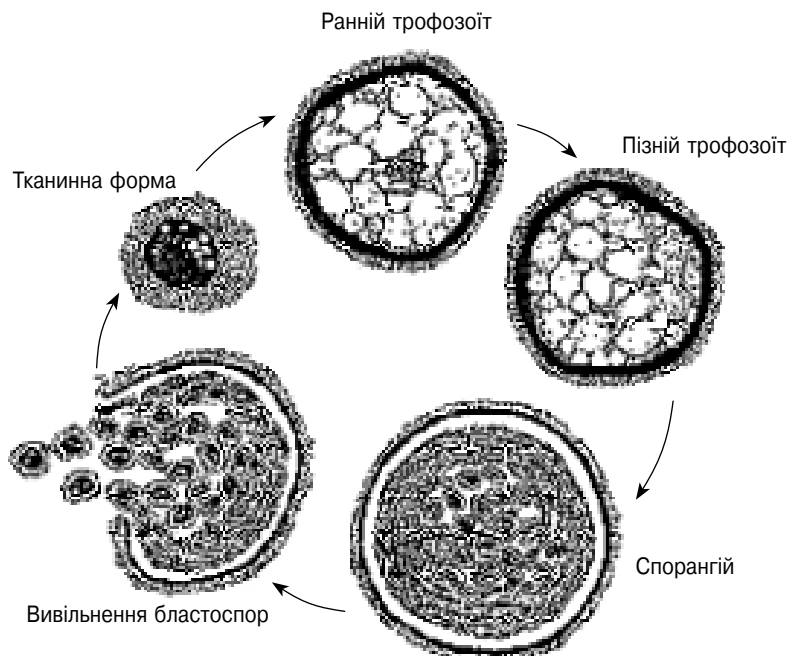


Рис. 21.72. Життєвий цикл *Rhinosporidium seebri*

21.8.

МІКОАЛЕРГОЗИ

За даними офіційної статистики, на початку XXI століття приблизно 40 % населення планети страждає на алергію. Серед чинників провідне місце займає мікогенна алергія. Описано наступні основні клінічні форми мікогенної алергії: кон'юнктивіти, бронхіальна астма, алергічний риніт, синусит, алергічний бронхолегеневий аспергільоз, екзогенний алергічний альвеоліт, васкуліти, ентерити, atopічний дерматит. Контакт людини з грибами відбувається постійно: вдома, на роботі, на природі. Саме вдома й на роботі сучасна людина проводить більшу частину свого життя. Коли у приміщенні знаходяться гриби, то негативний вплив їх на організм відбу-

вається по кілька годин кожної доби протягом багатьох років. Так, наприклад, згідно з даними НДІ екології людини та гігієни довкілля ім. А. М. Сисіна (Росія, 2009) при 5 % площі ураження приміщення грибами у повітрі знаходять понад 2000 КУО/м³ життєздатних спор. Встановлена залежність між рівнем забруднення спорами грибів повітря у квартирах чи робочих приміщеннях та відносною вологістю повітря, яка перевищує верхній поріг оптимальних значень (45 %). У дорослих та дітей, що мешкають у квартирах з рівнем забруднення спорами грибів повітря від 1500 в 1м³, виявляють суттєве збільшення рівня специфічного IgE та за-

гострення алергічних реакцій, і в першу чергу у хворих на бронхіальну астму. У регіональному звіті ВООЗ за 1990 р. вказано, що гранична концентрація спор у повітрі жилих приміщень не повинна перевищувати 500 КУО/м³; більша кількість може призвести до розвитку нападів бронхіальної астми, особливо у людей з генетично обумовленою схильністю до atopії.

Що стосується медичних закладів, то в операційних, пологових та опікових блоках пліснявотворюючих та дріжджових грибів не повинно бути. Також їх не повинно бути у повітрі аптек – у фасовочних та асептичних блоках, а в залах для обслуговування – не більше 100 КУО/м³. Слід підкреслити, що мікобіота як житлових приміщень, так і лікарняних закладів формується за рахунок космополітичних видів грибів, у першу чергу темнозабарвлених представників родів *Alternaria*, *Aureobasidium*, *Cladosporium*, *Phialophora*, *Ulocladium*, а також *Aspergillus* та *Penicillium*. Щоб запобігти проникненню спор і пропагул мікроміцетів в операційні та інші блоки, слід виконувати наступні санітарно-гігієнічні правила:

- відділення повинні бути оснащені високопотужною системою вентиляції;
- на поверххах, де розміщені операційні, опікові блоки та пологові зали, повинні справно працювати водяні комунікації, не має бути ушкоджених водою ділянок стін, підлоги, стелі;
- слід обов'язково оглядати хворого на наявність зовнішніх ділянок тіла, уражених грибами, та ізолювати таких пацієнтів;
- застосовувати високоефективні дезінфектанти щодо грибів при санітарній обробці приміщень, періодично їх міняючи;
- медичний персонал повинен володіти знаннями та практичними навичками профілактики і, в разі потреби, лікування мікозів;
- в обов'язок мікробіологічних лабораторій, що обслуговують клініки, повинні входити як бактеріологічний, так і мікологічний моніторинг повітря в операційних та вищезазначених блоках.

Пігментовані в різний колір мікроміцети відомі здавна, найбільш розповсюдженими пігментами є каротини, ксантофіли та меланіни. Бета-каротини знаходять у *Rhodotorula* spp., а меланіни – переважно у мікроміцетів: *Alternaria*, *Aureobasidium*, *Cladophialaphora*, *Curvularia*, *Exophiala*, *Scedosporium*, *Stachybotris*, *Stemphylium*, *Ulocladium* та ін. Окремі представники гіалогіфоміцетів

можуть також набувати темного окрасу, наприклад, *Aspergillus niger*, *Cryptococcus neoformans* та ін.

В останні роки висловлена думка щодо ролі меланінів як факторів агресії грибів. Відповідно, вірулентність меланінвмісних грибів розглядають як результат їх адаптивної здатності. Слід підкреслити, що радіаційне опромінення активує синтез меланінів мікроміцетами, що вперше показано відомим українським мікологом Н. М. Ждановою (2006) і доведено їх радіопротекторну властивість. За даними літератури, саме гриби, що містять меланін, відомі як алергени. У 2005 році загальна кількість зареєстрованих алергенів склала 489, серед яких 86 – алергени грибів (табл.21.7)

При вивченні біологічної функції алергенів грибів було встановлено, що останні мають ферментативну активність у першу чергу за рахунок протеаз. Експериментально було доведено, що цистеїнові протеази здатні селективно видаляти певні клітинні рецептори, що впливають на баланс Th1/Th2 імунної відповіді. Було зроблено висновок, що за рахунок протеолітичної активності алергени грибів є завершеними алергенами, які самостійно долають захисні бар'єри макроорганізму. Термін "завершений" визначає здатність алергену до подолання імунологічної толерантності, до розпізнавання його імунокомпетентними клітинами з наступною продукцією специфічних реакінових антитіл та індукцією викиду медіаторів алергічної реакції. Для ініціації швидкої імунної відповіді спори або пропагули повинні виділити у довкілля достатню кількість сенсibilізуючого матеріалу до того, як їх фагоцитують макрофаги. За рахунок протеаз алергени швидко проникають крізь епітеліальний бар'єр, викликають його десквамацію, порушуючи розвиток класичної каскадної імунної реакції. При масивному надходженні алергену стан імунологічної толерантності порушується, і виникає алергічна реакція, наприклад, алергічний альвеоліт. Слід звернути увагу на те, що на здоров'я людини можуть впливати не тільки клітини чи спори грибів, але й окремі фрагменти клітин – пропагули. Ці частинки, розміром менші 0,3–2,5 мкм, кількісно перевищують число спор у повітрі. Саме такі частки (< 5 мкм) можуть проникати у нижні дихальні шляхи, де алергічні реакції можуть мати прояви, характерні для бронхіальної астми.

Особливе занепокоєння викликає практично відсутня інформація щодо контролю контамінації продуктів харчування, овочів та плодів мікроміцетами, і в першу чергу алергенними видами *Rhizopus*

Таблиця 21.7. Перелік грибів, що мають алергічні властивості (за О. В. Аак, 2005)

Види грибів	Кількість алергенів	Види грибів	Кількість алергенів
<i>Alternaria alternata</i>	10	<i>Fusarium culmorum</i>	2
<i>Aspergillus flavus</i>	1	<i>Malassezia (furfur + sympodialis)</i>	11
<i>Aspergillus fumigatus</i>	19	<i>Penicillium brevicompactum</i>	2
<i>Aspergillus niger</i>	4	<i>Penicillium chrysogenum</i>	3
<i>Aspergillus oryzae</i>	2	<i>Penicillium citrinum</i>	5
<i>Candida albicans</i>	2	<i>Penicillium oxalicum</i>	1
<i>Candida boidinii</i>	1	<i>Psilocybe cubensis</i>	2
<i>Cladosporium herbarum</i>	9	<i>Rhodotorula mucilaginosa</i>	2
<i>Corpinus comatus</i>	5	<i>Trichophyton rubrum</i>	2
<i>Epicoccum purpurascens</i>	1	<i>Trichophyton tonsurans</i>	2

nigricans (на хлібі), *Alternaria alternata*, *Penicillium chrysogenum*, *Cladosporium spp.* Досить часто як на імпортованих, так і на місцевих продуктах виявляють, крім названих видів, представників родів: *Candida*, *Aspergillus* (*flavus*, *niger*, *terreus*) у кількості 10^2 – 10^4 КУО на тампон. Фасовка продуктів у закриті поліетиленові пакети значно прискорює їх псування і сприяє активному розвитку грибів.

Гриби у природних середовищах існування стійкіші, ніж бактерії, вони суттєво відрізняються за структурно-функціональною стабільністю. Крім

того, мікроміцети більш резистентні до впливу багатьох зовнішніх факторів, включаючи засоби біологічного та хімічного синтезу.

На завершення розділу стосовно “агресивності” алергенів грибів слід підкреслити, що існують системи й окремі фактори у здоровому організмі, які стримують природний вплив мікоалергенів. Зрозуміло, що у людей зі схильністю до розвитку atopічних станів суттєво підвищується ризик мікогенної сенсibilізації, особливо при підвищенні концентрації клітин грибів, їх спор та пропагул.

21.9.

ОСОБЛИВОСТІ МІКОЛОГІЧНИХ МЕТОДІВ ВИДІЛЕННЯ ГРИБІВ ТА ЇХ ІДЕНТИФІКАЦІЇ

Отримання і доставка патологічного матеріалу.

Мікотичного ураження зазнають майже всі органи і системи організму людини, внаслідок чого патологічний матеріал для мікологічного дослідження достатньо різноманітний. Для ізоляції грибів, залежно від виду ураження, використовують: слиз зі слизових оболонок; мокротиння; змивні води; жовч; СМР; сечу; кров; гній; біоптати; зіскреби з ураженої шкіри тощо.

Матеріал необхідно отримувати зі строгим дотриманням асептичних умов, позаяк повітря може

містити спори грибів, на руках медперсоналу також можуть знаходитись різні елементи грибів. Інструментарій (спеціальна петля, мікологічна лопаточка, пінцети, скальпель, ватні тампони і пробірки) повинні бути стерильними.

Матеріал транспортують у металевих бідсах, бажано з холодильними елементами, в лабораторію для дослідження протягом години після отримання. Зберігати матеріал до посіву слід при +4 °C не більше 3 годин.

Основні принципи лабораторної діагностики мікозів:

- мікроскопічне дослідження патологічного матеріалу;
- посів матеріалу з виділенням чистої культури гриба (грибів);
- ідентифікація культури гриба;
- визначення індивідуальної чутливості виділеного гриба до антимікотичних препаратів;
- виконання серологічних, імунологічних та алергологічних тестів.

Патологічний матеріал досліджують у нативних та фарбованих мікропрепаратах. Рідкий матеріал мікроскопують у нефарбованих препаратах з додаванням освітлюючої рідини (1 ч. етанолу, 2 ч. гліцерину, дистильована вода 2 ч.) або розчині Люголя (1 г кристалічного йоду, 2 г йодиду калію, 150 мл води), а також у фізіологічному розчині. Для виготовлення нативного препарату на предметне скло наносять 2–3 краплі освітлюючої рідини, вносять 1 краплю матеріалу і накривають покривним скельцем. Мікроскопують при малому збільшенні ($\times 100$), при якому можна розрізнити скупчення дріжджових клітин, псевдоміцелій, істинний міцелій та інші елементи міцеліальних грибів. При збільшенні до $\times 400$ можна вивчати органи спороношення та інші елементи мікоморфології грибів.

Щільний патологічний матеріал (нігті та луски) поміщують у краплю 10–20 % розчину КОН (при трихофітії застосовують 30 % розчин), що попередньо нанесена на предметне скло, нагрівають над полум'ям пальника до утворення кристалів по периферії препарату, після чого мазок накривають покривним скельцем і мікроскопують.

Для приготування фарбованих препаратів мазки або відбитки висушують на повітрі та фіксують сумішшю Нікіфорова, 96 % спиртом або 10 % розчином формаліну. Отримані препарати слід забарвлювати селективними барвниками для виявлення грибів та проглядати під імерсією.

Посів патологічного матеріалу і кількісний облік клітин при мікозах, викликаних дріжджовими та дріжджоподібними грибами

Будь-який патологічний матеріал, що досліджується з метою виявлення грибів, необхідно сіяти на тверді середовища (Сабуро або сусло-

агар) і на рідкі поживні середовища з додаванням пеніциліну і стрептоміцину. Посіви дублюють для інкубування при різних температурних режимах (28–37 °C). Час інкубації 3–5 діб (можливо до 20 діб). Паралельно з посівом патологічного матеріалу виконують контрольний посів повітря у приміщенні лабораторії. Проби повітря відбирають методом седиментації або апаратом Кротова.

При візуальному виявленні росту міцеліальних грибів в інкубаційних чашках виконують ідентифікацію культури гриба. Ідентифікацію міцеліальних грибів проводять лише з культур у стадії спороношення. Появу спороношення визначають за зміною пігментації колонії та повітряного міцелію гриба. Для отримання істинної морфологічної картини культури міцеліального гриба, з метою полегшення ідентифікації й визначення роду та виду, слід виконувати пересів гриба на середовище Чапека. Як критерії ідентифікації використовують культурально-морфологічні ознаки культур міцеліальних грибів:

- характер росту культури на твердому середовищі – опис колонії, пігментація її поверхні, реверсу, а також інші макроморфологічні ознаки;
- опис міцелію та органів спороношення, спор та інших мікоморфологічних ознак гриба при мікроскопії.

При характеристиці колоній, визначенні їх забарвлення використовують шкалу кольорів А. С. Бондарцева (рис. 21.73).

	а	б	в	г	д	е	з	і	к	л	м	н	о
1													
2													
3													
4													
5													
6													
7													

Рис. 21.73 Шкала кольорів А. С. Бондарцева

Розшифровка значень шкали кольорів

Позна-чка за шкалою	Назва	Позна-чка за шкалою	Назва
A1	Чорний, вугільно-чорний	B7	Коричневий
A1 – A2	Чорнуватий, почорнілий	Г 1	Темно-багряний, темно-червоний
A2	Темно-сірий, темний	Г1	Темно-винно-червоний
A3	Сірувато-фіолетовий	Г2	Лососевоколірний, кольору лососини
A4	Мишачо-сірий	Г3	Кров'яно-червоний
A5	Блідо-сірувато-фіолетовий	Г4	Оранжево-рожевий
A6	Блідо-сірий	Г5	Шамау світлий (колір шерсті сарни)
A7	Блакитно-зеленуватий, блідо-бірюзовий, ультрамариновий	Г6	Охряно-жовтий
Б1	Волошковий, синій, темно-синій, темно-лазуровий	Г7	Жовтувато-рудий
Б1	Синювато-зелений	Д 1	Блідий, білуватий, білястий
Б2	Жовто-зелений	Д2	Абрикосово-жовтий, жовто-оранжевий
Б3	Блідо-бурий, буруватий	Д2	Охряно-жовтий, жовто-охряний
Б4	Буро-жовтуватий	Д3	Білосніжний, білий (чисто-білий), крейдяно-білий
Б4 – І6	Жовто-бурий, охряний	Д4	Жовтувато-буруватий, шкіряно-бурий, кольору дубленої шкіри
Б5	Буро-жовтий, бурувато-жовтий, брудно-жовтий	Д5	Блідо-лимонно-жовтий
Б5 – Д3	Блідо-охряний	Д6	Малиновий
Б6	Кремовий	Д7	Тютюново-бурий, сигарний
Б6 – Д3	Колір слонової кістки, жовтувато-білий	Е1	Брудно-зелений
Б7	Оливково-жовтий	Е2	Зеленувато-сірий
В1	Бурувато-червоний, червоно-бурий	Е3	Зелений як плющ
В2	Гнідий, коричнево-бурий, коричнево-каштановий	Е4	Темно-оливковий
В3	Жовтувато-сірий	Е5	Зелений
В4	Сірий, темно-попелястий, темно-попелясто-сірий	Е6 + Д3	Блідо-зелений
В5	Темно-інкарнатний	Е6	Зеленуватий, зеленастиий
В5	Темно-тілесний	Е7	Зелене яблуко, зеленувато-жовтий
В6	Темно-бурий, темно-гнідий	Є 1	Іржавий
В6	Брудно-бурий, кавовий	Є2	Рудуватий
		Є2	Блідо-іржавий
		Є3	Рожево-ліловий

Позна-чка за шкалою	Назва
Є4	Блідо-теракозовий
Є5	Свинцево-сірий
Є6	Жовтуватий, блідо-жовтий
Є6 + Д3	Жовтувато-білий
Є7	Темно-зелений
Ж 1	Оливково-зелений
Ж2	Темно-фіалковий
Ж3	Охристий
Ж3	Восково-жовтий
Ж4	Білувато-сірий, блідо-попелястий, блідо-сіруватий, сивий
Ж5	Червонясто-бурий
Ж6	Темно-пісочний
Ж6	Колір шерсті оленя
Ж7	Сизувато-зелений, колір морської хвилі
31	Сірчано-жовтий
32	Жовтувато-зелений
33	Сірий із синім відтінком
34	Зелено-сірий
35	Зелений з блакитним відтінком, фісташковий
35 + 36	Бірюзовий
36	Шиферний
37	Зелено-малахітовий
І1	Ізабелловий, буланий
І2	Попелястий, попелясто-сірий
І3	Блідо-пісочний
І4	Каштановий
І4 + Н7	Шоколадно-бурий
І5	Горіховий (за Саккардо – темно-горіховий), брудно-бурувато-жовтий
І6	Медово-жовтий, восково-жовтий
І6 + Ж3	Бістровий
І7	Димчастий

Позна-чка за шкалою	Назва
К1	Солом'яно-жовтий
К2	Канарейково-жовтий, лимонно-жовтий
К3	Трав'яно-зелений
К4	Темно-коричневий
К5	Блідо-блакитний, блакитнуватий
К6	Бежевий
К7	Пісочний
Л1	Темно-димчастий
Л2	Мармурово-рожевий
Л3	Брудно-буро-фіалковий
Л4	Темно-трав'янисто-зелений
Л5	Червоний, карміновий
Л5 + Д3	Червонястий, червонуватий
Л6	Блідо-червонясто-бурий
Л7	Золотисто-жовтий, золотистий, яєчно-жовтий
Л7 + Д3	Блідо-золотистий
Л + Н3	Шафраново-жовтий
М1	Оливково-сірий
М2	Сіро-темно-фіалковий
М3	Блакитний
М4	Рожево-фіалковий
М5	Блідо-рожевий
М6	Фіалково-карміновий
М7	Блакитно-попелястий
Н1	Сливовий, сливово-чорний
Н2	Теракозовий
Н3	Оранжевий
Н4	Палевий
Н4	Деревинно-жовтий
Н5	Інкарнатно-рожевий, тілесно-рожевий
Н5	Інкарнатний, м'ясний
Н6	Темно-кремовий
Н7	Умбра, темно-каштановий

Позна-чка за шкалою	Назва
O1	Оливковий
O2	Темно-умбровий
O2	Сепія
O3	Блідо-медовий

Позна-чка за шкалою	Назва
O4	Оранжево-червоний
O5	Жовтий
O6	Темно-оранжевий
O7	Вермільйон, кіноварно-червоний, суриково-червоний

21.10.

АНТИФУНГАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ МІКОЗІВ

Сучасна антифунгальна терапія повинна базуватися на принципах, які включають використання ефективних та безпечних протигрибних засобів.

До числа препаратів, що пригнічують ріст патогенних та умовно-патогенних грибів, належать сполуки різної хімічної структури. Найпоширенішою є класифікація протигрибних засобів, побудована на основі їх хімічної структури:

1. Полієнові антибіотики (класифікуються за кількістю ненасичених подвійних зв'язків).
2. Неполієнові антибіотики: гризеофульвін.
3. Азоли – препарати цієї групи поєднуються за принципом наявності в їх хімічній структурі п'ятичленного гетероциклу.

Імідазоли – препарати, які містять один п'ятичленний гетероцикл із двома атомами азоту.

- перша генерація: клотримазол, міконазолу нітрат, ізоконазол, біфоназол, аміназол;
- друга генерація: еконазол, тіконазол;

- третя генерація: кетоконазол, сулькозолу нітрат, оксиназол;

Триазоли (містять один п'ятичленний гетероцикл із трьома атомами азоту): флуконазол, ітраконазол, терконазол, фторконазол, вориконазол, позаконазол.

4. Анілінові барвники: метиленовий синій, генціановий фіолетовий, брильянтовий зелений, фулорцин.
5. Препарати йоду: спиртовий розчин йоду, йодистий калій.
6. Бісчетвертинні амонієві солі: декамін.
7. Похідні ундециленової кислоти: мікосептин, цинкундан, ундецин.
8. Трикарбонати: толциклат.
9. Арени: нітрофенол, толнафлат.
10. Піримідини: флуороцитозин, циклопіроксоламін.
11. Морфоліни: аморфолін.
12. Аліламіни: нафтифін, тербінафін.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ:

1. Дайте характеристику збудника висівкового лишая.
2. Дайте загальну характеристику збудників мікроспорій.
3. Дайте загальну характеристику збудників трихофітій.
4. Дайте загальну характеристику збудників епідермофітій.
5. Дайте загальну характеристику збудників підшкірних мікозів.
6. Дайте загальну характеристику збудників глибоких (вісцеральних) мікозів.
7. Які мікотичні інфекції відносять до особливо небезпечних?
8. Опишіть властивості збудника і патогенез кандидозів.
9. Опишіть особливості мікологічних методів виділення грибів та їх ідентифікації.
10. Наведіть основні антифунгальні препарати для лікування мікозів.

22 РОЗДІЛ

ПРОТОЗООЛОГІЯ

Відсоток найпростіших, що мають медичне значення, є незначним серед відомих на сьогодні представників підцарства Protozoa, що вегетують у різних біоценозах. Медична протозоологія вивчає найпростіших, що спричиняють захворювання (інвазії) у людей.

Частина паразитичних видів найпростіших належить до облігатних (абсолютних), оскільки для них паразитизм є обов'язковим і єдиним способом існування (наприклад, трихомонади, лямблії тощо). Інші вільноживучі представники найпростіших можуть викликати захворювання у людей лише за певних обставин при потрапленні в організм людини, і цей етап не є обов'язковим для збереження виду; вони називаються факультативними, або випадковими (неглерії, акантамеби).

Цикли розвитку найпростіших і структура паразитарних систем досить специфічні для кожного виду. У найпростіших зі статевим циклом розмноження формування статевозрілої форми проходить у певних видах, які називаються дефінітивними або кінцевими. Решта видів, де відбуваються інші стадії розвитку паразита, називаються проміжними. Так, малярійний комар є дефінітивним видом при малярії, бо в ньому формується спорозоїт (статевозріла форма), а людина – проміжним, бо у неї відбува-

ється нестатеве розмноження (мерозогонія) плазмодія малярії.

Резервуарами найпростіших можуть бути тварини; такі інвазії називаються зоонозами (лейшманіоз), якщо люди – антропонозами (лямбліоз, трихомоноз, малярія), довкілля – сапронозами (неглерії, акантамеби). За ступенем патогенності частина найпростіших належить до абсолютно патогенних (плазмодії малярії, лейшманії), інші – до паразитів-опортуністів (токсоплазма, пневмоцисти, криптоспоридії). В останньому випадку інвазія виникає в організмі людей із зниженою імунною реактивністю (імуносупресією).

Патогенні найпростіші уражують різні системи і органи (табл. 22.1). За цією ознакою вони поділяються на порожнинні (просвітні) і тканинні.

В основі патогенезу інвазій – механічна дія, сенсibilізуючий вплив, порушення процесів метаболізму (конкуренція за субстрати живлення), порушення локальних біоценозів, імунопатологічні реакції відповідно до особливостей найпростішого.

Патогенні для людини найпростіші належать до домену *Eukaryota*, царства *Protozoa* і представлені 4 типами: *Sarcomastigophora* (саркодові та джгутиконосці), *Apicomplexa* (споровики), *Ciliophora* (війкові), *Microspora* (мікроспоридії).

Таблиця 22.1. Патологічні стани, що виникають у людей при ураженні випадковими і облігатними найпростішими

Збудник	Патологічні стани, що їх викликають найпростіші
<i>Acanthamoeba spp.</i>	Первинний амебний менінгіт, менінгоенцефаліт, пневмонія, кератит, ГРВІ-подібний стан
<i>Babesia divergens, Babesia microti</i>	Бабезіоз
<i>Balamuthia mandrillaris</i>	Первинний амебний менінгоенцефаліт
<i>Balantidium coli</i>	Балантидіаз: коліт, виразкування, абсцеси товстої кишки
<i>Blastocystis hominis</i>	Бластоцистоз: ентерит, гастроентерит, ентероколіт, коліт
<i>Brachiola connori</i>	Брахіольоз: рецидивуюча діарея, ураження респіраторного тракту, летаргія
<i>Cryptosporidium spp.</i>	Криптоспоридіоз: кишковий, легеневий, дисемінований
<i>Cyclospora cayetanensis</i>	Циклоспороз кишковий
<i>Dientamoeba fragilis</i>	Дієнтамебіаз: проноси, закрепи, диспепсичні прояви
<i>Entamoeba histolytica</i>	Амебіаз кишковий: дизентерійний амебний коліт Амебіаз позакишковий: печінковий – гостре негнійне ураження печінки і абсцес печінки; плевролегеневий, церебральний, перикардит, амебіаз шкіри, сечостатеви́й амебіаз
<i>Enterocytozoon bienersi</i>	Ентероцитозооноз: локальні грануломатозні процеси, діарея, холецистит
<i>Enterocytozoon intestinalis</i>	Мікроспоридіоз: водяниста діарея, кератокон'юнктивіт, синусит, бронхіт, пневмонія, нефрит, уретрит, цистит; дисеміновані інфекції
<i>Enterocytozoon hellem</i>	Мікроспоридіоз: кератокон'юнктивіт, гострий нефрит, ниркова недостатність, інтерстиціальна пневмонія, синусит, бронхіт, уретрит, цистит, дисеміновані поліорганні ураження
<i>Enterocytozoon cuniculi</i>	Мікроспоридіоз: кератокон'юнктивіт, дисеміновані інфекції
<i>Isoospora spp.</i>	Ізооспороз кишковий і дисемінований
<i>Lambia intestinalis (Giardia lamblia)</i>	Лямбліоз: кишкова, гепатобіліарна, астенична форми
<i>Naegleria fowleri</i>	Первинний амебний менінгоенцефаліт, генералізована інвазія (септичний стан), пневмонія, кератит, кератокон'юнктивіт, риніт
<i>Nosema ocularum</i>	Кератит, кератоувеїт
<i>Leishmania donovani</i>	Вісцеральний лейшманіоз: індійська форма
<i>Leishmania donovani infantum</i>	Вісцеральний лейшманіоз: середземноморсько-середньоазійська форма
<i>Leishmania archibaldi</i>	Вісцеральний лейшманіоз: східноафриканський
<i>Leishmania tropica</i>	Шкірний лейшманіоз: антропонозна форма
<i>Leishmania major</i>	Шкірний лейшманіоз: зоонозна форма
<i>Leishmania nilotica</i>	Шкірний лейшманіоз: суданська форма
<i>Leishmania mexicana mexicana</i>	Шкірний лейшманіоз: мексиканська форма
<i>Leishmania peruviana</i>	Шкірний лейшманіоз: перуанська форма

Продовження табл. 22.1

Збудник	Патологічні стани, що їх викликають найпростіші
<i>Leishmania braziliensis guyanensis</i>	Шкірний лейшманіоз: гвіанська форма
<i>Leishmania braziliensis panamensis</i>	Шкірний лейшманіоз: панамська форма
<i>Leishmania braziliensis braziliensis</i>	Шкірний лейшманіоз: шкірно-слизовий Нового світу
<i>Plasmodium vivax</i>	Малярія триденна
<i>Plasmodium ovale</i>	Малярія овале
<i>Plasmodium malariae</i>	Малярія чотириденна
<i>Plasmodium falciparum</i>	Малярія тропічна
<i>Sarcocystis spp.</i>	Саркоцистоз: кишковий, м'язовий
<i>Toxoplasma gondii</i>	Токсоплазмоз набутий і вроджений
<i>Trichomonas vaginalis</i>	Трихомонозний вагініт, уретрит, простатит
<i>Trichomonas hominis</i>	Трихомонозний коліт
<i>Trichomonas tenax</i>	Пародонтоз, гінгівіт, ангіна, хронічний бронхіт, еозинофільна пневмонія
<i>Trypanosoma brucei gambiense</i>	Африканський трипаносомоз: гамбійська форма
<i>Trypanosoma brucei rhodesiense</i>	Африканський трипаносомоз: родезійська форма
<i>Trypanosoma cruzi</i>	Американський трипаносомоз (хвороба Шагаса)
<i>Vittaforma corneae</i>	Кератит

22.1.

САРКОДОВІ

До підтипу Sarcodina належать патогенні амеби: дизентерійна амеба (рід *Entamoeba*), неглерії (рід *Naegleria*), акантамеби (рід *Acanthamoeba*), баламутія (рід *Balamuthia*).

22.1.1. ЗБУДНИК АМЕБІАЗУ – ENTAMOEBA HISTOLYTICA

Назва збудника походить від грец. *amoibe* – мінливий, оскільки форма клітини змінюється під час

руху амеби внаслідок утворення виростів – псевдоподій. Дизентерійна амеба була відкрита у 1875 році Ф. А. Лешем. За сучасною класифікацією вона належить до класу Lobosia типу Sarcomastigophorae підтипу Sarcodina загону Amoebida роду *Entamoeba*. У світі інвазовані *Entamoeba histolytica* понад 480 млн людей, з яких до 10 % мають клінічні форми хвороби і 40–100 тис. помирають. Хвороба переважно поширена у субтропічних і тропічних зонах.

Цикл розвитку, морфологія. Цикл розвитку відбувається послідовно з утворенням: цисти – малої

форми (*forma minuta*, просвітна) – великої форми (*forma magna*, тканинна форма, еритрофаг) – прецисти – цисти. Цисти формуються у довкіллі, а інші стадії – в кишечнику інвазованої людини. За добу з організму людини виділяється до 8 млн цист.

Циста (*forma cysta*) є круглою, безбарвною клітиною, розміром 10–15 мкм, містить 4 ядра (рис. 22.1); прециста – 10–18 мкм, має ендоплазму. Мала форма (*forma minuta*) міститься у верх-

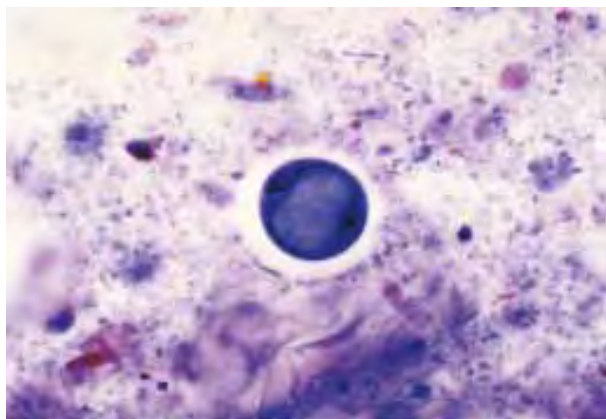


Рис. 22.1. *Entamoeba histolytica*, форма циста

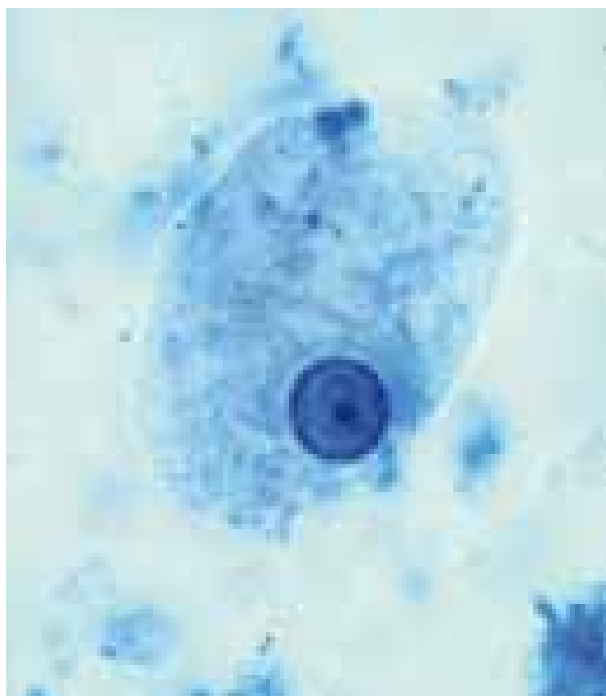


Рис. 22.2. *Entamoeba histolytica*, форма мінута

ньому відділі товстої кишки як коменсал, розміром 15–25 мкм, характерна сповільнена рухомість (рис. 22.2). Велика форма (*forma magna*) – 20–40 мкм (20–25 мкм), не має постійної форми, містить екто- і ендоплазму, фагоцитовані еритроцити, невелике ядро, характерним є активний швидкий пульсуючий рух шляхом утворення псевдоподій (рис. 22.3).

Стійкість до фізико-хімічних впливів. Вегетативні форми гинуть поза організмом людини протягом 15–30 хв. Цисти стійкі у довкіллі: у випорожненнях при +10–20 °C – 3...30 діб, у водопровідній воді при 20 °C – 1 міс., стічних водах – 130 днів; продуктах харчування (молоко) – до 15 діб.

Епідеміологія. Джерелом інфекції є людина (хворий або носій); механізм передачі – фекально-оральний, циста потрапляє в організм із продуктами харчування, водою. Захворюваність у неендемічних країнах спорадична (імуносупресивні особи), рівень також залежить від санітарного благоустрою території. Сприйнятливість висока, хворіють переважно особи старше 5 років. Сезонність – весняно-літня.

Патогенез і клінічні прояви. Факторами патогенності *forma magna* є лектини оболонки, протеази, гемолізину, гіалуронідаза, які забезпечують

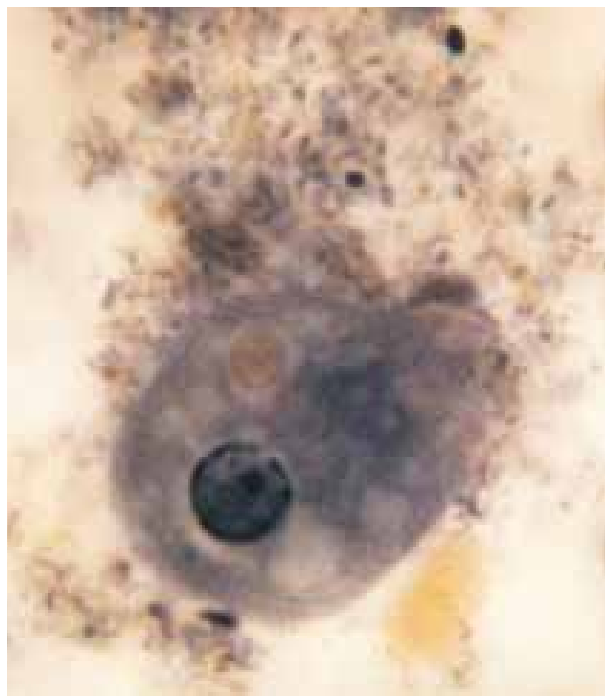


Рис. 22.3. *Entamoeba histolytica*, форма магна.

пенетрацію стінки товстої кишки з розвитком коагуляційного некрозу, що проявляється виразками у товстому кишечнику, криваво-слизовими випорожненнями ("малинове желе").

Інкубаційний період – від 1–2 тижнів до 3–4 місяців. Розрізняють амебіаз кишковий (амебна дизентерія, дизентерійний амебний коліт), а також амебіаз позакишковий: печінковий – гострий негнійний і абсцес печінки; плевролегеневий, церебральний, перикардит, амебіаз шкіри, сечостатевої амебіаз. Форма перебігу інвазії може бути гостра і хронічна (рецидивуюча, безперервна).

Лабораторна діагностика. Матеріалом для досліджень є випорожнення, ректальні мазки, біоптати, аспірати, біопсійний матеріал, сироватка крові. Паразитологічні дослідження включають мікроскопічний, серологічний (РЗК, ІФА, РІФ, нейтралізації, РГГА) методи.

Специфічне лікування і профілактика. Специфічна імунопрофілактика не розроблена, лікування – метронідазол, тинідазол, орнідазол, ніфуротель, дилоксанід фураат, делагіл, паромоміцин, тетрациклін.

22.1.2. ВІЛЬНОЖИВУЧІ ПАТОГЕННІ АМЕБИ

Вільноживучі патогенні для людини амеби представлені 3 родами: *Naegleria*, *Acanthamoeba*, *Balamuthia*. Хоча вони викликають поодинокі захворювання, але при ураженні ЦНС практично всі завершуються летально.

22.1.2.1. Неглерії (під *Naegleria*)

Уперше амеби були виділені з ґрунту в 1930 році *Douglas*, а в 1948 році *Derrick* описав менінгоенцефаліт з летальним завершенням, викликаний цими найпростішими. Класифікаційно до рівня роду (під *Naegleria*) неглерії належать до тих же таксонів, що й збудник амебіазу.

Цикл розвитку, морфологія. Виділяють два періоди у циклі розвитку неглерій: в організмі людини – амебовидна і джгутикова; у довкіллі – циста. Амеба на амебовидній стадії має розміри 6–25 мкм, енто- і екзоплазму, ядро 2,8–5,5 мкм із центральною каріосоною, псевдоподії, рух – швидкий (рис. 22.4); джгутикова стадія – 10,4–28,3 мкм, грушоподібна форма, два джгутики. Циста – 8,6–16,6 мкм, округла, оболонка містить целюлозу.

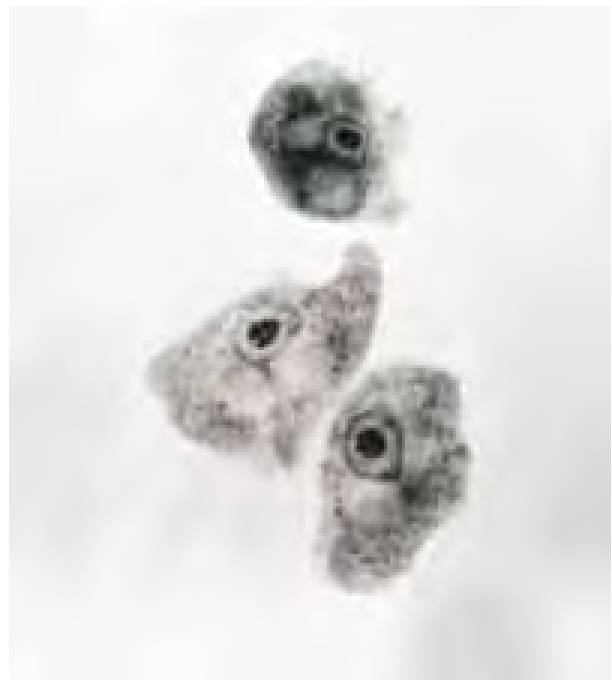


Рис. 22.4. Неглерії. Амебовидна стадія

Стійкість до фізико-хімічних впливів. Цисти зберігаються у довкіллі при +25–27 °С до 3 місяців, стійкі до висушування, заморожування, дезінфектантів. Вегетативні форми гинуть поза організмом людини протягом 30 хв.

Культивування. Неглерії ростуть при 15–37 °С на агарі, де попередньо засіяні *Escherichia coli*. Культивування також проводиться в КК (HeLa, HEp-2, VERO тощо), в організмі експериментальних тварин (мавп, мишей).

Епідеміологія. Резервуар і джерело інфекції – довкілля (водні об'єкти, ґрунт, фільтри кондиціонерів); механізми передачі – повітряний (краплинний, пиловий) і контактний; вхідні ворота – слизові носоглотки або кон'юнктива ока; захворюваність – спорадична (імуносупресивні особи), сприйнятливість – низька, сезонність – літня (купальний сезон).

Патогенез і клінічні прояви. Фактори патогенності вивчені недостатньо. Інкубаційний період 3–7 днів. Клінічна картина може маніфестувати первинним амебним грануломатозним менінгоенцефалітом, генералізованою інвазією (септичний стан), пневмонією, кератитом, кератокон'юнктивітом, ринітом. Летальність – до 100 % на 2–7 добу хвороби.

Лабораторна діагностика. Матеріал для дослідження – СМР, ексудат із виразки, біоптати, патологоанатомічний матеріал (мозок). Використовуються наступні методи: мікроскопічний, бактеріологічний – співкультивування з *E. coli*; виділення в КК (HeLa, HEp-2); а також серологічний (РЗК, ІФА, РІФ).

Специфічне лікування і профілактика. Специфічна імунпрофілактика не розроблена, лікування – амфотерицин В, міконазол, рифампіцин.

22.1.2.2. Акантамеби (рід *Acanthamoeba*)

Здатність акантамеб уражувати клітини тканин ссавців уперше показано у 1958 році. Таксономічні характеристики аналогічні до вищезазначених найпростіших до рівня роду (рід *Acanthamoeba*).

Цикл розвитку, морфологія. Цикл розвитку включає вегетативну форму (трофозоїт) і цисту. Трофозоїт має розміри 15–45 мкм, ендо- і екзоплазму, ядро 7 мкм з великим ядерцем, псевдоподії голкоподібні. Цисти розміром 9–27 мкм мають у стінці целюлозу (рис. 22.5).

Стійкість до фізико-хімічних впливів. Стійкі до дезінфектантів, заморожування і висушування.

Культивування. На штучних поживних середовищах проводиться з попереднім засівом *Enterobacter aerogenes* або *Escherichia coli*. Куль-

тивування можливе в КК і організмі експериментальних тварин.

Епідеміологія. Резервуаром і джерелом інвазії є довкілля (водні об'єкти, ґрунт). Акантамеби можуть поширюватися різними механізмами передачі: повітряним (краплинний, пиловий), контактним (контактні лінзи, вода); вхідними воротами є слизові носоглотки або кон'юнктива ока. Захворюваність є спорадичною серед осіб вікових груп 4–28 років. Сприйнятливість низька, сезонність – літня.

Патогенез і клінічні прояви. Акантамеби зі слизових поширюються нюхальними нервами через решічасту кістку до ЦНС. Факторами патогенності є гідролази, пепсин. Інкубаційний період 3–7 (15) днів. Первинний амебний менінгіт, менінгоенцефаліт, пневмонія, кератит, ГРВІ. Летальність – до 100 %. Описано носійство амеби у носоглотці, розвиток запальних процесів у верхніх дихальних шляхах, амебний кератит.

Лабораторна діагностика. Матеріалом для дослідження є СМР, секційний матеріал. Акантамеби виявляються мікроскопічним, бактеріологічним, серологічними (РЗК, ІФА, РІФ) методами. Виділення проводиться також в КК (HeLa, HEp-2).

Специфічне лікування і профілактика. Специфічна імунпрофілактика не розроблена, лікування – клотримазол, сульфаніламід, 5-фторцитозин.

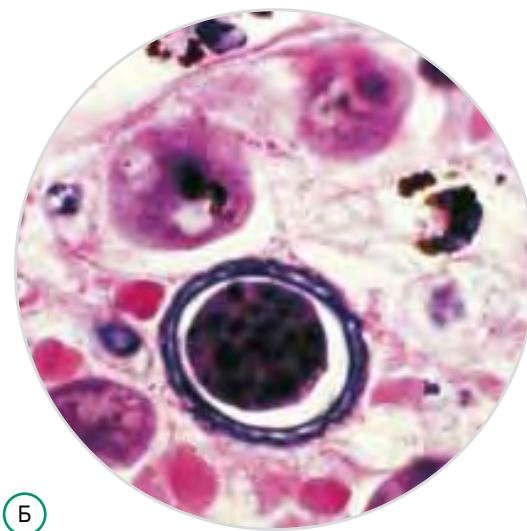
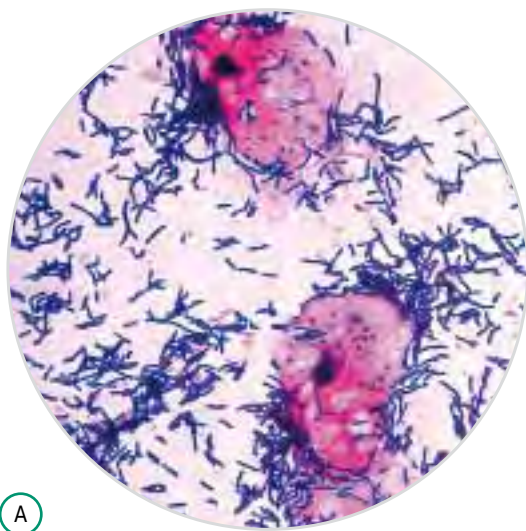


Рис. 22.5. Акантамеби: А – трофозоїт, Б – циста

Підтип Mastigophora об'єднує найпростіших 4 родів: *Leishmania*, *Trypanosoma*, *Giardia*, *Trichomonas*. Спільною морфологічною ознакою є наявність джгутика як органіда руху, від чого підтип і дістав назву.

22.2.1. ЗБУДНИКИ ЛЕЙШМАНІОЗУ (*LEISHMANIA* SPP.)

Уперше збудник шкірного лейшманіозу описав у 1898 році П. Ф. Боровський у Ташкенті, а *W. B. Leishman* (1900) і *C. Donovan* (1903) описали збудника вісцерального лейшманіозу. Лейшманіози є трансмісивними захворюваннями, що поширені у 85 країнах світу, де щорічно реєструється до 40–60 млн хворих. Із 30 видів лейшманій патогенними для людини є 21: *Leishmania donovani* – комплекс (*L. donovani*, *L. infantum*, *L. chagasi*); *Leishmania mexicana* – комплекс (*L. mexicana*, *L. amazonensis*, *L. venesuelensis*); *L. tropica*, *L. major*, *L. aethiopica*; до підроду *Viannai* входять *L. (V.) braziliensis*, *L. (V.) guyanensis*, *L. (V.) panamensis*, *L. (V.) peruviana*. За класифікацією лейшманії належать до типу *Sarcomastigophorae* підтипу *Mastigophora* класу *Zoomastigophorea* загону *Kinetoplastida* родини *Trypanosomatidae* роду *Leishmania*.

Лейшманії є внутрішньоклітинними паразитами. В організмі людини і тварин проходить безстатевий розвиток – амагастиготний (безджгутиковий) цикл – у макрофагах і ретикулогістіоцитарних клітинах. Паразити овальні, 1–3×2–6 мкм, мають ядро, кінетопласт, без джгутиків, діляться бінарним поділом (рис. 22.6). У москітах формуються промастиготи – веретеноподібні, 4–6×10–12 мкм, мають джгутик (рис. 22.7).

Лейшманії вирощуються на штучних середовищах (NNN) при 23 °С, на хоріоналантаїсній оболонці курячого зародка, в КК, в експериментальних тваринах (мавпи, миші, сірійські хом'ячки). У культурі нерідко утворюють розетки (рис. 22.8).

Лейшманіози, що викликаються *L. tropica* і *L. donovani*, належать до антропонозів, а решта – до зооантропонозних хвороб. Паразитарна система при лейшманіозі включає: хижих ссавців (лисиця, собака, бурундук), гризунів, домашніх тварин – людину – москітів (флеботомус); для *L. tropica* і *L. donovani*: людина – москіти. Резервуаром паразита є: при шкірному антропонозному лейшманіозі – людина; при шкірному зоонозному лейшманіозі – гризуни; при вісцеральному лейшманіозі – людина (індійський) або собаки, шакали, лисиці, гризуни (середземноморсько-середньоазійський);

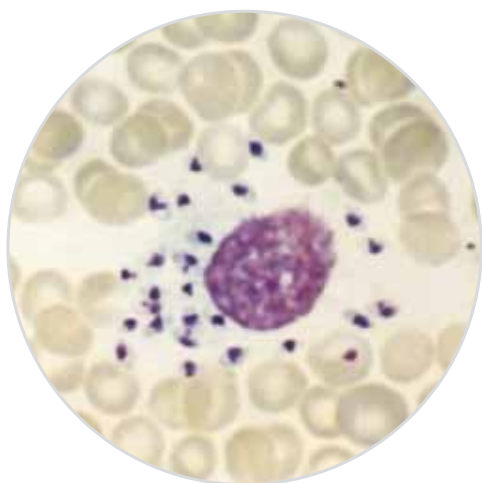


Рис. 22.6. Лейшманії у макрофазі. Безджгутикова форма

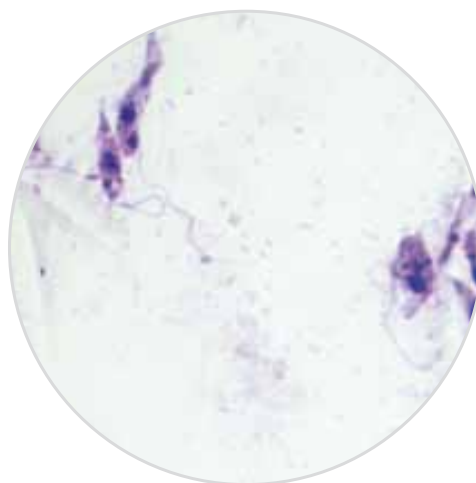


Рис. 22.7. Лейшманії, джгутикова форма



Рис. 22.8. Розетки лейшманій

при шкірно-слизовому – гризуни, дикі й домашні тварини. Механізм передачі – трансмісивний (москіти роду *Phlebotomus*); захворюваність – спалахова/спорадична, сприйнятливість – висока, сезонність – осінь і весна наступного року (інфікування – літом).

22.2.1.1. Збудники вісцерального лейшманіозу – *Leishmania donovani* – комплекс (*L. donovani*, *L. donovani infantum*, *L. chagasi*)

Захворювання ендемічні в Індії, Пакистані, Бангладеш, Непалі.

Епідеміологія. Резервуаром паразита є людина (*L. donovani*), собаки, шакали, лисиці, гризуни (*L. donovani infantum*), людина і ссавці (*L. chagasi*). Передача збудника відбувається трансмісивно москітами *Phlebotomus*, можлива при трансфузіях. Уражуються переважно діти віком 1–5 років; особи, що прибувають на ендемічні території. Формуються три типи осередків: природні, сільські та міські.

Патогенез і клінічні прояви. Патогенез зумовлений імунопатологічними процесами, як реакції організму на компоненти розпаду клітин збудника; ураженням клітин селезінки, печінки, кісткового мозку. На місці укусу виникають вузлики, що потім зникають. Інкубаційний період 2–3 тижні – 10–12 місяців. Вісцеральні лейшманіози характеризуються хронічним перебігом, хвилеподібною гарячкою, спленогепатомегалією, прогресуючою

анемією, лейкопенією, тромбоцитопенією і кахексією. Хвороба перебігає у три періоди: початковий, спленомегалічний, кахектичний. Форма хвороби залежить від виду збудника: індійська форма – при ураженні *L. donovani*, середземноморсько-середньоазійська – *L. donovani infantum*, східно-африканська – *L. archibaldi*. Летальне завершення – на фоні геморагічного синдрому, анемії, ураження серцево-судинної, ендокринної систем.

Лабораторна діагностика. Матеріалом для дослідження є кров, пунктат кісткового мозку, сироватка крові, пунктат лімфатичних вузлів. Дослідження проводяться з використанням мікроскопічного, бактеріологічного, серологічного (ІФА, РІФ) методів і шкірно-алергічного тесту.

Специфічне лікування і профілактика. Специфічна імунпрофілактика не розроблена, лікування – солюсурмін, неостибозан, пентамідин, акрихін, амфотерицин В.

22.2.1.2. Збудники шкірного лейшманіозу – *Leishmania tropica* – комплекс (*L. tropica*, *L. major*, *L. aethiopica*)

Шкірний лейшманіоз антропонозний реєструється в країнах Близького Сходу, Західної і Північної Африки, західній частині Індії, країнах Середньої Азії.

Епідеміологія. Резервуаром паразита є гризуни, людина, механізм передачі – трансмісивний. Переважно поширена хвороба серед міських жителів, постінфекційний імунітет – позитивний.

Патогенез і клінічні прояви. В місці укусу виникає продуктивне запалення з формуванням гранульом (лейшманіоми), звідки паразит поширюється лімфогенно (рис. 22.9). Інкубаційний період – 2–8 місяців – 1,5 років. Розрізняють такі клінічні стадії: первинна лейшманіома, подальші ранні та пізні лейшманіоми, дифузно-інфільтративна лейшманіома, туберкулоїдний шкірний лейшманіоз. Форми лейшманіозу визначаються видом паразита: антропонозна (*L. tropica*), зоонозна (*L. major*), суданська (*L. nilotica*), мексиканська (*L. mexicana mexicana*), перуанська (*L. peruviana*), гвіанська (*L. braziliensis guyanensis*), панамська (*L. braziliensis panamensis*).

Лабораторна діагностика. Досліджується матеріал (зішкріб, пунктат) із горбика, виразки мікроскопічним, бактеріологічним, біологічним методами.



Рис. 22.9. Шкірний лейшманіоз

Специфічне лікування і профілактика. Специфічна імунопрофілактика не розроблена, лікування – солісурмін, глюкантим, пентостан, пентамідин, мономіцин, амінохінол.

22.2.2. ЗБУДНИКИ ТРИПАНОСОМОЗУ

Назва збудника походить від двох грец. слів (*trypanon* – свердло і *sōma* – тіло), що відтворюють морфологічні ознаки клітини паразита. Три патогенних для людини трипаносоми були виявлені на початку XX сторіччя: у 1902 р. *D. Datone* (*T. brucei gambiense*), у 1908 р. *S. Shagas* (*T. cruzi*), у 1910 р. *G. Fantene* (*T. brucei rhodesiense*). У світі

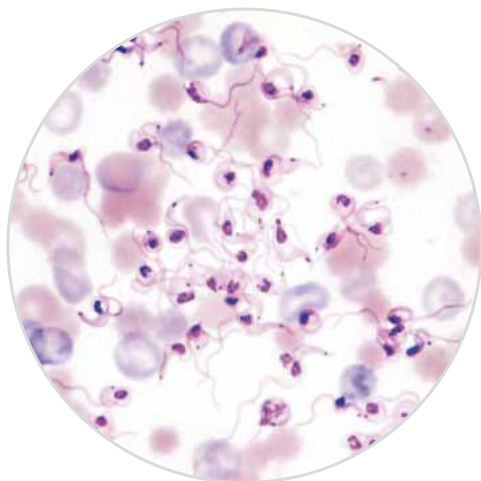


Рис. 22.10. Трипаносоми в крові. Фарбування за Романовським – Гімзою

щорічно реєструється до 200–300 млн хворих на африканський трипаносомоз і 16–18 млн – на американський трипаносомоз: облігатно-трансмисивні природноосередкові паразитози. Таксономічні характеристики до рівня родини аналогічні лейшманіям. Цикл розвитку трипаносом проходить в організмі хребетних (трипомастиготи, амастиготи) і безхребетних (епімастиготи). Трипаносоми мають довгасте тіло, ядро розташоване у центральній частині, кінетопласт у задній частині, від якого відходить джгутик, а вздовж усього тіла і джгутика проходить ундулююча мембрана. Розмноження відбувається шляхом бінарного поздовжнього поділу клітини (рис. 22.10).

22.2.2.1. Збудники африканського трипаносомозу *Tripanosoma brucei gambiense* і *Tripanosoma brucei rhodesiense*

Африканський трипаносомоз (син.: сонна хвороба) поширений у 28 країнах Африки – від 15° північної широти до 39° південної широти. Гамбійська форма переважно реєструється у західній і центральній, а родезійська – у східній і південно-східній частині континенту.

Цикл розвитку, морфологія. В організмі людини і тварин паразит перебуває у кровообігу, спинномозковій рідині та паренхіматозних органах. На стадії трипомастиготи (трипаносомальна стадія) у кров'яному руслі трипаносома має розміри 1,5–3×15–30 мкм; у переносниках (муха цеце) паразит існує на стадії трипо- і епімастиготи (кридіальна стадія) – 4–6×10–12 мкм.

Епідеміологія. Паразитарна система наступна: травоядні тварини (велика рогата худоба, дикі травоядні тварини) – муха цеце (рід *Glossina*) – людина (рис. 22.11). Резервуаром *T. brucei gambiense* є свині, ВРХ, собаки, вівці, окремі види антилоп; *T. brucei rhodesiense* – леви, гієни, антилопи, ВРХ, вівці, кози. Джерелом інфекції є заражений організм тварини, при гамбійській формі – людина, звідки збудник специфічною інокуляцією поширюється до інших людей. Паразит накопичується у слинних залозах мухи цеце. Захворюваність людей спалахова або спорадична, сприйнятливість – висока, сезонність відсутня.

Патогенез і клінічні прояви. Патогенез зумовлений імунопатологічними процесами (компоненти розпаду клітин збудника), механічною деструкцією тканин (гемолітична анемія). У місці укусу кома-



Рис. 22.11. Муха цеце – переносник трипаносом

хи виникає трипаносомний шанкр, далі йде фаза паразитемії, що призводить до дисемінації трипаносом. На всіх стадіях відбувається розмноження паразита. Гамбійська форма хвороби є хронічною, а родезійська – переважно гострою і з гіршим прогнозом для життя. Клінічно хвороба проявляється гарячкою, анемією, кахексією, нирковою недостатністю, менінгоенцефалітом (депресія, сонливість, кома), переважно летальним завершенням.

Лабораторна діагностика. Матеріалом для дослідження може бути кров, аспірат лімфатичних вузлів або шанкру, стерильний пунктат, ліквор. Дослідження проводять мікроскопічним (Романовського – Гімзи), серологічним (ІФА, РІФ, РА, РНГА), біологічним, генетичним (ПЛР) методами.

Специфічне лікування і профілактика. Специфічна імунопрофілактика не розроблена, лікування – ніфуртімокс, бензнідазол, меларсопрол, сурамін, солюсурмін, неостибозан, пентамідин.

22.2.2.2. Збудник американського трипаносомозу *Trypanosoma cruzi*

Захворювання (син.: хвороба Шагаса) поширене у країнах Центральної та Південної Америки (Мексика, південь Аргентина).

Цикл розвитку, морфологія. В організмі людини і тварин паразит перебуває у кровотоці або паренхіматозних органах і м'язах. Трипомастиготна форма (у крові) паразита довгаста, 1,5–4,0×16–

22 мкм, має джгутик, ундулюючу мембрану; амастиготна (тканинна) форма (у м'язах та інших тканинах) – овальна, безджгутикова, характерним є бінарний поділ. Уражені клітини, що містять 500 і більше трипаносом, називають псевдоцистами. У переносниках (триатомові клопи) паразити присутні на стадії епімастиготи: веретеноподібні, 4–6×10–12 мкм, мають джгутик; а також метациклічної трипомастиготи.

Епідеміологія. Резервуаром паразита є понад 150 видів тварин, з яких найбільш значимими є гризуни, мавпи, кури, білки, броненосці, опосуми; переносниками – клопи родини Reduviidae (триатомові клопи, інші), які стають заразними на 6–7 добу від смоктання інфікованої крові. Людина заражається при втиранні у слизові або шкіру випорожнень клопів, де паразит первинно розмножується, спричиняючи утворення щільного темно-червоного інфільтрату. У 1 грамі випорожнень клопа міститься до 3,5 тис. трипаносом. Паразит може поширюватися штучним шляхом (при гемотрансфузіях, трансплантації органів тощо).

Патогенез і клінічні прояви. В основі патогенезу – механічна деструкція клітин, де накопичується паразит; автоімунні процеси. Стадія паразитемії не супроводжується розмноженням трипаносом. У м'язах і внутрішніх органах (щитоподібна залоза, серце, ЦНС, статеві залози), де паразит розмножується, виникає порушення функції. Інкубаційний період – 7–30 днів. Хвороба проявляється гарячкою, симптомами з боку ШКТ, ЦНС, лімфаденопатією, спленомегалією, мікседемою, інфантилізмом. Прогноз залежить від віку уражених: для немовлят – летальне завершення; діти старших вікових груп – підгострий перебіг; дорослі – можливі гострий і хронічний перебіг хвороби. Хронічна форма проявляється через 10–20 років гострим початком і подальшим розвитком кардіопатій (до 30 % випадків), патології ШКТ (6 %) і нефропатій (3 %).

Лабораторна діагностика, специфічне лікування і профілактика подібні до африканського трипаносомозу.

22.2.3. ЗБУДНИК ЛЯМБЛІОЗУ *GIARDIA LAMBLIA (LAMBLIA INTESTINALIS)*

Збудник лямбліозу було відкрито у 1859 році *D. Liable*, на честь якого він і дістав видову назву. Паразит належить до типу Sarcostomastigophorae під-

типу Mastigophora класу Zoomastigophorea родини Diplomonadida роду Giardia. Інвазія поширена у всьому світі, рівень ураженості населення коливається від 2–5 % (індустріально розвинуті держави) до 50 % (країни, що розвиваються). Лямбліоз належить до групи антропонозних кишкових інвазій.

Цикл розвитку, морфологія. Цикл розвитку лямблій включає вегетативну форму (у тонкій кишці людини) і цисту (нижні відділи кишок і довкілля). Вегетативна форма (трофозоїт) грушоподібна, симетрична, 9–20×5–10 мкм, рухома, має 2 ядра, 4 пари джгутиків, розмножується поздовжнім поділом (рис. 22.12). Цисти – овальні, 7–10×8–18 мкм, 2–4 ядра, згорнуті джгутики, товста двоконтурна оболонка (рис. 22.13).

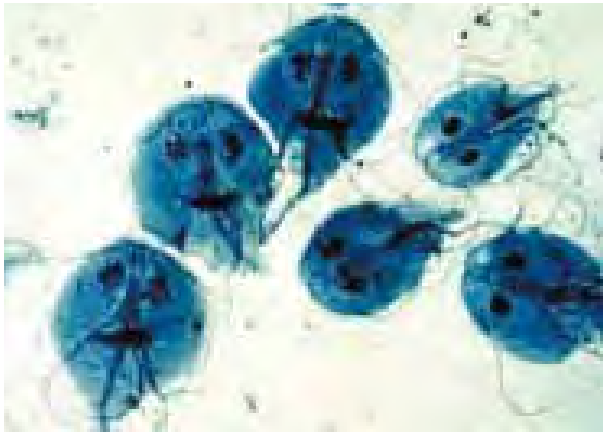


Рис. 22.12. Лямблії. Вегетативна форма



Рис. 22.13. Циста лямблій

Стійкість до фізико-хімічних впливів. Цисти не втрачають інфекційності 3 тижні при перебуванні у довкіллі при +21 °С, у воді при +8 °С – до 3 місяців при хлоруванні води, але миттєво гинуть при кип'ятінні.

Епідеміологія. Джерелом інфекції є людина – хворий або носій, а також тварини (собаки, ВРХ, свині, бобри); механізм передачі – фекально-оральний, можливий контактний при гомосексуальних зв'язках; захворюваність – спалахова/спорадична, сприйнятливості людини висока, сезонність – осінь і весна наступного року (інфікування – літом).

Патогенез і клінічні прояви. В основі патогенезу – вплив інвертази, лактази, амілази, естерази, фосфатази, механічні порушення у місцях фіксації паразита, сенсibiliзація, порушення мембранного травлення і моторики у тонкій кишці. Інкубаційний період від 2–3 тижнів до 10–12 місяців. Клінічно розрізняють кишкову, гепатобіліарну, астеничну форми лямбліозу. Можливе спонтанне звільнення організму людини від лямблій, а також хронічне носійство.

Лабораторна діагностика. Матеріалом для дослідження є випорожнення, дуоденальний вміст, жовч. При мікроскопії (методи збагачення формаліно-ефірний, флотаційний) виявляють цисти і вегетативні форми (діарейні стани), лямблії виявляють бактеріологічним методом (середовище NNN); серологічна діагностика проводиться з використанням ІФА, РІФ (рис. 22.14).

Специфічне лікування і профілактика. Специфічна імунопрофілактика не розроблена, лікуван-

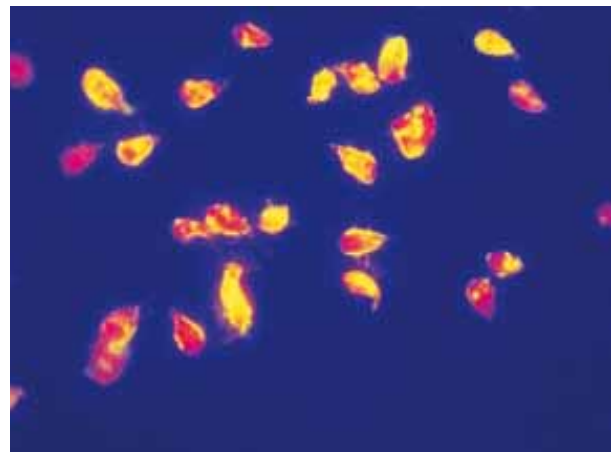


Рис. 22.14. Виявлення лямблій в РІФ

ня – трихопол, фуразолідон, тинідазол, амінохінол, ліберал, макмірор.

22.2.4. ЗБУДНИКИ ТРИХОМОНОЗУ

Назва роду походить від двох грец. слів: *thrixos* – волосина, *monos* – єдиний, за виявленим при мікроскопії одним джгутиком. Патогенні три види трихомонад були відкриті: у 1773 році *O. Muller* (*T. tenax*), у 1836 році *A. Donne* (*T. vaginalis*), у 1860 році *K. Daven* (*T. hominis*). За сучасною класифікацією ці найпростіші належать до Protozoa типу Sarcomastigophorae підтипу Mastigophora класу Zoomastigophorea родини Trichomonadida роду Trichomonas. Вони спричиняють у людини вагініти, уретрити (*T. vaginalis*), гінгівіти, пародонтоз (*T. tenax*), виразковий коліт (*T. hominis*). Щорічно у світі реєструється до 170 млн нових випадків захворювань на сечостатевий трихомоноз – антропонозне захворювання з контактним механізмом передачі, рівень поширеності якого серед жінок становить 5–20 %, а серед чоловіків – до 5 %.

22.2.4.1. Трихомоноз сечостатевий – *Trichomonas vaginalis*

Цикл розвитку, морфологія. Трофозоїт має грушоподібну симетричну форму, розміри 10–20×2–14 мкм, ядро – ексцентричне, рух забезпечується 5 джгутиками на апікальній частині, є ундулююча мембрана, а на протилежній стороні – шип. Розмноження проходить шляхом бінарного поділу (рис. 22.15).

Стійкість до фізико-хімічних впливів. Трофозоїт може виживати до 5 годин у теплій нехлорованій воді, від 5 хвилин до 24 годин – у водопровідній воді; 3–5 хвилин у воді штучних басейнів при концентрації хлору 44 мкг/мл, 10–15 хвилин на рушниках та інших спільних предметах вжитку, до 24 годин у клінічному матеріалі (сеча, слиз і виділення з геніталій). Миттєво гинуть при стандартних концентраціях дезінфектантів.

Епідеміологія. Резервуар і джерело інфекції – людина (хворий, носій); механізм передачі – прямий контактний (статевий, під час пологів), непрямий контактний (предмети спільного вжитку); захворюваність – спалахова/спорадична, сприйнятливість – висока.

Патогенез і клінічні прояви. Фактори патогенності: порушення мембранного травлення, інвертази, лактази, амілази, естерази, фосфатази,

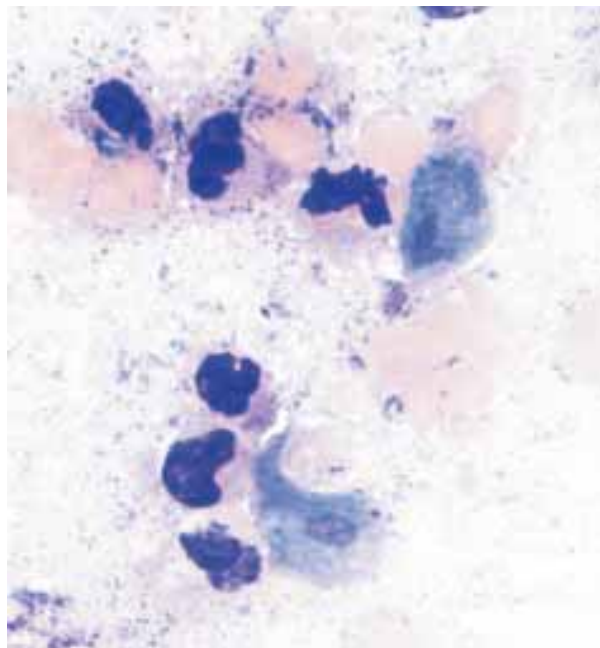


Рис. 22.15. Трофозоїти *Trichomonas vaginalis* у цервікальному каналі

механічні порушення клітин, сенсibiliзація. Інкубаційний період 2–24 доби. Вагініт, уретрит, простатит. Безсимптомний перебіг має місце у жінок у 20–50 % випадків, у чоловіків – 50–90 %.

Лабораторна діагностика. Матеріал для дослідження – виділення з уретри, піхви. Виявлення паразита проводиться мікроскопічним (нативні мазки і фарбування за Романовським – Гімзою), бактеріологічним (середовище СКДС), генетичним (ПЛР) методами.

Специфічне лікування і профілактика. Специфічна імунопрофілактика не розроблена, лікування – трихопол, тинідазол, метронідазол, фуразолідон, амінарсон.

22.2.4.2. Трихомоноз ротовий – *Trichomonas tenax*

Цикл розвитку, морфологія. Трофозоїт має еліпсоїдне або грушовидне тіло 14–18×12–15 мкм, аксостиль тонкий, ундулююча мембрана коротка, немає кінцевого джгутика. Цисти не утворює.

Стійкість до фізико-хімічних впливів. Аналогічна до *T. vaginalis*.

Епідеміологія. Резервуаром і джерелом інфекції є людина (хворий, носій); механізм передачі –

фекально-оральний; захворюваність – спорадична, сприйнятливість – помірна у імуносупресивних осіб.

Патогенез і клінічні прояви. Фактори патогенності вивчені недостатньо. Захворювання клінічно проявляються пародонтозом, гінгівітом, ангіною, хронічним бронхітом, еозинофільною пневмонією. Носійство становить до 30 %.

Лабораторна діагностика. Матеріалом для дослідження є секрети з місць запалення, лаваж, біоптати. Виявлення паразита проводиться мікроскопічним (нативні мазки і фарбування за Романовським – Гімзою), бактеріологічним (середовище СКДС), генетичним (ПЛР) методами.

Специфічне лікування і профілактика. Специфічна імунопрофілактика не розроблена, лікування – трихопол, тинідазол, метронідазол, фуразолідон, амінарсон.

22.2.4.3. Трихомоноз кишковий – *Trichomonas hominis*

Цикл розвитку, морфологія. Трихомонада існує у формі трофозоїта і цисти. Трофозоїт має грушовидне тіло 4–8×3–6 мкм, ядро в передній частині

тіла. Форма тіла змінюється під час руху. Рух в одній площині забезпечують три джгутики, четвертий розташований вентрально у цитосомі. Цисти овальні, 4–8×3–6 мкм, містять 1–4 ядра.

Стійкість до фізико-хімічних впливів. Аналогічна до *T. vaginalis*.

Епідеміологія. Резервуаром і джерелом інфекції є людина (хворий, носій); механізм передачі – фекально-оральний; захворюваність – спорадична, сприйнятливість – помірна у імуносупресивних осіб. Носійство становить до 30 %.

Патогенез і клінічні прояви. Дискутується питання про роль паразита у виникненні коліту при змішаному інфікуванні з іншими умовно-патогенними мікроорганізмами.

Лабораторна діагностика. Матеріалом для дослідження є випорожнення. Виявлення трихомонади проводиться мікроскопічним (нативні мазки і фарбування за Романовським – Гімзою), бактеріологічним (середовище СКДС) методами.

Специфічне лікування і профілактика. Специфічна імунопрофілактика не розроблена, лікування – трихопол, тинідазол, метронідазол, фуразолідон, амінарсон.

22.3.

СПОРОВИКИ

Уперше споровики були виявлені у 1879 році *R. Leuckart* і *W. H. Welch*. Для життєвого циклу більшості цих патогенів характерна зміна статевого і безстатевого циклів розмноження, спорогонії, зиготної редукції, утворення спористів та ооцистів. До споровиків належать понад 2000 видів найпростіших царства Protozoa типу Apicomplexa класу Sporozoa, з яких 7 родів містять патогенних для людини представників: *Plasmodium*, *Toxoplasma*, *Sarcocystis*, *Isospora*, *Cryptosporidium*, *Cyclospora*, *Babesia*.

22.3.1. ЗБУДНИКИ МАЛЯРІЇ

Назва збудника походить від італ. *mala aria* – погане, зіпсоване повітря, оскільки виникнення захворювання італієць *Lancisi* (1717) пов'язував із випаровуваннями болотистої місцевості. Рід *Plasmodium* включає 4 патогенних для людини

види: *P. vivax*, *P. ovale* – збудники триденної малярії (*G. Grassi*, *R. Feletti*, 1890; *Y. W. H. Stephens*, 1922), *P. malariae* – збудник чотириденної малярії (*A. Laveran*, 1880), *P. falciparum* – збудник тропічної малярії (*W. H. Welch*, 1897), що за таксономічними характеристиками належать до загону Eucoccidiida підзагону Neamosporina роду Plasmodium (табл. 22.2). Малярія є трансмісивним антропонозним природноосередковим захворюванням, що визначається ареалом поширення комарів роду *Anopheles* (до 80 видів), які є дефінітивними господарями паразита. Паразитарна система двокомпонентна: комари роду *Anopheles* (кінцевий господар) – людина (проміжний господар). На територіях високого ризику зараження малярією проживає до 40 % населення планети. Щорічно на планеті реєструється 300–500 млн випадків малярії, з яких до 90 % – на Африканському континенті. Від малярії щорічно вмирає 1,1–2,7 млн людей, серед яких майже 1 млн – діти віком до 5 років.

Таблиця 22.2. Порівняльна характеристика різних видів малярійних плазмодіїв (за О. Я. Лисенком)

Ознаки	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>
Нижній температурний поріг спорогонії	18 °C	16 °C	18 °C	18 °C
Політиповість спорозоїтів	–	+	+	–
Тривалість екзоеритроцитарної шизогонії (днів)	5,5–7	6–9	9–10	14–16
Кількість мерозоїтів у тканинному шизонті (тис.)	30–40	10–20	15	15
Препатентний період (днів)	9–10	12–14	10–14	16–18
Інкубаційний період (днів)	12	15	17	28 і більше
Тривалість еритроцитарної шизогонії (дні)	48	48	48	72
Кількість паразитів в 1 мкл крові (зазвичай)	До 500 тис.	20 тис.	10 тис.	5 тис.
Кількість паразитів в 1 мкл крові (максимум)	2 млн	50 тис.	30 тис.	10 тис.
Утворення гіпнозоїтів (сплячі печінкові стадії)	ні	так	так	ні
Пізні прояви хвороби	ні	типово	типово	ні

Цикл розвитку плазмодія включає статеву (спорогонія) і безстатеву (шизогонія) стадії. Спорогонія перебігає однотипно для всіх видів плазмодіїв. Самка комара при кровосмоктанні заковтує трофозоїти і шизонти, що гинуть у шлунку комара, а гамонти і гамети (незрілі статеві клітини) дозрівають і запліднюються, переходячи в оокінету, яка розвивається в ооцисту, що містить до 10 000 спорозоїтів. Тривалість спорогонії залежить від температури довкілля і можлива лише при температурі вище +16...18 °C, оптимум +25...28 °C. Спорозоїти током гемолімфи заносяться до слинних залоз комара, звідки при укусі потрапляють в організм людини, де проходять дві фази: екзоеритроцитарну шизогонію – тканинна фаза в гепатоцитах: тканинні спорозоїти – тканинні трофозоїти – тканинні шизонти – тканинні мерозоїти; та еритроцитарну – в еритроцитах: еритроцитарні трофозоїти, шизонти і гаметоцити. Розрізняють кільцевидні трофозоїти, юні, напівдорослі, дорослі. Із одного спорозоїта утворюється до 2000–40 000 мерозоїтів. Тривалість циклу розвитку, форма трофозоїтів залежать від виду паразита. Період від зараження до часу можливого виявлення паразитів у крові називається препатентним.

22.3.1.1. Збудник триденної малярії – *Plasmodium vivax*

Назва виду походить від грец. *vivax* – живий, що пов'язано з рухом напівдорослого трофозоїта.

Цикл розвитку, морфологія. В організмі комара утворюються гетерогенні за ступенем зрілості спорозоїти: тахіспрозоїти (зрілі, розмножуються у печінці від 8 до 12–20 дня) і гіпнозоїти (незрілі, дозрівають у печінці на 6–14 місяці, спричиняючи рецидиви хвороби). У людини паразит переважно уражує ретикулоцити. Трофозоїт має форму кільця (їх може бути декілька): велика вакуоля у центрі оточена блакитною цитоплазмою і рубіново-червоним ядром (рис. 22.16); напівдорослий трофозоїт рухомий і має форму амеби із псевдоподіями, з нього утворюється 12–24 мерозоїти, еритроцити мають зернистість (зерна Шюффнера) і дифузно поширений пігмент. Тривалість перебування в організмі людини – до 3–5 років.

Епідеміологія. Резервуаром і джерелом інфекції є людина (хворий, носій); механізм передачі природний – облігатно-трансмісивний, штучний – контактний (при гемотрансфузіях, при використанні спільних шприців у споживачів наркотиків).

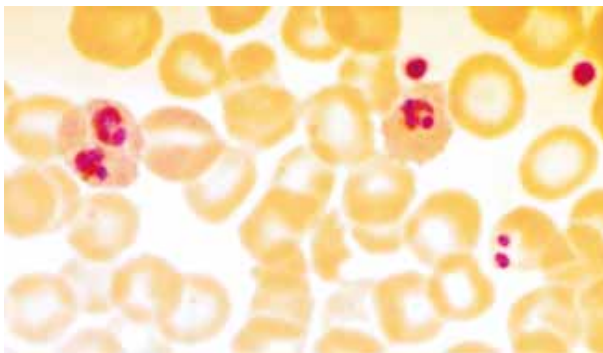


Рис. 22.16. *Plasmodium vivax*. Форма кільця

Сприйнятливість людей висока. Хвороба переважно поширена в регіонах помірного клімату.

Патогенез і клінічні прояви. Патогенез залежить від механізму зараження. При трансмісивній передачі комарами *Anopheles* (рис. 22.17) проходять і тканинна, й еритроцитарна фази шизогонії, при штучних способах зараження – лише еритроцитарна. На фазі тканинної шизогонії клінічні ознаки хвороби відсутні. Причиною нападів хвороби є розпад морул мерозоїтів, еритроцитів, гепатоцитів. Розрізняють чотири періоди хвороби: інкубаційний, первинних гострих проявів, вторинний латентний і період рецидивів (ближні та віддалені).



Рис. 22.17. Комар *Anopheles*

Клінічно хвороба проявляється циклічною гарячкою (48 години), що виникає при досягненні пірогенного порогу (певної концентрації збудника в крові), анемією, спленомегалією.

Лабораторна діагностика. Матеріалом для дослідження є кров, аспірат лімфатичних вузлів або шанкру, стерильний пунктат, ліквор. Виявлення плазмодіїв проводиться мікроскопічним ("товста крапля", за Романовським – Гімзою), серологічним (ІФА, РІФ, РНГА), генетичним (ПЛР) методами. Мікроскопічно збудник може бути виявлений у крові не раніше 5–8 дня від моменту інфікування людини.

Специфічне лікування і профілактика. Специфічна імунпрофілактика не розроблена, рекомендовано профілактичний прийом хіміопрепаратів для груп ризику, лікування – хінін, мефлохін, галопантрин, хінгамін, бімугаль, акрихін, примахін, піриметамін.

22.3.1.2. Збудник малярії овале – *Plasmodium ovale*

Назва виду походить від грец. *ovale* – овал, за овальною формою інвазованого еритроцита.

Цикл розвитку, морфологія. За більшістю характеристик *P. ovale* подібні до *P. vivax*.

Відмінністю є більші у розмірах ядро і цегляно-червона зернистість (зерна Джеймса), утворення 6–12 мерозоїтів. Тривалість перебування в організмі людини – до 3–4 років (максимум – 8 років).

Епідеміологія. Аналогічно до *P. vivax*.

Патогенез і клінічні прояви. Патогенез подібний до *P. vivax*. Характерні вечірні напади хвороби.

Лабораторна діагностика. Аналогічна до *P. vivax*.

Специфічне лікування і профілактика. Аналогічна до *P. vivax*.

22.3.1.3. Збудник чотириденної малярії – *Plasmodium malariae*

Цикл розвитку, морфологія. Особливостями циклу розвитку є ураження переважно старих еритроцитів з утворенням на стадії кільця лише одного трофозоїта, напівдорослий трофозоїт має стрічкоподібну форму і темно-коричневий пігмент, 6–12 мерозоїтів розташовуються у вигляді розетки.

Епідеміологія. Аналогічно до *P. vivax*. Сезон підвищеного ризику відповідає періоду мусонних дощів.

Патогенез і клінічні прояви. Патогенез подібний до *P. vivax*, але з тривалістю пароксизмів до 72 годин. Спленомегалія й анемія виражені слабо, але характерний розвиток нефротичного синдрому, особливо у дітей. Тривалість хвороби від 4–5 до 40–50 років.

Лабораторна діагностика. Аналогічна до *P. vivax*. Мікроскопічно збудник може бути виявлений у крові не раніше 13–16 дня від моменту інфікування людини.

Специфічне лікування і профілактика. Аналогічна до *P. vivax*.

22.3.1.4. Збудник тропічної малярії – *Plasmodium falciparum*

Цикл розвитку, морфологія. Особливостями циклу розвитку є ураження юних і старих еритроцитів з утворенням на стадії кільця декількох двоядерних трофозоїтів, в уражених еритроцитах – великі рожево-фіолетові плями (Мауера). У периферійній крові можуть виявлятися гамонти у формі півмісяця на 10–12 день паразитемії (рис. 22.18). Частина плазмодіїв кожної генерації утворює гаметоцити, які циркулюють у кровообігу до 22 днів.

Епідеміологія. Основний вид малярії у тропічному і субтропічному поясі. Сезон підвищеного ризику відповідає періоду мусонних дощів, сприйнят-



Рис. 22.18. Гамонти *Plasmodium falciparum*

ливість – висока, групами ризику є діти віком від 6 місяців до 3 років, захворюваність – епідемічна/спалахова.

Патогенез і клінічні прояви. Патогенез зумовлений розвитком плазмодіїв в еритроцитах капілярів внутрішніх органів, що спричиняє гемоліз, системне ураження мікросудин з тромбогеморагічним синдромом, поліорганну недостатність, ДВС-синдром, малярійну кому, гостру ниркову недостатність, міокардіодистрофію. Початок хвороби часто без типових пароксизмів (48 годин) із симптомами ураження респіраторного тракту, ШКТ. Летальність до 50–60 % при відсутності специфічної терапії. Імунітет нестійкий, видоспецифічний, нестерильний.

Лабораторна діагностика. Як і для інших видів малярії. Мікроскопічно збудник може бути виявлений у крові не раніше 13–16 дня від моменту інфікування людини.

Специфічне лікування і профілактика. Аналогічні до інших плазмодіїв малярії.

22.3.2. ЗБУДНИК ТОКСОПЛАЗМОЗУ – *TOXOPLASMA GONDII*

Назва роду походить від грец. слова *toxon* – арка, дуга, що відтворює форму паразита, а виду *gondii* – від видової назви гризуна *Chenodactylus gondii*, від якого вперше у 1908 р. французькими дослідниками *Nicoll* і *Manseaux* було виділено збудника. *Toxoplasma gondii* належить до царства Protozoa типу Apicomplexa загону Eucoccidiiida роду Toxoplasma. Паразитарна система включає свійських, диких тварин, птахів, собак, котів (кінцеві господарі) і людину (проміжний господар). Токсоплазмоз поширений по всій планеті, рівні інвазованості населення коливаються від 2,9 до 80 %. Паразитоз набув особливого значення як СНІД-асоційована інвазія, а також у зв'язку з високим тератогенним ефектом.

Цикл розвитку, морфологія. Внутрішньоклітинний облігатний паразит, розвиток якого проходить зі зміною морфологічних форм: ооцисти, псевдоцисти, цисти, тахізоїти. Ооцисти – овальні, 10–12 мкм, містять 2 спороцисти, кожна з яких має по 4 спорозоїти. Псевдоцисти – немає оболонки, розташовані в макрофагах, містять скупчення трофозоїтів. Цисти – 10–1000 мкм, внутрішньоклітинні, містять сотні цистозоїтів. Тахізоїти – форма апельсинової дольки, 3х7 мкм (рис. 22.19). У котів проходить статеве розмноження (у ворсинках ки-

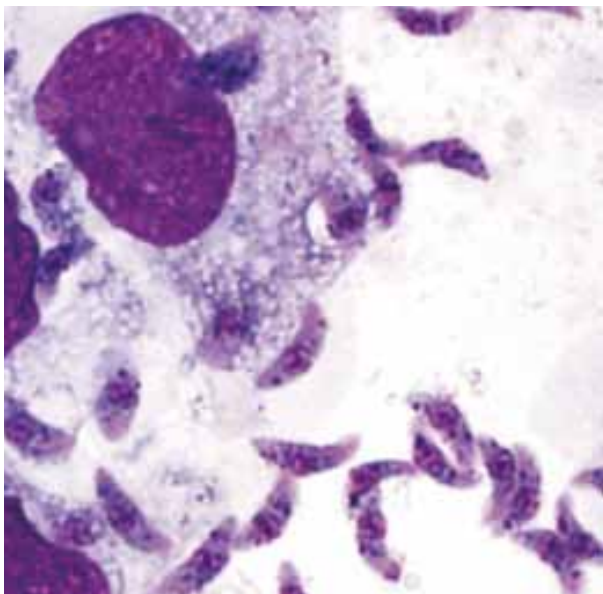


Рис. 22.19. Тахізоїти *Toxoplasma gondii*

шок): гамонти і гаметоцити – зигота – ооциста – спороцисти – спорозоїти. У людини – безстатеве розмноження: спороцисти – спорозоїти – тахозоїти – псевдоцисти – цисти. Цисти при хронічній інфекції зберігаються в організмі десятки років.

Стійкість до фізико-хімічних впливів. Цисти зберігаються у м'ясі при -4°C до 3 тижнів, при -15 – 20°C до 2–3 днів, гинуть за 4–5 хвилин при $+65^{\circ}\text{C}$, від дії 5 % спирту. Ооцисти у ґрунті зберігаються до 18 місяців.

Культивування. Проводиться у КК, в курячих зародках, на білих мишах.

Епідеміологія. Резервуар інвазії – коти, джерело – свійські та дикі тварини, птахи, собаки, коти; механізм передачі – фекально-оральний, контактний (при трансплантації органів), вертикальний трансплацентарний спосіб; захворюваність – спорадична, сприйнятливість – помірна, сезонність – відсутня.

Патогенез і клінічні прояви. Зумовлює пошкодження клітин паренхіматозних органів (печінка, нирки, легені), м'язів, ЦНС, очей (механічний вплив псевдоцист і цист, а також компоненти розпаду клітин збудника). Інкубаційний період – до 2 тижнів. Клініка поліморфна, визначається локалізацією паразитів: пневмонія, менінгоенцефаліт, фарингіт, гепатоспленомегалія тощо. Вроджений токсоплазмоз спричиняє загибель плода, вроджені вади розвитку, переважно викликає 2 генотип (рис. 22.20).



Рис. 22.20. Вроджений токсоплазмоз. Гідроцефалія

У осіб з імунодефіцитними станами (СНІД) виникає генералізована форма хвороби, переважно зумовлена 3 генотипом.

Лабораторна діагностика. Матеріалом для дослідження є сеча, біоптати уражених тканин, ліквор, пунктат лімфовузлів, плідні оболонки. Використовуються мікроскопічний, серологічний (ІФА, РІФ, РНГА, РЗК); біологічний, генетичний (ПЛР), алергічний методи.

Специфічне лікування і профілактика. Специфічна імунопрофілактика не розроблена; лікування – піриметамін, сульфаніламід, спіраміцин.

22.3.3. ЗБУДНИКИ САРКОЦИСТОЗУ – *SARCOCYSTIS SUIHOMINIS* І *SARCOCYSTIS HOMINIS*

Назва роду походить від грец. *sarc* – м'ясо, оскільки цисти було виявлено вперше у м'ясі. Два патогенних для людини види *Sarcocystis hominis* і *Sarcocystis suihominis* близькі до токсоплазм. Належать до царства Protozoa типу Apicomplexa класу Sporozoa загону Eucoccidiida роду Sarcocystis. Крім названих видів, є ще біля 90 видів саркоцист (саркоспоридій), що уражують різних диких і свійських тварин. Рівень серопозитивності населення у різних державах коливається від 1,6 % до 47 %.

Цикл розвитку, морфологія. Саркоцисти – внутрішньоклітинні паразити, цикл розвитку проходить у кишечнику людини (кінцевий господар – при кишковій формі), а також у ВРХ і свині (проміжний господар). В організмі людини відбувається статеве розмноження (спорогонія у ворсинках тонкої

кишки): гамонти і гаметоцити – зигота – ооциста – спороцисти; а у тварин – безстатеве розмноження (у м'язах): спороцисти – спорозоїти – саркоцисти. Ооцисти мають розміри 9–20×12–25 мкм, містять по 2 спороцисти, виходять у зовнішнє середовище як інвазійні форми. Спорозоїти є овальні 10–16 мкм, містять по 4 зрілих спорозоїти. Саркоцисти – видовжені, до 5 см, утворення у м'язах (рис. 22.21), які містять багато мерозоїтів. Інвазія у людини виникає при споживанні м'яса, що містить саркоцисти.

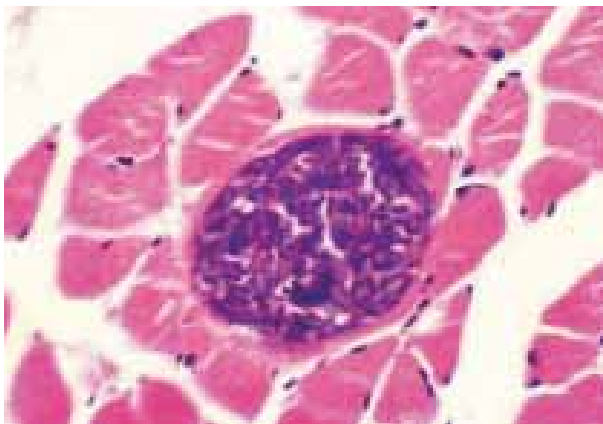


Рис. 22.21. Саркоцисти у м'язах язика

Епідеміологія. Резервуаром паразита є людина, джерелом інфекції – ВРХ, кролі, коні (*S. hominis*), свині (*S. suis*); механізм передачі – фекально-оральний; захворюваність – спалахова/спорадична, сприйнятливість – помірна, сезонність – відсутня.

Патогенез і клінічні прояви. Фактором патогенності є саркоцисти, що порушують внутрішньоклітинний обмін: виникають точкові крововиливи, некроз, а також механічне пошкодження клітин, сенсibilізація організму. Інкубаційний період – до 2 днів.

Препатентний період становить 14–18 і 11–13 днів для *Sarcocystis hominis* і *Sarcocystis suis*. Розрізняють саркоцистоз кишковий і м'язовий (міозит). Клінічно хвороба проявляється нудотою, блювотою, діареєю, алергічним висипом, еозинофілією, часто має безсимптомний перебіг.

Лабораторна діагностика. Матеріал для дослідження – випорожнення, біоптати. Використовується мікроскопічний метод зі збагаченням

клінічного матеріалу флотацією, гістологічні дослідження пунктів.

Специфічне лікування і профілактика. Специфічна імунпрофілактика не розроблена; лікування – фуразолідон, піриметамін, сульфаніламід, спіраміцин.

22.3.4. ЗБУДНИКИ ІЗОСПОРОЗУ – *ISOSPORA BELLI* ТА *ISOSPORA NATALENSIS*

Первинна назва хвороби “кокцидіоз” походила від лат. *coccus* – круглий, що відтворювало морфологію паразита. Збудники *Isospora belli* та *Isospora natalensis* належать до царства Protozoa типу Apicomplexa класу Sporozoa загону Eucoccidiida роду Isospora. *Isospora natalensis* є ендемічним паразитом для деяких африканських країн. Актуальний як опортуністична інвазія ВІЛ-інфікованих осіб.

Цикл розвитку, морфологія. Ізоспори є внутрішньоклітинними паразитами, що проходять в організмі людини безстатеву (мерогонія), статеву (гаметогенез) фази з утворенням цист. Спорозоїти мають серпоподібну форму, ооцисти – овальні, прозорі, з оболонкою, 20–35×10–16 мкм (*I. belli*) і 24–30×20–25 мкм (*I. natalensis*), містять 2 спорозоїти – у кожній по 4 серповидних спорозоїти. Статеву (гаметогенез) і безстатеву розмноження (мерогонія) проходять у ворсинках тонкої кишки (рис. 22.22): ооциста – спорозоїти – трофозоїти – мерозоїти – гамонти – незрілі ооцисти – вихід у довкілля – утворення ооцисти. Екзогенна стадія розвитку при 20 °C триває 3 доби. Частина спорозоїтів мігрує у лімфатичні вузли (“гіпнозоїти”), що маніфестують хворобою при імунodefіцитних станах через багато років.

Епідеміологія. Резервуар і джерело інфекції – людина; механізм передачі – фекально-оральний (харчовий, водний, побутовий шляхи); захворюваність – спалахова/спорадична, сприйнятливість – помірна, сезонність – відсутня.

Патогенез і клінічні прояви. Патогенез обумовлений руйнуванням циліндричного епітелію слизової кишки, порушенням травлення, капілярними кровотечами. Інкубаційний період – 5–7 дб, препатентний період – 16–30 днів. Початок хвороби гострий, складається з інтоксикаційного і абдомінального синдромів. Ізоспороз кишковий маніфестує колітом, ентероколітом, виразковим дуоденітом.

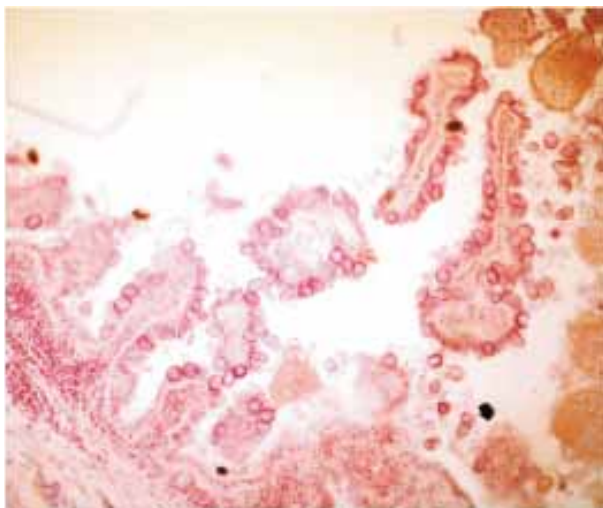


Рис. 22.22. Ізоспори на ворсинках тонкої кишки

Прогноз сприятливий, можливе самовиліковування. Важкий хронічний перебіг при ВІЛ/СНІДі, з дисемінацією процесу і летальним завершенням.

Лабораторна діагностика. Матеріалом для дослідження є випорожнення, метод збагачення – флотація за Фюллеборном. Мікроскопічні дослідження проводяться при фарбуванні за Цілем – Нільсеном або розчином Люголя.

Специфічне лікування і профілактика. Специфічна імунопрофілактика не розроблена; лікування – ко-тримоксазол, сульфаніламід, піриметамін, фарсидар.

22.3.5. ЗБУДНИКИ КРИПТОСПОРИДИОЗУ – *CRYPTOSPORIDIUM HOMINIS* І *CRYPTOSPORIDIUM PARVUM*

Перший випадок криптоспоридіозу у людини описано у 1976 році. Збудник належить до царства Protozoa типу Apicomplexa класу Sporozoa загону Eucoccidiida роду *Cryptosporidium*. Є актуальною інвазією для ВІЛ-інфікованих осіб, що зумовлює важку патологію і летальне завершення. Захворювання у людини викликає переважно *C. hominis* і *C. parvum*, але також при СНІДі – *C. canis*, *C. felis*, *C. meleagridis*, *C. baileyi*. Криптоспоридіоз поширений у світі повсюдно, рівень серопозитивності населення – 25–86 %, є причиною діарей у 3–22 % випадків, серед ВІЛ-інфікованих осіб – 14–24 %, а у хворих на СНІД – до 50 %.

Цикл розвитку, морфологія. Внутрішньоклітинний паразит у паразитоформній вакуолі. Статеве (гаметогенез) і безстатеве розмноження (мерогонія) проходить в одному виді хазяїна у ворсинках дистального відділу тонкої кишки: ооциста – спорозоїти – трофозоїти – мерозоїти I типу – мерозоїти II типу – гамонти – зигота – ооциста – вихід у довкілля. Можлива аутоінвазія. Ооцисти – овальні, прозорі, з оболонкою, 2,5–7 мкм, містять 4 спорозоїти; спорозоїти – черв'якоподібної форми.

Стійкість до фізико-хімічних впливів. Ооцисти зберігаються у воді при +20–25 °С до 4 місяців, при 0–5 °С – до 10 місяців, миттєво гинуть при заморожуванні і при +65 °С. Ооцисти резистентні до дезінфектантів, хлорування і озонування води, вони чутливі до 10 % формаліну і 5 % розчину амонієвих солей.

Епідеміологія. Джерело інфекції *C. hominis* – людина, а інших видів – тварини (собака, кіт, свині, телята); механізм передачі – фекально-оральний, повітряний, контактний (статевий – у гомосексуалістів); захворюваність – спорадична (переважно у імуносупресивних осіб), спалахова (до 400 тис. осіб); сприйнятливість – помірна, є однією з причин “діареї подорожуючих”. Інфікуюча доза – 30–100 ооцист.

Патогенез і клінічні прояви. Збудник має тропізм до епітелію. Патогенез обумовлений деструкцією миготливого епітелію, порушенням травлення, підвищенням осмотичного тиску у товстому кишечнику з розвитком діарейного синдрому, зневодненням. Інкубаційний період – 5–28 діб, препатентний – 5–21 день. Розрізняють криптоспоридіоз кишковий (діарейний синдром, коліт, ентероколіт); легеневий, дисемінований. У імунодефіцитних осіб інвазія поширена від мигдаликів до прямої кишки, з ураженням підшлункової залози, селезінки, респіраторного тракту.

Лабораторна діагностика. Матеріалом для дослідження можуть бути випорожнення, бронхоальвеолярний лаваж, із проведенням збагачення клінічного матеріалу. Мікроскопію проводять при фарбуванні за Цілем – Нільсеном (рис. 22.23), сафраном за Кестером, азу-ро-ео-зином за Романовським – Гімзою; додаткові методи – серологічний (ІФА, РІФ) і ПЛР.

Специфічне лікування і профілактика. Специфічна імунопрофілактика не розроблена; лікування – спіраміцин, кларитроміцин, паромоміцин, азитроміцин, нітазоксанид.

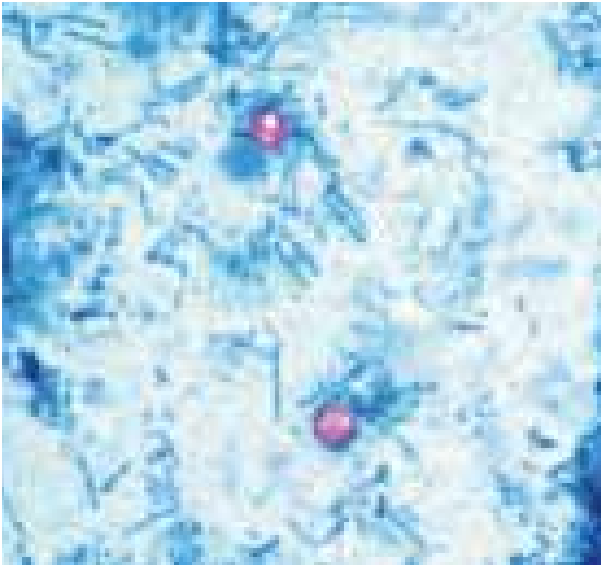


Рис. 22.23. Ооцисти криптоспоридій у фекаліях. Фарбування за Цілем – Нільсеном

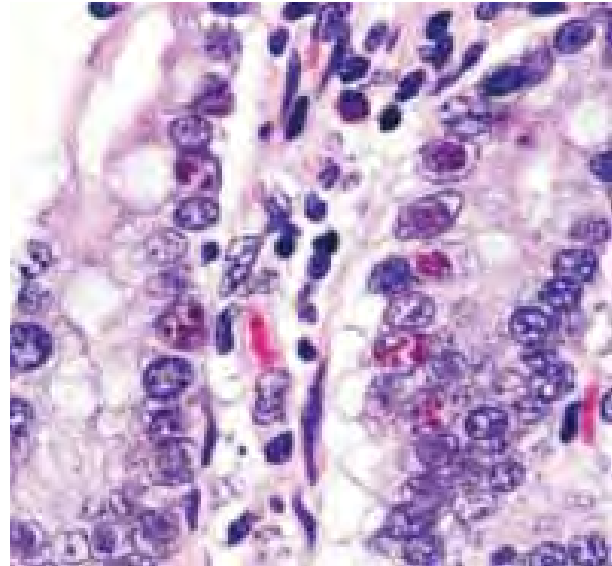


Рис. 22.24. Циклоспори у криптах тонкої кишки

22.3.6. ЗБУДНИК ЦИКЛОСПОРОЗУ – CYCLOSPORA CAYETANENSIS

Паразит було виявлено у 1993 році й віднесено до царства Protozoa типу Apicomplexa класу Sporozoa заgonу Eucoccidiida роду Cyclospora. Є багато видів, що інфікують рептилій, птахів і ссавців.

Цикл розвитку, морфологія. Циклоспора є внутрішньоклітинним паразитом. Статеве (гаметогенез) і безстатеве розмноження (мерогонія) проходить у ворсинках тонкої та клубової кишки (рис. 22.24): ооциста – спорозоїт – трофозоїт – мерозоїти – мікрогаметоцити – макрогаметоцити – зигота – незріла ооциста – вихід у доквілля – споруляція (дозрівання). Можлива аутоінвазія. Ооцисти – сферичні, прозорі, з оболонкою, 12–14×7–9 мкм, містять 2 споробласти з 2 спорозоїтами кожна. Спорозоїти – довгасті яйцеподібні, мають витягнуту апікальну частину. Ооцисти виділяються у доквілля, де дозрівають у ґрунті.

Стійкість до фізико-хімічних впливів. Аналогічно криптоспоридіозу.

Епідеміологія. Джерело інфекції – людина (хворий або носій); механізм передачі – фекально-оральний (переважно водний або харчовий); захворюваність – спорадична (у імуносупресивних осіб), сприйнятливості – помірна, сезонність – літньо-осіння.

Патогенез і клінічні прояви. Патогенез обумовлений метаплазією ентероцитів, атрофією ворсинок, дисплазією крипт проксимальних відділів тонкої кишки. Інкубаційний період 1–7 діб. Циклоспоридіоз кишковий (діарейний синдром, анорексія) триває до тижня і має тенденцію до самовиліковування. У хворих на СНІД хвороба триває багато місяців.

Лабораторна діагностика. Матеріалом для дослідження є випорожнення, проводиться збагачення клінічного матеріалу флотацією. Мікроскопію проводять при фарбуванні за Цілем – Нільсеном, сафраном за Кестером, азур-еозином за Романовським – Гімзою.

Специфічне лікування і профілактика. Специфічна імунопрофілактика не розроблена; лікування – метронідазол, триметоприм-сульфаметоксазол, тинідазол, рокситроміцин, фансідар, примахін.

22.3.7. ЗБУДНИКИ БАБЕЗІОЗУ – BABESIA MICROTI TA BABESIA DIVERGENS

Уперше хвороба була описана в Югославії у 1957 р. Збудник єдиного із відомих трансмісивних кліщових протозоонозів належить до царства Protozoa типу Apicomplexa класу Aconoidasida заgonу Pyroplasmida роду Babesia. Географічне поширен-

ня видів різняться: у Північній Америці переважно циркулюють *Babesia microti*, а у Європі *Babesia divergens* і WA1. Актуальними є інші види бабезій: *B. bovis*, *B. odocoilei* – подібні, *B. bigemina*. *Babesia microti* належить до групи збудників особливо небезпечних трансмісивних хвороб.

Цикл розвитку, морфологія. Цикл розвитку бабезій включає три стадії: гаметогонію, спорогонію, мерогонію. Внутрішньоклітинний паразит розвивається в еритроцитах, де утворює по периферії тетради трофозоїтів. Вегетативна форма – округла, грушовидна або кільцевидна, розміром 2–3 мкм з 2 ядрами. Ооцисти – сферичні, прозорі, з оболонкою, 8–10 мкм, містять 2 спороцисти з 2 спорозоїтами кожна. В організмі кліщів мерозоїти у кишечнику перетворюються в кінети, що діляться з утворенням багатоядерних, а потім одноклітинних бабезій. Паразит передається вертикально (трансоваріально) і горизонтально при специфічній інкуляції.

Епідеміологія. Виявлено понад 100 видів бабезій, для них резервуарами є 145 видів тварин, птахів. Паразитарна система включає тварин

(коти, собаки) – кліщів (іксодові, аргасові) – людину. Резервуар і джерело інфекції – тварини; механізм передачі – трансмісивний, можлива передача паразита при гемотрансфузіях; захворюваність – спорадична (імуносупресивні особи), сприйнятливість – помірна, сезонність – весняно-літньо-осіння.

Патогенез і клінічні прояви. Зумовлені механічним пошкодженням еритроцитів, гемоглобулінемією. Інкубаційний період – 1–6 тижнів. Клінічні прояви схожі з малярією: гемолітична анемія, гарячка, м'язовий і головний біль. Клінічний перебіг при інвазії *B. divergens* важчий, ніж при *B. microti*. У імуносупресивних осіб і людей старшої вікової групи можливий розвиток ДВС-синдрому. Летальність при *Babesia microti* – до 5 %.

Лабораторна діагностика. Досліджуються мікроскопічно мазки (за Романовським – Гімзою) і серологічно сироватка крові (ІФА, РІФ), використовується ПЛР.

Специфічне лікування і профілактика. Специфічна імунопрофілактика не розроблена, лікування – хінін, кліндаміцин.

22.4.

ВІЙКОВІ

Спільною ознакою для представників війкових є наявність органів руху – війок, від чого клас і дістав назву Ciliata (від грец. *cilia* – війка).

22.4.1. ЗБУДНИК БАЛАНТИДІАЗУ – BALANTIDIUM COLI

Збудник балантидіазу було відкрито у 1856 р. *P. Malmsten*. Таксономічно паразит належить до царства Protozoa типу Ciliophora класу Ciliata роду Balantidium. Захворювання поширене повсюдно.

Цикл розвитку, морфологія. На вегетативній стадії розвитку трофозоїти мають розміри 30–100×30–150 мкм, округлої форми із цистостомом (клітинний рот) на передній частині й цитопигом (органела, що виконує функції виділення) на протилежній, рухливі (війки), у цитоплазмі визначаються мікро- і макронуклеус, скоротливі вакуолі; поділ проходить поперечний. Цисти – округлі,

40–60 мкм, мають товсту оболонку та одне ядро (рис. 22.25).

Епідеміологія. Джерелом інфекції є людина, можливо свині і щури; механізм передачі – фекально-оральний; захворюваність – спорадична, сприйнятливість – низька.

Патогенез і клінічні прояви. Факторами патогенності є протеази, гіалуронідаза, що забезпечують penetрацію стінки товстої кишки з розвитком коліту, виразкування, абсцесів товстої кишки. Інкубаційний період – 5–30 діб. Балантидіаз має схильність до хронічного перебігу.

Лабораторна діагностика. Досліджуються багаторазово випорожнення мікроскопічним методом ("роздавлена крапля").

Специфічне лікування і профілактика. Специфічна імунопрофілактика не розроблена; лікування – метронідазол, тинідазол, орнідазол, ніфуротел, ділоксанід фураат, делягіл, паромоміцин, тетрациклін.



Рис. 22.25. *Balantidium coli*.

А – вегетативна форма, Б – циста

22.5.

МІКРОСПОРИДІЇ

Назва типу *Microspora* походить від двох грецьких слів: *micros* – малий і *sporus* – насіння, що відтворює морфологічні характеристики найменших і найпростіше побудованих Protozoa. Мікроспоридії широко розповсюджені серед різноманітних хребетних і представлені 143 родами, з яких для людини патогенними є 8: *Enterocytozoon*, *Encephalitozoon*, *Vittaforma*, *Nosema*, *Pleistophora*, *Microspoidium*, *Brachiola*, *Trachipleistophora*. Аналіз геномів і протеїнів мікроспоридій свідчать про високу спорідненість їх з грибами. Увага до мікроспоридій зросла у зв'язку з роллю цих опортуністичних інвазій у розвитку системних СНІД-асоційованих інвазій. Мікроспоридії, що не асоційовані зі СНІДом, мають строгу вибірковість до тканин і клітин, спричиняють вузьколокалізовані патологічні процеси (під *Nosema*).

22.5.1. ЗБУДНИКИ МІКРОСПОРИДІОЗУ

Збудники мікроспоридіозу є облігатними внутрішньоклітинними паразитами, що належать до царства Protozoa типу *Microspora* класу *Microsporidia*, роду *Enterocytozoon*. Найпоширенішими є *Enterocytozoon bienersi* та *Enterocytozoon intestinalis*, актуальними є також *Enterocytozoon hellem*, *Enterocytozoon cuniculi*, *Vittaforma corneae*, *Nosema connori*, *Nosema ocularum*, *Trachipleistophora hominis*, *Brachiola vesicularum*.

22.5.1.1. *Enterocytozoon bienersi*

Таксономічні характеристики аналогічні до рівня роду для інших мікроспоридій, під *Enterocytozoon*.

Є опортуністичною інвазією у 2–50 % хворих на СНІД.

Цикл розвитку, морфологія. Розвиток паразитів проходить у цитоплазмі клітини господаря. Вегетативна форма округла, розміром 0,5–2,5 мкм: меронти 1 генерації – мерозоїти – меронти 2 генерації (гаплоїдний і диплоїдний набір ядер) – диплокаріон – спорогонія. Спора округла, грам(+), кислотостійка, має товсту двоконтурну оболонку, розміри до 0,8–1,4 мкм, 1 або 2 амебовидні закладки у ядрі і апарат екструзії (викидання). Вони виділяються з організму із сечею, випорожненнями, харкотинням. Поділ може бути бінарний (мерогонія) і спороутворенням (спорогонія). Виявлено численні генотипи.

Стійкість до фізико-хімічних впливів. Резистентні до високих температур, але гинуть за 10 хв. від 70° спирту.

Епідеміологія. Джерелом інфекції є людина або тварини (свині, ВРХ, собаки, коти); механізм передачі – фекально-оральний, повітряний, контактний, доказана трансплацентарна передача; захворюваність – спорадична, сприйнятливість – низька.

Патогенез і клінічні прояви. В основі патогенезу є механічне пошкодження клітин, продукція ферментів, цитокінів запалення, атрофія ентероцитів. Шляхи і способи дисемінації збудників вивчені недостатньо. Інкубаційний період – 5–30 діб. Клінічні прояви мікроспоридіозу (ентероцитозоозу): локальні грануломатозні процеси, діарея, холецистит. У хворих на СНІД виникає дисемінація (перитоніт, ниркова недостатність) і летальне завершення.

Лабораторна діагностика. Клінічний матеріал забирають з місць ураження: випорожнення, слиз, сеча, – і досліджують мікроскопічним методом.

Специфічне лікування і профілактика. Специфічна імунопрофілактика не розроблена; лікування – нітазоксанид, метронідазол, тинідазол, орнідазол.

22.5.1.2. *Enterocytozoon intestinalis*

Таксономічні характеристики аналогічні до рівня роду для інших мікроспоридій, рід *Enterocytozoon*. Виявляється у 2–10 % хворих на СНІД.

Цикл розвитку, морфологія. Розвиток паразитів проходить у цитоплазмі клітини господаря: ентероцитах, фібробластих, макрофагах, ендотеліальних клітинах, *lamina propria*. Цикл розвитку подібний до вищезазначеного.

Епідеміологія. Джерелом інфекції є людина або тварини; механізм передачі – фекально-оральний

(харчовий, водний шлях), повітряний, контактний, доказана трансплацентарна передача; захворюваність – спорадична, сприйнятливість – низька.

Патогенез і клінічні прояви. В основі патогенезу – механічне пошкодження клітин, продукція ферментів, цитокінів запалення, атрофія ентероцитів, некроз з утворенням виразки. Шляхи і способи дисемінації збудників вивчені недостатньо. Інкубаційний період – 5–30 діб. Клінічні прояви мікроспоридіозу залежать від виду паразита: водяниста діарея, кератокон'юнктивіт, синусит, бронхіт, пневмонія, нефрит, уретрит, цистит; дисеміновані інфекції.

Лабораторна діагностика. Клінічний матеріал забирають з місць ураження: гній, лаваж, змиви, випорожнення, слиз, сеча – і досліджують мікроскопічним методом.

Специфічне лікування і профілактика. Специфічна імунопрофілактика не розроблена; лікування – альбендазол, метронідазол, тинідазол, орнідазол, нітазоксанид.

22.5.1.3. *Enterocytozoon hellem*

Таксономічні характеристики аналогічні до рівня роду для інших мікроспоридій, рід *Enterocytozoon*. Поширена інвазія у всіх країнах світу.

Цикл розвитку, морфологія. Розвиток паразитів проходить у цитоплазмі клітини господаря ідентично до вищевказаного.

Епідеміологія. Джерелом інфекції є людина; механізм передачі – фекально-оральний, повітряний, контактний; захворюваність – спорадична, сприйнятливість – низька. Характерна аутоінвазія на фоні імуносупресії.

Патогенез і клінічні прояви. В основі патогенезу – дія цитокінів запалення, атрофія ентероцитів, ендотелію, сенсibiliзація. Інкубаційний період – 5–30 діб. Клінічні прояви мікроспоридіозу: кератокон'юнктивіт, гострий нефрит, ниркова недостатність, інтерстиціальна пневмонія, синусит, бронхіт, уретрит, цистит, дисеміновані поліорганні ураження.

Лабораторна діагностика. Клінічний матеріал забирають з місць ураження: мазок з кон'юнктиви ока, змиви зі слизових, слиз із носових ходів, гній, лаваж, випорожнення, сеча – і досліджують мікроскопічним методом.

Специфічне лікування і профілактика. Специфічна імунопрофілактика не розроблена; лікування – альбендазол, метронідазол, тинідазол, орнідазол, нітазоксанид.

22.5.1.4. *Enterocytozoon cuniculi*

Таксономічні характеристики аналогічні до рівня роду для інших мікроспоридій, рід *Enterocytozoon*.

Цикл розвитку, морфологія. Цикл розвитку паразитів аналогічний іншим мікроспоридіям, але проходить переважно у макрофагах, ендотеліальних клітинах мозку, печінки, інших паренхіматозних органів, де формує паразитоформні вакуолі. Відомо три штами, два з яких є зоонозними, а третій – антропонозним.

Епідеміологія. Джерелом інфекції є тварини (кролі, миші, щури, собаки, коти, лисиці); механізм передачі – фекально-оральний, повітряний, контактний, доказана трансплацентарна передача; захворюваність – спорадична (хворі на СНІД), сприйнятливість – низька.

Патогенез і клінічні прояви. В основі патогенезу – механічне пошкодження клітин (літичний тип інвазії), паразитемія, продукція ферментів, цитокінів запалення, сенсibilізація. Інкубаційний період – 5–30 діб. Клінічно проявляється кератокон'юнктивітом, дисемінованими інфекціями. Початок хвороби гострий – з гарячки, поліорганичних уражень: ЦНС (менінгізм, менінгеальний синдром, енцефаліт), печінки (гепатит), нирок (нефрит), перитоніту.

Лабораторна діагностика. Клінічний матеріал забирають з місць ураження: СМР, лаваж, змиви, випорожнення, слиз, сеча – і досліджують мікроскопічним методом.

Специфічне лікування і профілактика. Специфічна імунопрофілактика не розроблена; лікування – метронідазол, тинідазол, орнідазол.

22.5.1.5. *Vittaforma corneae*

Таксономічні характеристики аналогічні до рівня роду для інших мікроспоридій, рід *Vittaforma*.

Цикл розвитку, морфологія. Облігатні внутрішньоклітинні паразити, що мають характеристики, подібні до інших мікроспоридій.

Епідеміологія. Джерело інфекції – людина, мавпи; механізм передачі – повітряний, контактний; захворюваність – спорадична, сприйнятливість – низька.

Патогенез і клінічні прояви. Механічне пошкодження клітин рогівки ока, сенсibilізація. Виникають локалізовані ураження органа зору (кератит).

Лабораторна діагностика. Мікроскопічні дослідження зішкребу і мазків відбитків з ока.

Специфічне лікування і профілактика. Специфічна імунопрофілактика не розроблена; лікування – альбендазол, метронідазол, тинідазол, орнідазол, нітазоксанід.

ня – альбендазол, метронідазол, тинідазол, орнідазол, нітазоксанід.

22.5.1.6. *Brachiola connori*

Таксономічні характеристики аналогічні до рівня роду для інших мікроспоридій, рід *Brachiola*.

Цикл розвитку, морфологія. Облігатні внутрішньоклітинні паразити, що паразитують у м'язах серця, діафрагми, стінці шлунка і тонкої кишки, артеріальних судинах, нирках, печінці і легенях. Цикл розвитку подібний до інших мікроспоридій.

Епідеміологія. Джерело інфекції – людина; механізм передачі – фекально-оральний (аліментарний шлях); захворюваність – спорадична, сприйнятливість – низька.

Патогенез і клінічні прояви. Механічне пошкодження клітин, сенсibilізація. Клінічно хвороба проявляється нудотою, блювотою, рецидивуючою діареєю, ураженням респіраторного тракту, летаргією.

Лабораторна діагностика. Використовується мікроскопічний метод дослідження клінічного матеріалу (випорожнення, блювотиння, біоптати).

Специфічне лікування і профілактика. Специфічна імунопрофілактика не розроблена; лікування – альбендазол, метронідазол, тинідазол, орнідазол, нітазоксанід.

22.5.1.7. *Nosema ocularum*

Таксономічні характеристики аналогічні до рівня роду для інших мікроспоридій, рід *Nosema*.

Цикл розвитку, морфологія. Облігатні внутрішньоклітинні паразити, що паразитують у стромі рогівки ока людини. Цикл розвитку подібний до інших мікроспоридій.

Епідеміологія. Джерело інфекції – людина; механізм передачі – контактний; захворюваність – спорадична, сприйнятливість – низька.

Патогенез і клінічні прояви. Механічне пошкодження клітин та автоімунні процеси лежать в основі патогенезу. Нозематоз проявляється кератитом, кератопувеїтом.

Лабораторна діагностика. Мікроскопічний метод дослідження відбитків і зішкребів із зони ураження.

Специфічне лікування і профілактика. Специфічна імунопрофілактика не розроблена; лікування – альбендазол, метронідазол, тинідазол, орнідазол, нітазоксанід.

22.6.1. ЗБУДНИК БЛАСТОЦИСТОЗУ – BLASTOCYSTIS HOMINIS

Бластоцисти вперше були описані у 1912 році *Brumpt*. За сучасною класифікацією вони належать до царства Protozoa типу Microspora підтипу Sarcodina роду Blastocystis. Збудник поширений у всьому світі з найвищими показниками у тропічному поясі, де інвазовано до 40 % населення. Належать до групи СНІД-асоційованих інвазій, що виявляються у 8–22 % ВІЛ-інфікованих.

Цикл розвитку, морфологія. Облігатні внутрішньоклітинні умовно-патогенні найпростіші. У клінічному матеріалі містяться вегетативні форми – округлі і овальні, часом амебовидні розміром 5–20 мкм, у центрі розташована велика внутрішньоцитоплазматична вакуоля, ексцентрично 1–4 ядра. Поділ – бінарний (мерогонія) і спороутворенням (спорогонія). При культивуванні утворюються гранулярні, вакуолярні та амебовидні форми.

Епідеміологія. Джерело інфекції – людина; механізм передачі – фекально-оральний (водний і контактно-побутовий шляхи); захворюваність – спорадична і спалахова.

Патогенез і клінічні прояви. Механічне пошкодження клітин і виникнення некрозу, інфільтрація тканин клітинами запалення лежить в основі патогенезу інвазії. Бластоцистоз клінічно проявляється ентеритом, гастроентеритом, ентероколітом, колітом. Прогноз у імунокомпетентних осіб сприятливий, у хворих на СНІД – несприятливий. Може бути безсимптомне носійство, одна із причин виникнення “діареї подорожувальників”.

Лабораторна діагностика. Мікроскопічні дослідження випорожнень проводяться при фарбуванні розчином Люголя і фазово-контрастною мікроскопією.

Специфічне лікування і профілактика. Специфічна імунопрофілактика не розроблена; лікування – метронідазол, тинідазол, орнідазол, секнітазол.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ:

1. Дайте характеристику збудників амебіазів.
2. Дайте характеристику збудників лейшманіозів.
3. Дайте характеристику збудників трипаносомозів.
4. Дайте характеристику збудника лямбліозу.
5. Дайте характеристику збудників трихомоніозів.
6. Дайте характеристику збудників малярії.
7. Дайте характеристику збудника токсоплазмозу.
8. Дайте характеристику збуднику балантидіазу.
9. Дайте характеристику збудників мікроспоридіозу.
10. Дайте характеристику збудника бластоцистозу.

23 РОЗДІЛ

ГЕЛЬМІНТИ

23.1.

БУДОВА І КЛАСИФІКАЦІЯ ГЕЛЬМІНТІВ

Етіологічними агентами великої групи паразитарних хвороб є нижчі черви, які пристосувалися до паразитичного способу життя в організмі людини, тварин чи рослин. Відомо сотні тисяч гельмінтів, що уражують різні біологічні види, але медична паразитологія вивчає лише ті види, які викликають у людини хвороби, що називаються гельмінтозами. Термін “гельмінтози” (від грец. “черв’як”) було введено Гіппократом, який докладно описав аскаридоз і ехінококоз. Гельмінти належать до багатоклітинних безхребетних тварин і мають ряд спільних анатомічних і морфофункціональних ознак:

- білатерально-симетрична тришарова будова тіла;
- тіло витягнуте у довжину;
- наявність шкірно-м’язового апарату, що забезпечує поступальний рух;
- відсутність кінцівок як засобів пересування;
- відсутність кровоносної та дихальної систем;
- морфофункціональний регрес нервової системи й органів чуття;
- наявність органів прикріплення і проникнення в організм господаря;
- специфічність будови зовнішніх шкірних покривів, що виконують функцію захисту від ушкоджуючого впливу ферментів і неспецифічних чинників імунної системи людини, а також транспорту поживних речовин;
- адаптація до існування в аеробних та анаеробних умовах шляхом зміни субстрату дихання;
- тропізм до систем і органів, особливо на етапах органогенезу, метаморфозу і статевого розмноження, для забезпечення специфічності метаболічних процесів паразита;
- приналежність до ендopазитів із паразитуванням у статевозрілому стані в організмі хребетних;

- прискорений розвиток статевих органів, що забезпечує високу статеву продуктивність.

Черв'яки, які належать до паразитів людини, суттєво різняться між собою за місцем паразитування, циклічністю розвитку, вибірковістю місць специфічної локалізації, стадійністю розвитку як паразита, так і патоморфологічних змін в організмі господаря. Цикли розвитку гельмінтів складні, у більшості з них вони проходять зі зміною середовища паразитування. Гельмінти, за невеликим винятком, неспроможні здійснити повний цикл розвитку в організмі окремого господаря. На певних стадіях розвитку формуються біоценотичні системи, які забезпечують можливість метаморфозу гельмінта, оскільки розвиток цих паразитів проходить у строгій послідовності від стадії до стадії, часто зі зміною на кардинально протилежні умови метаболізму. При цьому час, необхідний для відтворення наступного покоління гельмінтів, що позначається терміном *оборот інвазії* і відповідає повному циклу розвитку виду гельмінту, є досить тривалим, що й визначає повільність розвитку епідемічного процесу. У випадку відсутності адекватних умов для певної стадії розвитку гельмінтів припиняється. Анатомо-морфологічні характеристики у конкретного виду впродовж циклу розвитку, тривалість і послідовність стадій метаморфозу покладено в основу лабораторної діагностики, оскільки вони є специфічними для виду гельмінта.

Гельмінти людини належать до царства Animalia інфрацарств Ecdysozoa (тип Nematelminthes клас Nematoda (круглі черви) і Plathelminthes клас Cestoidea (стрічкові черви) і Trematoda (черви-сисуні). Подальший таксономічний поділ наведено у табл. 23.1.

Гельмінти належать як до тимчасових, так і до стаціонарних паразитів людини. Перша група представлена видами, які використовують господаря лише для розвитку певних фаз свого життєвого циклу, тоді як стаціонарні пов'язані з ним упродовж свого існування і неспроможні розвиватися за його межами. Облігатний спосіб паразитизму, типовий для інвазій, є результатом еволюційного регресу гельмінтів як біологічного виду. Частина з них спроможні паразитувати лише в організмі людини, так звані моногостальні паразити (аскариди, гострики), але більшість є полігостальними паразитами, тобто здатні існувати у двох і більше видах господарів. Окремим гельмінтам притаманний гіперпаразитизм, коли сам черв'як є середовищем для паразитування інших видів.

Гельмінти можуть паразитувати в організмі людини на різних стадіях свого розвитку і залежно від того, чи є людина дефінітивним (кінцевим), проміжним, додатковим чи паратенічним господарем черв'яка. Якщо гельмінт перебуває в організмі людини у статевозрілій формі, то людина є дефінітивним (кінцевим) господарем; при інвазії іншими (личинковими) стадіями – проміжним або додатковим, а якщо лише зберігає гельмінт без його розвитку – транзиторним (паратенічним) господарем черв'яка. Джерелом інвазії вважають організм кінцевого господаря (людини або тварини).

В організмі людини кожному виду гельмінтів властива своя специфічна локалізація, у зв'язку із чим їх поділяють на порожнинні і тканинні. Для першої групи місцем специфічної локалізації є кишки (аскаридоз, анкілостомідоз, трихінельоз, гіменолепідоз тощо). Частина гельмінтів протягом періоду паразитування не виходить за його межі, але окремі види на тій чи іншій стадії розвитку можуть поширюватися гематогенно або лімфогенно в інші системи і органи, суттєво змінюючи клінічні прояви захворювання (кровохаркання при аскаридозі). Друга група – тканинні паразити, при ураженні життєво важливих органів, особливо ЦНС, печінки, спричиняють важкі за клінічним перебігом захворювання, нерідко з летальним завершенням (ехінококоз).

За характеристиками життєвого циклу розвитку черв'яків паразитарні хвороби людини поділяються на геогельмінтози, біогельмінтози і контактні гельмінтози. До групи геогельмінтозів належать інвазії, при яких розвиток гельмінта має фази біотичного та абіотичного розвитку. Характерною ознакою є відсутність проміжного господаря на стадії біотичного розвитку. Гельмінти спочатку розвиваються в організмі людини, а надалі – у певному абіотичному середовищі, найчастіше у ґрунті (аскаридоз, трихоцефальоз, анкілостомідози, стронгілоїдоз). Інфікування людини від людини при геогельмінтозах неможливе, оскільки із джерела інфекції виділяються паразити у неінвазійній стадії. Для набуття інвазійних властивостей їм необхідно пройти цикл розвитку у довкіллі. При біогельмінтозах розвиток паразита відбувається за участю не лише кінцевого (дефінітивного) господаря, але й проміжного, а іноді й додаткового. Переважно господарем гельмінта на різних стадіях його розвитку послідовно виступають людина та інші біологічні види тварин (ВРХ, худоба, свині, коти, собаки тощо), земноводні (молюски, риби, ракоподібні). Для більшості представників цієї групи повний цикл розвитку є

Таблиця 23.1. Таксономічний поділ гельмінтів

Вищі таксони	Родина	Рід	Збудник інвазії
<i>Nematoda</i>			
Клас Secernentia	Rhabditidae	Strongyloides	Str. stercoralis, Str. fuelleborni, Str. myopotami, Str. procyonis, Str. ransomi, Micronema i Pelodera strongiloides
	Strongylidae	Angiostrongulus	Ang. cantonensis, Ang. costaricensis
		Ancylostoma Necator	Anc. duodenale N. americanus
		Trichostrongylus	Tr. columbriformis i Tr. orientalis
	Oxyuridae	Enterobius	Ent. vermicularis
	Ascaridae	Ascaris	Asc. lumbricoides
		Toxocara	Tox. canis, Tox. mystax
		Anisakis	Anisakis spp.
	Надродина Spirurida Родина Filarioidea	Wuchereria	W. bancrofti
		Acanthocheilonema	Ac. perstans
		Brugia	Br. malayi i Br. timori
		Dipetalonema	Dip. perstans
		Mansonella	Man. ozzardi
		Onchocerca	Onc. volvulus
	Родина Dracunculoidae	Dracunculoidea	Dr. medinensis
	Diectophymatoidae	Diectophyme	D. renale
Клас Adenophoria	Enoplidae	Trichinella	Tr. spiralis i Tr. pseudospiralis
<i>Trematoda</i>			
Strigeatida	Schistosomatidae	Shcistosoma	S. haematobium, S. mansoni, S. japonicum
	Bilharzielladae	Bilharziella	Bilharziella spp.
	Trichobilharsiae	Trichobilharsia	Trichobilharsia spp.
Echinostomida	Fasciolidae	Fasciola	F. hepatica, F. gigantica
		Fasciolopsis	F. buski
Plagiiorchiida	Paragonimidae	Paragonimus	P. westermani, P. miyazakii, P. heterotremus, P. africanus, P. obilaterialis, P. mexicanus, P. eucadoriensis

Вищі таксони	Родина	Рід	Збудник інвазії
	Dicrocoeliidae	Dicrocoelium	D. dendriticum
Opisthorchiida	Opisthorchiidae	Opisthorchis	O. felineus, O. viverrini
		Clonorchis	C. sinensis
	Heterophyidae	Heterophyes	H. heterophyes
<i>Cestoda</i>			
Pseudophyllida	Diphyllobothriidae	Diphyllobothrium	Spirometra erinacei europaei, S. mansoni, S. mansonioides, S. ranarum, Diphyllobothrium latum, D. cordatum, D. tungussicum, D. skrjabini, D. giljadicum, D. luxi, D. nenzi, D. dendriticum
Cyclophellida	Teniidae	Tenia	Tenia solium, T. multiceps, T. serialis, T. glomerata
		Echinococcus	Ech. granulosus, Ech. multilocularis, Ech. vogeli, Ech. oligarthrus
		Alveococcus	A. multilocularis multilocularis, A. multilocularis sibiricensis
	Hymenolepididae	Hymenolepis	H. nana, H. diminuta

досить тривалим у часі, і протягом інвазії кількість статевозрілих осіб гельмінта в організмі людини не збільшується, хіба за рахунок повторного зараження (трихінельоз, теніоз, цистицеркоз, теніаринхоз тощо). Винятком є гіменолепідоз, коли у частини інвазованих осіб з імунodefіцитними станами відбувається накопичення гельмінтів за рахунок зміни місця їх специфічної локалізації.

Щорічно рівень захворюваності на гельмінтози населення України сягає 880–900 на 100 тис. населення. Найпоширенішими серед них є нематодози: частка ентеробіозу в сумі всіх гельмінтозів складає 75–79 %, аскаридозу – 15–18 %, трихоцефальозу – 4–6 %. Із трематодозів найпоширенішим в Україні є опісторхоз, природний осередок якого охоплює Сумську, Чернігівську, Полтавську області. Серед біогельмінтозів трихінельоз реєструється практично у всіх областях, крім Полтавської та Чернівецької. Природні осередки його виявлені у Вінницькій, Хмельницькій, Одеській, Закарпатській, Івано-Франківській, Київській областях. Ехінокоз діагностується у вигляді спорадичних захворювань. Щорічно в Україні реєструється 400–450 випадків гіменолепідозу, до 100 випадків стронгілої-

дозу. Переважно на річках Дунай і Дніпро виявлені осередки дифілоботріозу. Спорадичні випадки анкілостомідозів є здебільшого результатом завозу інвазії на територію держави мігрантами.

Актуальними для наших територій є як ендемічні гельмінти, так і ті, що можуть бути завезені з інших країн:

- круглі черв'яки (нематоди) – збудники аскаридозу, трихоцефальозу, ентеробіозу, анкілостомідозу, стронгілоїдозу, трихінельозу, ангіостронгілозу, анізакіозу, філяріатозів, гонгілонеміозу, диоктофімозу, дракункульозу (ришти), трихостронгілоїдозу тощо;
- стрічкові, або стьожкові (цестоди) – збудники гіменолепідозу, теніаринхозу, теніозу, цистицеркозу, дифілоботріозу, ехінококозу, альвеококозу, спарганозу, дипілідіозу тощо;
- сисуни (присисні – трематоди) – збудники опісторхозу, фасціольозу, парагоніозу, клонорхозу, шистосомозу, гетерофіозу, дикроцеліозу, фасціолопсидозу, метагоніозу, наофіетозу тощо;
- акантоцефальози, при яких в організмі паразитують колючоголові черви – скреблики.

Нематодози (від грец. *нема* – нитка) відомі людству із часів Авіценни та Гіппократа. За офіційними даними ВООЗ, на сьогодні нематодози належать до найпоширеніших гельмінтозів світу. Так, анкілостомідозом уражено близько 900 млн людей, трихоцефаліозом – до 600 млн, ентеробіозом – 350 млн, стронгілідозом – близько 90 млн, лімфатичними філяріатозами – до 80 млн, онхоцеркозом – до 40 млн осіб.

23.2.1. ЗБУДНИКИ АНКІЛОСТОМІДОЗІВ – *ANCYLOSTOMA DUODENALE* І *NECATOR AMERICANUS*

Анкілостомідоз поширений переважно у регіонах із тропічним і субтропічним кліматом. За даними ВООЗ, приблизно 25 % населення земної кулі інвазовані анкілостомідами. На Україні анкілостомідози зареєстровані у вигляді завозних випадків із Пакистану, Туреччини, Ірану, країн СНД.

Цикл розвитку, морфологія. Збудником є кривоголовка дванадцятипалої кишки (*Ancylostoma duodenale*) і некаторозу – кривоголовка американська (*Necator americanus*) – дрібні гельмінти блідо-рожевого кольору, розміром 1–2 см. Головний кінець тіла має ротову капсулу, озброєну хітиновими зубами (анкілостома) або ріжучими пластинками (некатор), різко загнутий дорзально. Ротова капсула у анкілостомід велика, має 4 вентральні й 2 дрібні зубці. Самка кривоголовки за 1 добу виділяє до 30 000 яєць, а некатора – 10 000 яєць, які потрапляють у ґрунт. Форма яйця овальна із вираженою тонкою оболонкою, всередині – 4–8 кулястих еластомерів. Яйця прозорі, безбарвні, із заокругленими краями, розміром 0,056–0,061×0,034–0,040 мм у анкілостом та 0,064–0,070×0,038–0,040 мм у некатора. При +12–14 °С, достатній вологості та аерації через 1–2 дні розвивається личинка, спочатку рабдитна, яка далі линяє і перетворюється у філярієподібну (інвазійну), що вбуравлюється в тіло людини. Весь процес у ґрунті триває 7–10 днів. За несприятливих умов інвазійні личинки втрачають рухливість, але залишаються життєздатними до 15 тижнів.

Епідеміологія. Резервуаром і джерелом є заражена людина, яка інвазується фекально-оральним

(харчовий або водний шляхи) і контактним (перкутанно) механізмами. При контактному механізмі схема міграції включає гематогенний занос личинок у легені, перехід із судин в альвеоли, вихід у ротоглотку, проковтування зі слиною, розвиток до статевозрілої стадії у тонкій кишці. При фекально-оральному механізмі паразит безпосередньо потрапляє у тонку кишку без міграційної фази. Паразити досягають стадії дорослого гельмінта через 4–5 тижнів. Можливе трансплацентарне зараження плода. *Anc. duodenale* паразитує у кишечнику людини 5–8 років, *Necator americanus* – до 15 років. Сприйнятливості людей висока.

Патогенез і клінічні прояви. Ушкоджуюча дія визначається токсикоалергічним компонентом, крововтратою (за добу одна анкілостома поглинає до 0,15–0,3 мл, а некатор – до 0,05 мл крові), також розвивається діарейний синдром, порушуються процеси травлення їжі та всмоктування поживних речовин. Анемія у поєднанні з порушенням трофіки супроводжується дисфункціями багатьох органів і систем. Інкубаційний період у середньому 40–60 днів. Хвороба має дві фази: гостру (міграційна) і хронічну (кишкова). У гострій – алергічні прояви і легеневий синдром, у хронічній – блювота, нудота, болі в епігастральній ділянці, метеоризм, набряки, втрата ваги тіла. Характерні гіпохромна анемія, гіпопротеїнемія, ахілія.

Лабораторна діагностика. Мікроскопія випорожнень на виявлення яєць проводиться за методом Фюлеборна, Калантарян, Харада, Морі у модифікації, найінформативнішим є формаліно-ефірне осадження з подальшою мікроскопією мазка.

Специфічне лікування і профілактика. Призначаються специфічні протигельмінтні препарати: нафтамон, левамизол, мебендазол, пірантел памоат.

23.2.2. ЗБУДНИК АСКАРИДОЗУ – *ASCARIS LUMBRICOIDES*

Аскаридоз зустрічається в усіх ландшафтно-кліматичних зонах. За даними експертів ВООЗ, у світі аскаридозом уражено близько 1 млрд осіб. Найчастіше зустрічається у жителів тропічного і суб-

тропічного поясів. У регіонах Крайньої Півночі та із сухим і жарким кліматом не зустрічається.

Цикл розвитку, морфологія. Аскарида (*Ascaris lumbricoides*) має веретеноподібну форму, біло-рожевого кольору тіло. Довжина самки 25–40 см, ширина 4–6 мм, самців – 15–25 см і 2–4 мм відповідно. Задній кінець самки – конічно загострений, хвостовий кінець тіла у самців зігнутий вертикально. Самка відкладає понад 200 000 запліднених і незапліднених яєць за добу. Розміри запліднених яєць – 50–70×40–50 мкм, незапліднених 50–106×40–50 мкм, вони мають овальну або грушоподібну форму. Цикл розвитку наступний: яйце (просвіт кишок) – личинка (кров'яне русло) – легені (альвеоли... трахея) – ротова порожнина – повторно ШКТ. Міграційна фаза триває 2 тижні, протягом яких личинка двічі линяє. У кишечнику розвиваються статевозрілі самки і самці. З моменту поглинання яєць із живими личинками до виділення яєць статевозрілими самками проходить близько 75 днів. Тривалість життя аскариди сягає 12–15 місяців, період кладки яєць у самки – 4–8 місяців. Розвиток яєць до інвазійної стадії відбувається у ґрунті (особливо у вологому піску) при температурі повітря у межах +12...+37 °C і достатньої вологості ґрунту (не менше 8 %) протягом 20–30 днів. Оптимум температур ґрунту для розвитку яєць становить +24...+28 °C (термін розвитку 12–18 днів).

Стійкість до фізико-хімічних впливів. Зрілі аскариди чутливі до кисню. Яйця гельмінтів гинуть при +50 °C – через 10 хв., при +55 °C – через 5 хв., при +60 °C – через 3 хв., при +70 °C – через 1 сек. При температурі –21...–27 °C гинуть через 20 днів. У районах із помірним кліматом яйця аскарид зберігаються у ґрунті до 7–10 років.

Епідеміологія. Єдиним джерелом *Ascaris lumbricoides* є інвазована людина. Механізм передачі – фекально-оральний (харчовий, водний або побутовий шляхи).

Патогенез і клінічні прояви. Розрізняють дві фази аскаридозу: рання (міграційна) і пізня (кишкова). Патогенез міграційної фази зумовлений сенсibiliзуючою дією продуктів життєдіяльності личинок аскарид і травматизацією тканин під час їх міграції (геморагії, крововиливи). Тривалість міграційної фази 14–15 днів. При кишковій фазі відбувається механічне ушкодження слизової оболонки тонкої кишки паразитами. Інкубаційний період у середньому 6 днів. Для початкової фази характерний легеневий синдром: кашель із виділенням харкотиння, задишка, біль за грудниною, ціаноз, астматичні напади. При кишковій – втрата апетиту,

нудота, болі в животі, головний біль, неспокійний сон, зниження уваги, працездатності, непрохідність кишок.

Лабораторна діагностика. Матеріалом для мікроскопічних досліджень є випорожнення і харкотиння. Використовують мікроскопічний і серологічні методи (РІФ, РНГА, ІФА). Ефективність копроскопічного дослідження зростає у разі використання методів збагачення (Фюллеборна, Калантаряна) (рис. 23.1).

Специфічне лікування і профілактика. Дегельмінтизація проводиться з використанням нафтамону, пірантелу, мебендазолу, ванкіну, карбендазиму, тіабендазолу, кисню, квітів полину, пижма.

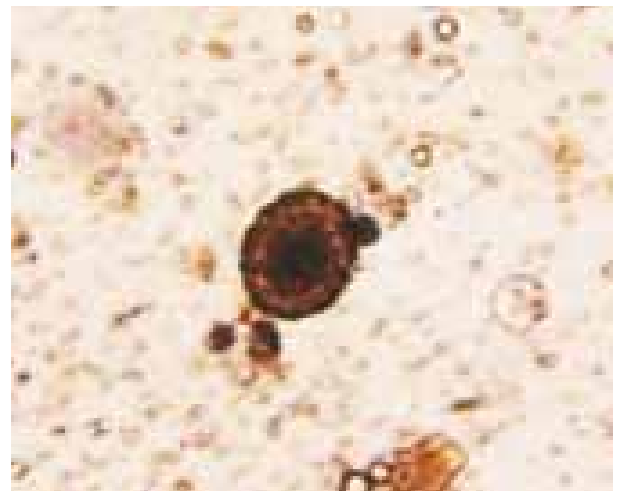


Рис. 23.1. Яйце аскариди

23.2.3. ЗБУДНИК ДРАКУНКУЛЬОЗУ (РИШТА) – *DRACUNCULUS MEDINENSIS*

Захворювання відоме від 17 тис. до н.е. (Еберст), а перші описи епідеміології зроблено Авіценною. Хвороба поширена у субтропічних і тропічних регіонах Африки, Азії, у Південній Америці. Під егідою ВООЗ проводиться глобальна програма щодо ліквідації дракункульозу у світі.

Цикл розвитку, морфологія. *Dracunculus medinensis* – круглий, тонкий білий гельмінт, довжиною 12–30 см і шириною 0,2–0,4 мм (самець), і 32–120 см на 0,5–1,7 мм відповідно – самка. На головному кінці містяться кутикулярні щитки і 8 сосочків, що оточують ротовий отвір. Матка за-

плідненої самки містить до 10 млн личинок, що потрапляють назовні при розриві кутикули головного кінця гельмінта. Розмір яєць коливається у межах 0,5–0,75×0,015–0,025 мм.

Епідеміологія. Дефінітивним господарем гельмінта виступають люди, собаки, коти, дикі хижакі, але епідеміологічно значимим джерелом інвазії є лише людина, особливо у перші два тижні появи статевозрілої форми паразита під шкірою. Проміжним хазяїном є циклопи. Механізм передачі збудника – фекально-оральний із водним шляхом передачі, коли можливе проковтування циклопа з мікрофілярією. Сприйнятливість людей висока.

Патогенез і клінічні прояви. В основі ушкоджуючої дії паразита лежить сенсibiliзація і механічне ураження тканин і органів. Інкубаційний період 9–14 місяців. Початок хвороби з алергічних проявів, далі – задишка, млявість, нудота, блювання, пронос. Можливі ускладнення: орхіт, артрит, епідидиміт, синовіт.

Лабораторна діагностика. Проводиться серологічна діагностика (ІФА, РНГА).

Специфічне лікування і профілактика. Специфічна імунпрофілактика не розроблена. Із засобів специфічної терапії показано призначення амбiлгару (ніридазолу), мінтезолу (тіабендазолу), метронідазолу (трихополу).

23.2.4. ЗБУДНИК ЕНТЕРОБІОЗУ – ENTEROBIUS VERMICULARIS

Ентеробіоз зустрічається повсюдно. У країнах помірного клімату ураженість населення вища, ніж у тропіках.

Цикл розвитку, морфологія. Збудником є дрібна нематода – гострик (*Enterobius vermicularis*), білого кольору із посмугованою кутикулою. Самка довжиною до 10 мм, самець – 4–5 мм. Кінець тіла самки витягнутий і загострений, а самця – загнутий. На передньому відділі травної трубки стравохід має кулясте розширення. Матка займає майже всю порожнину, заповнена великою кількістю яєць. Яйця мають неправильну овальну форму: з одного боку плоскі, іншого – випуклі; розміри 20–30×50–60 мкм. В середині яйця видно личинки на різних стадіях розвитку гостриків (рис. 23.2).

Оптимум параметрів зовнішнього середовища для розвитку яєць становить +36 °С при 90–100 % вологості. Тривалість повного циклу інвазії – від моменту інфікування до формування інвазійних яєць – становить 4–6 тижнів. Інвазійні яйця потра-



Рис. 23.2. Яйця гостриків

пляють у кишечник і без міграції розвиваються у статевозрілих самок і самців. Термін життя гострика в організмі людини триває 4 тижні.

Стійкість до фізико-хімічних впливів. При температурі довкілля +18...+20 °С яйця виживають 3 тижні, – 15 °С – до 40 хв. Розвиток яєць припиняється при низьких і високих температурах (–41 °С < t > +41 °С) і вологості менше 70 %. Дезінфікуючі розчини (5 % карболова кислота, 10 % лізол) убивають яйця протягом 30 хв.

Епідеміологія. Резервуаром і єдиним джерелом інвазії є хвора на ентеробіоз людина. Механізм передачі – фекально-оральний, реалізується контактно-побутовим шляхом через забруднені яйцями руки, нательну білизну, постіль, предмети спільного та особистого користування. Яйця гостриків можуть підніматися в повітря із пилом, а потім заноситися під час вдихання у ротову порожнину і проковтуватися. Ентеробіоз може передаватися від людини до людини безпосередньо контактним шляхом, а також у штучних стоячих басейнах (роздягальнях). У дітей нерідко спостерігають аутоінвазію. Сприйнятливість людей висока.

Патогенез і клінічні прояви. Патологічні зміни в організмі пов'язані з механічним подразненням слизової оболонки кишкового тракту. Продукти життєдіяльності й розпаду викликають токсичну та алергічну дію. Інкубаційний період 2–4 тижні. Клінічно інвазія проявляється стійким цілодобовим свербіжем періанальної ділянки. Діти погано сплять, погіршується апетит, зменшується працездатність, виникає безсоння, неврастенія, нічне нетримання сечі, вульвовагініт, сфінктерит, парапроктит, як ускладнення – апендицит, піодерматити, сальпінгіт.

Лабораторна діагностика. Проводиться мікроскопія зішкребів із періанальних складок і випорожнень. Зішкреб проводять вранці після сну, триразово з інтервалом 3–5 днів. Забір матеріалу можна проводити і липкою стрічкою.

Специфічне лікування і профілактика. Специфічна імунопрофілактика не розроблена. Призначається специфічна терапія (ванкін, вермокс, комбантрин, пірантелу памоат, мебендазол), при строгому дотриманні заходів особистої та суспільної гігієни для попередження реінвазії. Курс специфічного лікування проводять 2–3 рази з інтервалом у 2 тижні.

23.2.5. ЗБУДНИК СТРОНГІЛОЇДОЗУ – *STRONGYLOIDES STERCORALIS*

Рівень ураженості населення планети стронгілоїдозом нерівномірний. Захворюваність у країнах тропічних і субтропічних зон вища, ніж у зонах із помірним кліматом. Спорадичні випадки реєструються у південно-західних областях України.

Цикл розвитку, морфологія. Збудником є кишкова вугриця (*Strongyloides stercoralis*), яка належить до дрібних нематод (0,8–2,2 мм – довжина; 20–40 мкм – діаметр), безбарвна, ниткоподібна, роздільностатева (рис. 23.3).

Яйця овальної форми, прозорі, розміром 0,05×0,03 мм. Личинки мають довжину 0,2–0,3 і



Рис. 23.3. Кишкові вугриці

ширину 0,014–0,016 мм із двома виступами стравоходу.

Самка у тонкій кишці людини відкладає за добу до 50 яєць, із них утворюються неінвазійні рабдитоподібні личинки, що виділяються у навколишнє середовище, де відбувається подальший їх розвиток, залежно від умов довкілля, прямим і непрямым шляхом. Непрямий шлях – утворюються покоління вільно проживаючих сапрофітних самок і самців, які дають нове покоління рабдитоподібних личинок, що далі перетворюються на філярієподібні. Сапрофітні стронгілоїди існують 1–4 тижні. За відсутності сприятливих умов (прямий шлях) рабдитоподібні личинки протягом 24–48 год. перетворюються на інвазійні філярієподібні, термін виживання яких у ґрунті близько 3–4 тижнів. Існує третій варіант – аутосуперінвазія, що можлива у осіб з імунодефіцитом, коли рабдитоподібні личинки перетворюються у філярієподібні безпосередньо у кишках людини без виходу у довкілля. У хворого виділення личинок гельмінта з фекаліями починається через 17 – 27 днів після зараження і може тривати понад 20 років.

Стійкість до фізико-хімічних впливів. У дозволі личинки зберігають життєздатність при +10...+40 °С, у виробничих приміщеннях до 1 місяця; гинуть при висиханні і зниженні температури нижче 0 °С.

Епідеміологія. Резервуаром інвазії та джерелом інфекції є людина, встановлено інвазованість паразитом собак, свиней, які можуть бути факультативними кінцевими господарями. Механізм передачі збудника – фекально-оральний із харчовим і водним шляхами передачі. Сприйнятливість людини висока.

Патогенез і клінічні прояви. Патогенез зумовлений токсико-алергічною дією, менше механічним пошкодженням у місцях паразитування гельмінта. Інкубаційний період 1–3 тижні. У ранній міграційній стадії спостерігається підвищення температури, шкірні висипання ексудативного характеру, міалгії, артралгії, катаральні прояви, диспепсичні розлади. У пізній (кишковій, хронічній) стадії хвороби на 4–5 тижні – розлитий біль у животі, погіршення апетиту, печія, нудота, блювота, діарея. Ускладнення: виразкові ураження кишок, перфоративний перитоніт, некротичний панкреатит, кишкові кровотечі, міокардит, менінгоенцефаліт, кахексія.

Лабораторна діагностика. Дослідженню підлягають випорожнення, вміст просвіту дванадцятипалої кишки, харкотиння (при легених формах хвороби). Для дослідження випорожнень доцільно

використовувати метод Бермана, який дозволяє при мікроскопії виявити живі рухомі личинки.

Специфічне лікування і профілактика. Специфічна імунопрофілактика не розроблена. У хронічній стадії застосовують мінтезол (тіабендазол) або медамін (карбендазим).

23.2.6. ЗБУДНИК ТОКСОКАРОЗУ – *TOXOCARA CANIS*

Токсокароз поширений повсюдно: випадки токсокарозу зареєстровані в Англії, Румунії, Туреччині, Югославії, у східних штатах США. В Україні діагностика налагоджена недостатньо, рівень серопозитивності серед дітей становить 5,5–8,2 %.

Цикл розвитку, морфологія. Токсокароз у людей викликають личинки нематод собак – *Toxocara canis* і рідше котів – *Toxocara mystax*. Розміри імагінальної стадії самки *Toxocara canis* – 126–198×18–20 мм і самця – 99–127×18–20 мм, *Toxocara mystax* має розміри 40–100×14–16 мм і 30–70×14–16 мм відповідно. Самка токсокар відкладає яйця, що з випорожненнями виділяються у зовнішнє середовище, де через 5 днів із них розвиваються інвазійні личинки. Яйця майже круглі, 0,066–0,085 мм діаметром.

Епідеміологія. Резервуаром і джерелом *Toxocara canis* є представники родини собачих (собаки, шакали, вовки), а *Toxocara mystax* – родини котячих (коти, леопарди, рисі). Найвища ураженість у собак (15–70 %). Людина є неспецифічним хазяїном при інфікуванні *Toxocara canis*, розвиток інвазії в її організмі обмежується лише міграційною ларвальною (личинковою) стадією. Інвазована людина епідемічної небезпеки не становить. Механізм передачі збудника – фекально-оральний, шлях передачі – харчовий, можлива трансплацентарна передача. Сезонність переважно літньо-осіння.

Патогенез і клінічні прояви. Патогенез обумовлений сенсibiliзацією організму продуктами обміну і розпаду личинок, виникненням запальних процесів, некрозом у місцях інкапсуляції токсокар. Інкубаційний період – декілька місяців і навіть років.

Клінічні прояви залежать від масивності інвазії, локалізації процесу в організмі людини – виникають синдроми ураження респіраторного тракту, ШКТ, ЦНС, органа зору.

Лабораторна діагностика. Використовуються серологічні методи – РІФ, РПГА, ІФА – і шкірні проби зі стандартизованим антигеном токсокар.

Кінцева верифікація діагнозу проводиться за виявленням личинок токсокар у біоптатах тканин.

Специфічне лікування і профілактика. Призначаються антигельмінтні препарати: пірантел, мебендазол, тіабендазол (мінтезол), медамін. Повторні курси – через 1–2 міс.

23.2.7. ЗБУДНИК ТРИХІНЕЛЬОЗУ – *TRICHINELLA SPIRALIS* І *TRICHINELLA PSEUDOSPIRALIS*

Трихinelьоз поширений у всіх географічних регіонах, у тому числі майже у всіх областях України (крім Полтавської і Чернівецької).

Цикл розвитку, морфологія. Збудниками є нематоди *Trichinella spiralis* і *Trichinella pseudospiralis*. Найбільше значення має *Tr. spiralis* – різностатова, дрібна, живородна нематода, розміри самки до запліднення сягають 0,8–1,5×0,06 мм і 4,4×0,06 мм – після запліднення, самець не перевищує 2 мм. Личинки мають довжину до 0,09–0,11×0,04 мм. Тіло рівномірно звужується до переду, де міститься ротовий отвір із ротовою капсулою і стилетом. Інкапсульовані личинки *Tr. spiralis* залишаються життєздатними багато років, личинки *Tr. pseudospiralis* не інкапсуються. Статевозрілі трихinelи живуть у людини у складках слизової оболонки дванадцятипалої та тонкої кишки, народжують там личинок через 70–80 год. після зараження. Самка трихinelи за півтора місяця життя спроможна народити до 2000 личинок, які лімфогенно і гематогенно мігрують у смугасту м'язову тканину, мозок, міокард, легені, де поступово закручуються у спіраль і через 3–4 тижні інкапсуються і живуть багато років (рис. 23.4).

Стійкість до фізико-хімічних впливів. Трихinelи при –12 °С зберігаються до 2 місяців, –15...–20 °С – 20 днів, у солений і копчений шинці – понад 1 рік. При варінні шматка м'яса завтовшки 8 см трихinelа гине лише через 2–2,5 години.

Епідеміологія. Резервуаром і облігатним господарем збудника інвазії є свійські та дикі тварини (свині, кабани, ведмеді, морські ссавці – кити, моржі, тюлені, коні, собаки) загальним числом понад 100 видів. Десятки видів ссавців є господарями *Trichinella pseudospiralis*. Збудник із організму господаря у навколишнє середовище не виділяється. Статевозрілі і личинкові стадії паразитують в одному і тому ж організмі, який одночасно є і проміжним, і кінцевим господарем. Людина є



Рис. 23.4. Личинки трихініел у м'язах

факультативним господарем трихініел. Механізм передачі – фекально-оральний.

Патогенез і клінічні прояви. Розрізняють три фази хвороби: ферментативно-токсичну (2 тижні), імунологічну та імунопатологічну. Формуються запальні інфільтрати у тканинах і органах, дистрофічні процеси і васкуліт, гемокоагуляційні порушення, виразково-некротичний процес. Інкубаційний період триває 5–45 днів, переважно 10–20 днів. Клінічні прояви залежать від стадії хвороби: інтенсивний м'язовий біль, пропасниця, ураження легень, серцево-судинної системи, менінгеальний синдром.

Лабораторна діагностика. Проводиться серологічна діагностика (РЗК, РНГА, РІФ, ІФА, реакція кільцепреципітації), мікроскопія біоптатів.

Специфічне лікування і профілактика. Препаратами вибору є вермокс (мебендазол) і мінтезол (тіабендазол).

23.2.8. ЗБУДНИК ТРИХОЦЕФАЛЬОЗУ – *TRICHOCERPHALUS TRICHIURUS*

Трихоцефальоз поширений особливо у тропіках і субтропіках, де інвазованість населення сягає 90 %, нерідко реєструється у країнах із помірним кліматом. Зараженість населення України трихоцефальозом складає від 0,4 до 10,3 %.

Цикл розвитку, морфологія. Збудник трихоцефальозу – волосоголовець-хлистовик (*Trichocephalus trichiurus*), круглий гельмінт довжиною 3–5 см, білого або червонуватого кольору. Пере-

дня частина тіла тонка, волосоподібна, задня – потовщена, там розташована травна трубка, а у самки – ще й матка. Хвостовий кінець у самки трохи зігнутий, а у самця має вигляд спіралі (рис. 23.5).

Самка гельмінта паразитує у просвіті товстої кишки. За добу може відкладати 1500–3500 незрілих яєць, що мають видовжену бочкоподібну форму, жовто-коричневе забарвлення, з двома безбарвними “пробками” на полюсах. Яйця з фекаліями потрапляють у ґрунт і стають інвазійними через 17–20 днів при температурі +15...+37 °С за наявності кисню і високої вологості, зберігається 10–36 місяців. Через 35–40 днів після зараження людини личинка стає статевозрілою і починає виділення яєць у довкілля. Тривалість життя паразита в організмі людини – до 5 років.

Епідеміологія. Резервуаром і джерелом інфекції є хвора людина, яка виділяє яйця гельмінтів із фекаліями у зовнішнє середовище. Людина не становить безпосередньої епідемічної небезпеки для оточуючих. Механізм передачі – фекально-оральний, який реалізується харчовим, водним, контактно-побутовим шляхами передачі. Сезонність – весняно-літня. Хворіють переважно діти від 1 до 14 років.

Патогенез і клінічні прояви. В основі патогенезу – сенсibiliзуючий ефект і механічне уражен-



Рис. 23.5. Волосоголовці

ня тканин і органів, розвиток місцевого запалення. Інкубаційний період триває 1–1,5 місяця. При масивній інвазії спостерігається нудота, зниження апетиту, блювота, приступоподібні болі внизу живота, апендикулярний синдром, втрата маси тіла, дратівливість, порушення сну, гемоколіт, тенезми, гіпохромна анемія на фоні еозинофілії.

Лабораторна діагностика. Використовується мікроскопія випорожнень на виявлення яєць із попереднім збагаченням.

Специфічне лікування і профілактика. Призначаються антигельмінтні препарати із введенням ректально кисню або фітопрепаратами (нафтамон, фітотерапія, вермокс).

23.3.

ЦЕСТОДИ

Клас Cestoda об'єднує понад 3500 видів паразитичних плоских черв'яків, які паразитують у хребетних, із них медичне значення мають близько 70 видів, що належать до двох рядів: ціп'яки і стьожаків. Найпоширенішими в Україні є гіменолепідоз карликовий, дифілоботріоз, решта виявляються переважно у вигляді спорадичних випадків.

Цестодам притаманні складні життєві цикли з однією або двома личинковими стадіями та зміною паразитичних фаз на вільноживучі. Основні типи личинок: цистицеркоїд, цистицерк, ценур, ехінокок, альвеокок, стробілоцерк, тетратирид, а у стьожаків – процеркоїд і плероцеркоїд.

- **Цистицеркоїд** – має мікроскопічні розміри, розширену передню частину, в якій міститься вивернутий сколекс, задня частина має вигляд хвостового придатка. Цистицеркоїди трапляються в організмах безхребетних проміжних господарів (кліщів, ракоподібних, комах).
- **Цистицерк** (або фіна) – округлий або овальний міхурець, заповнений рідиною, покритий сполучнотканинною капсулою і всередину вивернена одна головка – сколекс. Цистицерки містяться в організмі ссавців.
- **Ценур** – великий міхур, заповнений рідиною, на його внутрішній оболонці містяться групи сколексів. Уражує головний мозок і спинний мозок овець, інколи ВРХ. Трапляється у підшкірній клітковині та м'язах тварин.
- **Ехінокок** – найскладніша личинкова стадія стьожкових червів. Міхур на внутрішній поверхні має зародкові сколекси, оточені виводковими капсулами; крім того, є вторинні (доірні) ехінококові міхури. У проміжного хазяїна (людини або м'ясоїдної тварини) ехінокок набуває різних модифікацій, здатний до без-

перервного росту і досягає великих розмірів.

- **Альвеокок** – багато з'єднаних між собою міхурів, у яких є зародкові сколекси. Міхурці неправильної форми, всі з'єднуються між собою, а сколекси мають вигляд жовтуватих дрібних точок. Міхур здатний проростати в сусідні тканини.
- **Стробілоцерк** – має добре розвинений сколекс і стробілу, що закінчується міхурцем. Стробіла псевдочлениста.
- **Процеркоїд** – перша личинкова форма стьожаків, має поздовжню форму тіла та спереду присоскові заглибини (первинні ботрії), а в кінці – закруглений придаток із гачками.
- **Плероцеркоїд** – друга личинкова форма стьожаків, розвивається в тілі додаткових господарів (риб, амфібій), сягає великих розмірів (до 1 см), із присмоктувальними щілинами на головному кінці.

23.3.1. ЗБУДНИК АЛЬВЕОКОКОЗУ – *ALVEOCOCCUS MULTILOCULARIS* *MULTILOCULARIS*

Альвеококоз поширений у багатьох регіонах земної кулі, в Україні зустрічається рідко. Актуальність альвеококозу зумовлена важким клінічним перебігом інвазії, здатністю до інфільтративного росту і дисемінації у життєво важливі органи.

Цикл розвитку, морфологія. Збудником є два підвиди цестод: *Alveococcus multilocularis multilocularis* і *Alveococcus multilocularis sibiricensis*, невеликі за розмірами стрічкоподібні гельмінти – 1,3–2,2 мм. На головці (сколексі) містяться 4 м'язові присоски, 28–32 хітинові гачки, має шийку і 3–4 членики, останній з яких статевозрілий.

Статеві органи і матка з яйцями розташовані у передній частині проглоти. У яйці міститься онкосфера (зародок) із 6 гачками. Личинкова стадія морфологічно є сполучнотканинним утвором із тенденцією до екзогенного росту, що містить пухирці діаметром 3–5 мм.

Дозрівання статевозрілих форм гельмінта із личинкової стадії (фіни) в організмі кінцевого хазяїна триває 28–35 днів, а виділення члеників починається від 53–70 дня з моменту інвазування тварини і триває у межах 28–100 днів. Тривалість життя альвеокока у різних тваринах від 5 до 6 місяців.

Стійкість до фізико-хімічних впливів. Онкосфери стійкі у довкіллі: не інактивуються у мулі озера і річок, сіні, випорожненнях тварин до року, у трупах загиблих тварин – до двох років, при -21°C – 35 днів.

Епідеміологія. Дефінітивним господарем гельмінта є собаки, лисиці, коти, вовки, а проміжними – мишовидні гризуни родини *Cricetidae*. Механізм зараження – фекально-оральний, реалізується харчовим шляхом у природному біоценозі при поїданні печінки мишовидних гризунів хижими тваринами. Інвазування проміжних господарів – мишовидних гризунів – відбувається харчовим і водним шляхом. Для людини чинниками передачі можуть бути також руки, контаміновані яйцями цестод при полюванні на хутрових звірів, зборі ягід чи при контакті з інвазованими собаками і котами. Сприйнятливості людей до захворювання загальна, сезонність відсутня.

Патогенез і клінічні прояви. Альвеокок у печінці людини формує конгломерат дрібних міхурців (від 0,5 до 20–30 см), об'єднаних сполучнотканинною капсулою. Міхури ростуть, вкорінюються у тканини печінки і жовчних проток, сусідні органи і тканини (наднирник, нирку, підшлункову залозу, діафрагму, шлунок, заочеревинну клітковину). У разі проростання вузла у просвіт лімфатичних, кровоносних судин, жовчних проток відбувається відрив міхурців і занос їх у регіональні лімфатичні вузли, легені, головний мозок, нирки, селезінку, кістки. Виникає механічна жовтяниця, біліарний цироз печінки, амілоїдоз внутрішніх органів. Інкубаційний період – місяці, а інколи й роки. Виділяють ранню (неускладнену) і пізню стадію (стадію ускладнень) інвазії.

Лабораторна діагностика. Базується головним чином на серологічних методах діагностики: РІФ, РНГА, РЛА (діагностичний титр – 1 : 8), РЗК, РІД, ІФА.

Специфічне лікування і профілактика. Для специфічної терапії застосовують мебендазол (вермокс).

23.3.2. ЗБУДНИК ГІМЕНОЛЕПІДОЗУ – *HYMENOLEPIS NANA*

Інвазія поширена на земній кулі у всіх кліматичних зонах з показниками ураженості населення від 1 до 34 %, особливо на територіях із сухим і теплим кліматом, рідко реєструється в Україні.

Цикл розвитку, морфологія. Збудник гіменолепідозу людини – карликовий ціп'як (*Hymenolepis nana*), є дрібним стрічковим гельмінтом – 2–4 см, що має головку (сколекс), 4 присоски і 24–30 маленьких гачків. Стробіла біло-сіра, легко розривається, складається з великої кількості члеників (160–1000), зрілі членики містять до 200 яєць. Яйця з матки виділяються інвазійними. Зріле яйце має еліпсоподібну форму, розміром 0,040–0,050 мм, містить онкосферу. Тривалість життя однієї генерації карликового ціп'яка коливається від 1–2 до 8–12 місяців. Цикл розвитку включає тканинну фазу (6–8 днів): яйце – мегалосфери, метамери (у слизовій кишці) – онкосфери – цистоцеркоїд; порожнинну: нарощування стробіли (2–3 тижні).

Людина може також рідко уражатися щурячим ціп'яком (*Hymenolepis diminuta*) – стрічковим гельмінтом довжиною 2–6 см.

Епідеміологія. Резервуаром і джерелом збудника карликового ціп'яка є хвора людина, щурячого – миші, щурі, де гельмінти можуть проходити всі стадії розвитку. Однак, личинкові стадії щурячого ціп'яка проходять розвиток і в проміжних господарях – комах (мучні хрущаки). Механізм передачі гельмінтів – фекально-оральний, шляхи передачі – контактно-побутовий (забруднені руки, іграшки, предмети спільного користування), харчовий, водний. Поширення яєць гельмінта може здійснюватися шляхом неспецифічної контамінації мухами і тарганами. Там, де поширений аскаридоз, гіменолепідоз практично не зустрічається, і навпаки.

Патогенез і клінічні прояви. Деструктивні зміни і розвиток запальних змін слизової оболонки кишківника внаслідок механічного ушкодження личинками і дорослими особинами гельмінту; токсико-алергічний компонент – дія продуктів життєдіяльності гельмінтів і розпаду тканин. Інкубаційний період до 2 тижнів. Клінічні форми різноманітні: від носійства і стертих форм до клінічно важких. Уражуються

ШКТ (диспепсичний синдром), нервова система, алергія. Захворювання триває 1–3 місяці.

Лабораторна діагностика. Мікроскопічне виявлення яєць у фекаліях за методами Фюлеборна і Калантаря є провідним у лабораторній діагностиці, матеріал досліджують триразово з інтервалом 15–20 днів.

Специфічне лікування і профілактика. Застосовують антигельмінтні препарати: фенасал, екстракт чоловічої папороті, насіння гарбуза, празиквантел, азинокс.

23.3.3. ЗБУДНИК ДИФІЛОБОТРИОЗУ – *DIPHYLLOBOTRIUM LATUM*

Дифілоботріоз – ендемічні захворювання, дуже поширені на земній кулі. В Україні дифілоботріоз реєструється у дельті Дунаю і басейні Бугу, Дністра, Дніпра.

Цикл розвитку, морфологія. Збудниками дифілоботріозу є ціла низка видів стьожаків, які належать до роду *Diphyllobotrium*: стьожак широкий (*D. latum*), стьожак серцевидний (*D. cordatum*), стьожак тунгуський (*D. tungussicum*), стьожак Скрябіна (*D. skrjabini*), стьожак гиляцький (*D. giljasicum*), стьожак Лукса (*D. luxi*), стьожак ненецький (*D. nenzi*), стьожак чайок (*D. dendriticum*). Найпоширенішими видами у Європі є *Diphyllobotrium latum* і *Diphyllobotrium dendriticum*.

Стьожак широкий (*D. latum*) – великий стрічковий черв'як, довжиною 7–20 м, складається із 300–4000 коротких і широких проглотид. Сколекс має дві присмоктувальні борозенки (ботрії), за допомогою яких паразит фіксується до стінки кишки. Стьожак широкий – гермафродит; у зрілих члениках формуються яйця, які виділяються з фекаліями хворої людини чи тварини, розміри яєць становлять 0,068–0,071×0,045 мм (рис. 23.6).

Протягом доби виділяється понад 2 млн яєць овальної форми з горбиком на одному кінці і з кришечкою на іншому. У прісноводних водоймах при температурі +10...+20 °C через 2–3 тижні із яєць виходять личинки (корацидії), які заковтуються проміжним господарем – веслоногими рачками (циклопами або дафніями) і в них перетворюються на личинку другої стадії – процеркоїд. Рачки з процеркоїдами проковтуються прісноводними рибами, де переходять у наступну личинкову стадію – плероцеркоїд. У тілі риб дозрівання личинки закінчується через 2–3 місяці. Стьожак чайок (*D. dendriticum*) має довжину стробіли 30–40 см і



Рис. 23.6. Яйце стьожака широкого

ширину 5–7 см, число члеників до 350–400. Цикл розвитку подібний до стьожака широкого, але плероцеркоїди розміщуються у капсулах на зовнішній стінці стравоходу, шлунка і кишок риб.

Стійкість до фізико-хімічних впливів. У процесі обробки риби при +45 °C плероцеркоїди *D. latum* гинуть через 15–20 хв., при +50 °C – через 2–5 хв., при смаженні – через 15 хв., при кип'ятінні – негайно, при посолі – через 1–2 тижні, у морозильній камері при –27 °C – через 9 год., до –22 °C – 12 год., до –15 °C – 24 год., до –10 °C – 3 дні, до –8 °C – 5 днів, до –4 °C – 9–10 днів. В ікри щуки при 3 % засолі – через 2 доби, при 5 % – через 6 год., при 10 % – через 30 хв.

Епідеміологія. Резервуаром і джерелом є людина, проміжний господар – веслоногі рачки, додатковий – прісноводні риби. Найбільше значення мають щука, окунь, йорж. Личинки стьожака виявляються переважно у внутрішніх органах (щука), м'язах (йорж та окунь). В організмі кінцевого господаря (людини, тварини) плероцеркоїд перетворюється на статевозрілий гельмінт. Людина стає джерелом інвазії через 1,5 місяців після зараження, і період заразливості триває довго (до 10–20 років). Заразитися безпосередньо від хворої людини неможливо. Механізм зараження – фекально-оральний, шлях передачі – харчовий. Зараження реєструється переважно весною. Сприйнятливість людини висока.

Патогенез і клінічні прояви. Порушення кровообігу, трофіки тканин, процесів травлення, розвиток атрофії і некрозу слизової, а також сенсибілізація організму лежать в основі патогенезу.

Інкубаційний період – від 3 до 6 тижнів. Клінічно інвазія проявляється мегабластною анемією, гіперплазією кісткового мозку, дистрофією печінки і міокарда, крововиливами в органи, пошкодженням ЦНС, кишковою непрохідністю.

Лабораторна діагностика. Проводиться мікроскопія випорожнень для виявлення яєць і проглотид за Като із використанням методу збагачення.

Специфічне лікування і профілактика. Дегельмінтизація проводиться у стаціонарі препаратами фенасал, насіння гарбуза, екстракт чоловічої папороті, парамоміцин, празиквантел (азинокс).

23.3.4. ЗБУДНИК ЕХІНОКОКОЗУ – *ECHINOCOCCUS GRANULOSUS*

Ехінококоз зустрічається повсюдно. В Україні реєструється переважно у південних областях (Одеській, Миколаївській, Херсонській, Запорізькій, Автономній республіці Крим), щорічно виявляють переважно спорадичні 20–30 випадків хвороби. У поліській та лісостеповій зоні переважно виявляється у Львівській, Тернопільській областях.

Цикл розвитку, морфологія. Людина уражується 4 видами черв'яків роду *Echinococcus*: *Ech. granulosus*, *Ech. multilocularis*, *Ech. vogeli*, *Ech. oligarthrus*. Найпоширенішим є однокамерний ехінокок (*Ech. granulosus*) – маленька гермафродитна цестода довжиною 5–8 мм і 1 мм шириною, має сколекс (головку), де є 4 присоски, 36–40 гачків, і стробілу, яку формують 3–4 членики. Останній членик найбільший, містить до 800 яєць із онкосферами. Цикл розвитку проходить за схемою: статевозрілий гельмінт – яйце – личинкова стадія – статевозрілий гельмінт зі зміною біологічних видів хазяїв.

Стійкість до фізико-хімічних впливів. Яйця зберігають життєздатність у сухій траві до 6 міс. при –2...+20 °С. Онкосфери стійкі до дезінфектантів, при кип'ятінні гинуть за 20 сек., переносять температуру від +38 до –30 °С, на поверхні ґрунту в тіні при +10...+26 °С зберігаються протягом місяця, на сонці при + 18...+50 °С гинуть за 1–2 доби, залежно від вологості ґрунту зберігають життєздатність від 3 днів (висушування) до 1 року (висока вологість).

Епідеміологія. Існування природного осередку підтримується трофічними зв'язками між проміжними господарями – дикими ссавцями (лосі, олені, козулі) і кінцевими господарями – хижаками (вовки, лисиці), які поїдають цих тварин. Синантропний

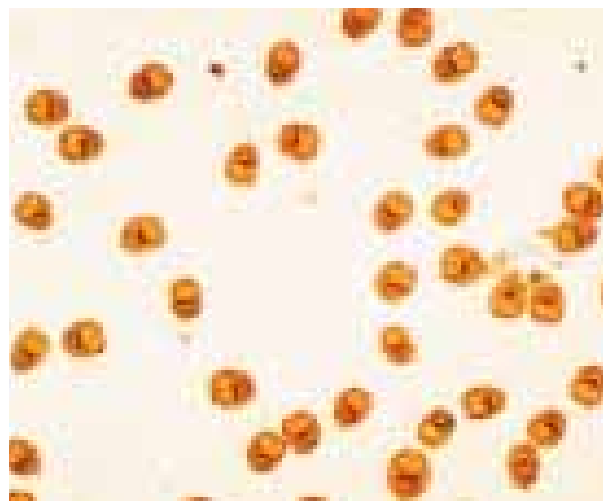


Рис. 23.7. Протосколекси *Echinococcus granulosus*

осередок формують свійські тварини (вівці, кози, ВРХ, свині) – проміжні господарі і собаки (кінцевий господар). Механізм передачі гельмінта – фекально-оральний, шляхи передачі – харчовий, водний, побутовий. Характерна літньо-осіння сезонність захворювання.

Патогенез і клінічні прояви. Провідним у патогенезі є токсико-алергічна дія метаболітів, які накопичуються в міхурі і надходять в організм хазяїна, а також місцеві пошкодження тканин ехінококом. Інкубаційний період – від кількох місяців до десятиліть. Клінічні прояви визначаються локалізацією цисти (печінка, легені, ЦНС, заочеревинний простір), можливі ускладнення (перитоніт, анафілактичний шок, сепсис), летальні наслідки.

Лабораторна діагностика. Лабораторна діагностика направлена на виявлення сколексів, у разі розриву ехінококової кісти, у харкотинні, випорожненнях, сечі при фарбуванні препаратів за Цілем – Нільсеном (рис. 23.7).

Серологічні реакції РЗК, РНГА, ІФА не відзначаються високою чутливістю, більш специфічна реакція латекс-аглотинації (РЛА).

Специфічне лікування і профілактика. Із засобів специфічної терапії використовують мебендазол.

23.3.5. ЗБУДНИК ТЕНІАРИНХОЗУ

Теніаринхоз зустрічається на всіх континентах земної кулі. В Україні виявляються поодинокі випадки інвазії.

Цикл розвитку, морфологія. Збудник – *Taenia rhynchus saginatus* – бичачий (неозброєний) ціп'як, стробіла (тіло) якого може сягати 4–12 м у довжину і складається з головки (сколекса) із 4 присосками без гачків і 1000–2500 члеників, в яких міститься близько 440 млн онкосфер. Гермафродитний членик подібний до свинячого ціп'яка, але відрізняється тим, що яєчник має дві, а не три гілки. Зрілий членик видовжений до 2,5 см, матка має багато розгалужень – від 17 до 36. Зрілі членики можуть самостійно виповзати з анального отвору; повзати по білизні і шкірі інвазованого хворого. Кількість яєць в одному членику понад 175 тис., а щодня відривається до 10 члеників. Розміри членика становлять 20–30×12 мм.

Стійкість до фізико-хімічних впливів. Яйця стійкі до низьких температур, зберігаються під снігом до 8 місяців, чутливі до дії сонячних променів і високої вологості. 10–20 % розчин хлорного вапна вбиває їх протягом 5–6 год., 5 % розчин карболової кислоти – за 10 годин, при температурі + 59 °C гинуть за 10 хв. В умовах стійлового утримання тварин онкосфери виживають понад 18 місяців, загальноприйняті режими дезінфекції їх не знищують.

Епідеміологія. Джерелом збудника інвазії є людина – дефінітивний господар, який виділяє у навколишнє середовище членики з інвазійними яйцями, ВРХ – проміжний господар. Механізм передачі – фекально-оральний (харчовий шлях). Період заразливості людини настає через 2–4 міс. після зараження і може тривати понад 10 років.

Патогенез і клінічні прояви. В основі патогенезу – алергічні реакції організму, інтоксикація та сенсibiliзація продуктами життєдіяльності гельмінта, порушення процесів всмоктування, механічна дія стробіли, запальні процеси. Інкубаційний період – 8–4 тижнів, але може бути й кілька років. Клінічно проявляється слабкістю, порушенням апетиту, можливі нудота, блювота, періодичний біль у животі без чіткої локалізації, втрата ваги, анемія на фоні еозинофілії, іноді проноси. Спостерігається підвищена стомлюваність, дратівливість, поганий сон, шкірний висип, судоми.

Лабораторна діагностика. Зрілі проглотики ціп'яка у випорожненнях людини виявляються макро- і мікроскопічними методами (методи товстого мазка Като і Калантарян у модифікації Брудасова). Матеріалом для овоскопії є періанальні зішкреби або змиви з періанальних складок. Використовують флотацийний метод виявлення онкосфер.

Специфічне лікування і профілактика. Специфічна терапія включає призначення антигельмінтних препаратів: фенасал, екстракт чоловічої папороті, насіння гарбуза, празиквантел, трихосал, фебісол.

23.3.6. ЗБУДНИК ТЕНІОЗУ І ЦИСТИЦЕРКОЗУ – *TENIA SOLIUM*

Теніоз і цистицеркоз – це пероральні біогельмінтози, що спричиняються одним і тим самим гельмінтом, але на різних стадіях розвитку паразита в організмі людини. Вони реєструються всюди, де населення вживає в їжу свиняче м'ясо. Теніоз виникає внаслідок уживання в їжу м'яса, що містить личинки паразита; у цьому випадку в організмі людини паразитує статевозрілий гельмінт (людина – дефінітивний господар). Цистицеркоз виникає внаслідок потрапляння в кишечник яєць гельмінта; тоді патологічний процес спричиняє личинкова стадія гельмінта (людина – проміжний господар).

Цикл розвитку, морфологія. Збудником є свинячий або озброєний ціп'як (*Tenia solium*), стробіла якого може сягати 2–4 м і включає до 1000 члеників. До статевозрілої форми гельмінт розвивається лише в організмі людини. Тіло паразита починається головкою (сколексом) із чотирма присосками і вінчиком хітинових гачків (рис. 23.8). Після короткої шийки (зона росту) формується стробіла, у передній частині якої містяться молоді нестатеві членики, а в середній і задній – зрілі гермафродитні членики. У матці зрілих члеників містяться до 40–50 тис яєць із онкосферами. Членики не здатні



Рис. 23.8. Сколекс *Tenia solium*

рухатись і пасивно виділяються назовні з фекаліями, розміри їх становлять 10–12×5–6 мм. Наступна личинкова стадія розвитку цип'яка – цистицерк – проходить зі зміною хазяїна.

Стійкість до фізико-хімічних впливів. Онкосфери свинячого цип'яка гинуть під дією 10–20 % розчину хлорного вапна протягом 5–6 год., 5 % розчину карболової кислоти – за 10 год. При температурі –14...–38 °С вони виживають до 70 діб, а під рослинним покривом влітку – до 40 діб.

Епідеміологія. Людина є єдиним кінцевим господарем, якщо споживає інвазоване м'ясо (личинкова стадія), але може бути й проміжним господарем, якщо проковтує яйця свинячого цип'яка з їжею. Інфікування проміжного господаря (свиня, людина, собака, кіт) відбувається при реалізації фекально-орального механізму. У кишках проміжних господарів із яєць виходить зародок, який проникає в стінку кишки, потім у кровоносні судини і гемато-генно розноситься у різні системи і органи організму: смугаста м'язова тканина, очі, язик, шия, кінцівки, а також мозок, печінка, легені, серце. Із зародка через 60–70 днів утворюється цистицерк

(ларвоциста, фіна), діаметром до 10 мм, заповнений прозорою, трохи опалесціючою рідиною, до внутрішньої стінки якого прикріплюється сколекс. Ларвоциста (цистицерк, фіна) зберігає життєздатність до 5 років.

Патогенез і клінічні прояви. Патологічні процеси зумовлені механічною дією паразита, порушенням цілісності слизової кишки, токсикоз-сенсibiliзуючим впливом продуктів життєдіяльності цип'яка тощо. Інвазія проявляється диспепсичними розладами. Теніідоз може ускладнитися аутоінвазією із розвитком цистицеркозу. Симптоматика визначається локалізацією фіни (ЦНС, орган зору).

Лабораторна діагностика. Виявлення у випорожненнях членика цип'яка проводиться мікроскопічним методом за Като і методом збагачення. Серологічна діагностика проводиться в РНГА з БІ-ЕМ-антигеном. При цистицеркозі мозку досліджується спинномозкова рідина.

Специфічне лікування і профілактика. Застосовують препарати: екстракт чоловічої папороті, насіння гарбуза, празиквантель.

23.4.

ТРЕМАТОДИ

Трематоди налічують понад 4000 видів, з яких патогенними для людини є 23. В Україні захворювання людей найчастіше спричиняють котячий (*Opisthorchis felineus*) і печінковий двовустець (*Fasciola hepatica*).

Усі трематоди – біогельмінти, розвиток їх проходить зі зміною хазяїв. Першим проміжним хазяїном є молюски (водні та сухопутні), у яких розвивається личинка. Другим додатковим хазяїном можуть бути членистоногі, ракоподібні, риби, черв'яки, де розвивається статевозріла форма – марита. Марита потрапляє в організм дефінітивного хазяїна, яким може бути людина, інші ссавці або птахи, при поїданні ними інвазованого м'яса додаткового хазяїна. Трематодам притаманним складний життєвий цикл. Яйце із зародком падає в довкілля з випорожненнями, сечею або харкотинням. Із яйця формується мірацидій, який має багато зародкових клітин. Із них появляються без запліднення спороцисти – редії, а далі –

наступне покоління личинок – церкарії. Церкарії мають хвостовий придаток, плавають у воді, забуравлюються в тіло проміжного хазяїна, перетворюється на метacerкарій, який утворює адолескарій. У такому вигляді потрапляє у травний тракт кінцевого хазяїна, де розвивається статевозріла форма. Із одного яйця може розвинути-ся 160 церкарій, у шистосом одне яйце утворює тисячі церкарій.

23.4.1. ЗБУДНИК ОПІСТОРХОЗУ – *OPISTHORCHIS FELINEUS* І *OPISTHORCHIS VIVERRINI*

Опісторхоз один з найпоширеніших у світі біогельмінтозів. В Україні значні осередки опісторхозу є в басейнах річок Дніпра, Десни, Південного Бугу, Сіверського Дінця, Ворскли. Випадки опісторхозу реєструються більше ніж у 20 областях.

Цикл розвитку, морфологія. Опісторхоз викликається двома видами трематод: *Opisthorchis felineus* (котячий двовустець) та *Opisthorchis viverrini* (опісторхіс вівери). Перший є збудником хвороби в Україні. Форма *Op. felineus* листоподібна, довжиною 4–13 мм і шириною 1–3,5 мм. Яйця блідо-жовті із двоконтурною оболонкою, містять вкриті війками личинки, розміром 0,011–0,019×0,023–0,034 мм.

Стійкість до фізико-хімічних впливів. Личинки опісторхозу гинуть, якщо варити рибу кусками 20 хвилин, у рибному фарші – через 10 хвилин від початку кипіння, при засолі дрібної риби – через 4 доби, великої – через 10 діб. Гаряче копчення вбиває личинки, а холодне – ні, при заморожуванні вони можуть залишатися живими до 15–20 днів. При заморожуванні гинуть через 72 год. при –23...–25 °С, через 8 год. – при –30 °С, через 7 год. при –4 °С. Метацеркарії живуть у тканинах риби до 2 років.

Епідеміологія. Джерелом інфекції є інвазовані люди і тварини. Виділення яєць гельмінта з фекаліями починається через місяць після інфікування і триває до 10 років. Механізм передачі гельмінтів – фекально-оральний, шлях передачі – харчовий. Сприйнятливості людини висока.

Патогенез і клінічні прояви. Опісторхіси паразитують у печінкових ходах, жовчному міхурі, протоках підшлункової залози людини і хижих ссавців, які є дефінітивними господарями. В основі патогенезу гострої фази лежить сенсibilізуючий вплив гельмінтів у мігруючій стадії, підвищення проникності судин, периваскулярний набряк і порушення трофіки тканин. У хронічній фазі – механічна, алергічна і токсична дія гельмінтів. Інкубаційний період – 2–4 тижні. На ранній фазі – алергічні прояви, у хронічній фазі – хронічний холецистохолангіт, гастродуоденіт, панкреатит, гастрит, ураження серця і нервової системи.

Лабораторна діагностика. Використовуються цитоскопічні (метод Като і Калантаряна) і серологічні методи (РНГА, РІД, ІФА). Виявлення яєць гельмінта в дуоденальному вмісті та у випорожненнях проводять переважно у хронічній стадії. Серологічні методи дозволяють визначити фазу як гострого, так і хронічного опісторхозу.

Специфічне лікування і профілактика. Для дегельмінтизації використовують хлоксил (гексахлорпарахлорил), празиквантель (азинокс), бітінол.

23.4.2. ЗБУДНИКИ ФАСЦІОЛЬОЗУ – *FASCIOLA HEPATICA* ТА *FASCIOLA GIGANTICA*

Фасціольоз, що спричиняється печінковим сисунем, поширений у більшості країнах світу.

Цикл розвитку, морфологія. Фасціольози викликаються 2 сисунами: печінковим – *Fasciola hepatica* та гігантським – *Fasciola gigantica* (гігантоз). Печінковий сисун *Fasciola hepatica* – дрібний гельмінт, довжиною 20–30 мм, шириною 8–12 мм, листоподібної форми, передня частина тіла покрита шипиками. На передній частині гельмінта розташовані ротовий і черевний присоски. Статевозрілий гельмінт виділяє біля 2 млн яєць. Вони жовтувато-бурого кольору і мають кришечку розмірами 0,13–0,145×0,07–0,09 мм (рис. 23.9).

Гігантський сисун *Fasciola gigantica* має довжину 33–76 мм і ширину 5–12 мм. Яйця бурого кольору, розміром 0,15–0,19×0,075–0,09 мм. Повний цикл розвитку гельмінтів займає 4–5 місяців.

Стійкість до фізико-хімічних впливів. Інвазійні личинки життєздатні на рослинах і у вологому середовищі протягом 2 років, при висушуванні швидко гинуть.

Епідеміологія. Дефінітивними господарями гельмінтів є свійські (велика і дрібна рогата худоба, коні, кролі, тощо) і дикі тварини (олені, білки, антилопи, бобри). Людина як джерело інфекції має менше епідеміологічне значення. Механізм передачі гельмінтів – фекально-оральний (харчовий і водний шлях). Період заразливості дефінітивних господарів різний. Так, тварини виділяють яйця фасціол 3–5 років, людина – 10–15 років і більше.



Рис. 23.9. Яйце *Fasciola hepatica*

Патогенез і клінічні прояви. У міграційному періоді головна роль належить токсико-алергічній дії на організм продуктів життєдіяльності гельмінтів. У печінці формуються еозинофільні інфільтрати, некроз гепатоцитів, можливе утворення абсцесів. У хронічній фазі статевозрілі гельмінти травмують тканини у місці їх паразитування (печінка та жовчні ходи). Інкубаційний період триває від 1 до 8 тижнів.

Клінічні симптоми міграційного періоду характеризуються гарячкою 39–41 °С, симптомами ураження ШКТ, алергічними проявами. У хронічній фазі – панкреатит, гострий холецистит, стійка діарея,

втрата маси тіла, анемія. При локалізації в мозку можливі головний біль, епілептиформні напади, в очі – зниження гостроти зору, в легенях – кашель, кровохаркання.

Лабораторна діагностика. Проводиться мікроскопічним методом для виявлення яєць у фекаліях і дуоденальному вмісті. У гострій фазі інформативні серологічні методи (РНГА, ІФА), шкірно-алергічні проби.

Специфічне лікування і профілактика. Проводиться тими самими препаратами, що й при опісторхозі.

23.5.

АНТИГЕЛЬМІНТНІ ПРЕПАРАТИ

Лікування хворих на гельмінтози передбачає застосування специфічних і неспецифічних засобів і методів. До перших належить використання хіміопрепаратів антигельмінтної дії (табл. 23.2), до других – засобів патогенетичної і симптоматичної

терапії, скерованих на відновлення функцій серцево-судинної і травної систем, ендокринних залоз, органів виділення, а також застосування гіпосенсибілізуючих препаратів, повноцінної дієти, вітамінів тощо.

Таблиця 23.2. Антигельмінтні препарати і показання до їх використання

Антигельмінтні препарати	Показання до використання
Хлоксил (гексахлор-парахлорол), 3 % бітіонол, албендазол	Опісторхоз, парагонімоз, фасціольози
Празиквантель (більтрицид)	Опісторхоз, парагонімоз, фасціольози, дифілоботріоз, теніаринхоз. Антигельмінтна дія зумовлена змінами в клітинних мембранах паразитів, внаслідок припинення транспорту глюкози зменшується вміст глікогену і стимулюється утворення молочної кислоти, що викликає контрактуру мускулатури гельмінтів і вакуолізацію тегументу
Празиквантель, оксамніхін, метрифопат, нірідазол, мірацил-Д, гігантон	Шистосомози
Екстракт чоловічої папороті густої (основна діюча речовина – філіксова кислота і фільмарон)	Метагонімоз
Фенасал (йомезан, вермітин), парамоміцин	Дифілоботріоз, теніариноз, гіменолепідоз
Мебендазол (вермокс)	Дифілоботріоз, теніариноз, аскаридоз, ентеробіоз, трихінельоз. Препарат порушує засвоєння гельмінтами глюкози

Продовження табл. 23.2

Антигельмінтні препарати	Показання до використання
Піперазин (піперазину адипінат)	Аскаридоз та ентеробіоз. Діє на статевозрілі особини
Нафтамон (алкопар)	Аскаридоз, ентеробіоз, трихоцефальоз, анкілостомідоз
Декаріс (левамізол)	Аскаридоз (кишкова фаза), стронгілоїдоз і анкілостомідоз, некатороз. Механізм дії препарату пов'язаний з порушенням біоенергетичних процесів у гельмінтів
Ванкін (пірвінію памоат)	Ентеробіоз
Дифезил – похідна нафтамону	Трихоцефальоз
Медамін (карбендазим)	Аскаридоз, ентеробіоз, трихоцефальоз, стронгілоїдоз, анкілостомідоз
Тіабендазол (мінтезол)	Трихоцефальоз, трихінельоз, стронгілоїдоз
Амбільгар (нірідазол)	Дракункульоз
Діетилкарбамазин (гетразан – ДЕК)	Філяріїдози, не діє на статевозрілі форми.
Мораніл (сурамін), меларсоніл і тримелорсан	Онхоцеркоз, макрофілярієцидні середники
Метронідазол (трихопол)	Дракункульоз

Вибір і призначення специфічних препаратів залежить від виду паразита, віку хворого, стану його здоров'я, наявності протипоказань до того чи іншого препарату, попереднього лікування. Специфічне лікування ускладненого гельмінтозу проводять

в умовах стаціонару після активної патогенетичної терапії. Масова дегельмінтизація проводиться в осередках аскаридозу, анкілостомідозу, теніаринхозу, дифілоботріозу, опісторхозу, нанофієтозу, метагоніозу тощо.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ:

1. Перечисліть спільні загальні анатомічні та морфофункціональні ознаки гельмінтів.
2. Як можна класифікувати паразитарні хвороби людини?
3. Що собою являє збудник аскаридозу?
4. Що собою являє збудник ентеробіозу?
5. Що собою являє збудник стронгілоїдозу?
6. Що собою являє збудник трихінельозу?
7. Що собою являє збудник ехінококозу?
8. Що собою являє збудник опісторхозу?
9. Що собою являє збудник фасціольозу?
10. Перечисліть основні протигельмінтні препарати.

24 РОЗДІЛ

КЛІНІЧНА МІКРОБІОЛОГІЯ ТА ІМУНОЛОГІЯ

Клінічна мікробіологія як окремий розділ медичної мікробіології сформувалась протягом останніх десятиріч. Цьому сприяло поширення інфекційних захворювань та численних гнійно-септичних ускладнень у неінфекційних стаціонарах та відділеннях різного профілю.

Постійна еволюція збудників, особливості захворювань, що ними викликаються, темпи їх росту спричинили зростання медичної та соціальної значущості госпітальних інфекцій для системи охорони здоров'я, спонукали переглянути підходи розв'язання проблем, що виникають внаслідок цього.

Ріст захворюваності на госпітальні інфекції зумовлено рядом причин, у тому числі збільшенням числа осіб, які належать до контингентів підвищеного ризику, впровадження у практику складних оперативних втручань, малоінвазивних технологій, інших інструментальних методів діагностики тощо.

Слід звернути увагу, що безконтрольне, нераціональне застосування антибіотиків у боротьбі з інфекційними процесами призвело до селекції та подальшого широкого розповсюдження антибіотикостійких штамів мікроорганізмів, до змін нормальних мікробіоценозів шкіри та слизових оболонок, до появи госпітальних штамів, особливих лікарняних екологічних варіантів збудників із множинною лікарською стійкістю, підвищеною резистентністю до дії факторів довкілля, у тому числі різноманітних дезінфектантів та антисептиків.

На сучасному етапі у соматичних відділеннях різного профілю позалікарняні та внутрішньолікарняні гнійно-септичні процеси зумовлюються сотнями умовно-патогенних мікроорганізмів різних видів, родів, родин: *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Bacteroides* spp., родин *Enterobacteriaceae* (*Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Escherichia* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., *Hafnia* spp. та

ін.), Pseudomonadaceae, Neisseriaceae. В урологічній та гінекологічній клініках збудниками госпітальних інфекцій часто є представники родин Mycoplasmataceae, Chlamydiaceae.

Таким чином, клінічну мікробіологію можна вважати окремим важливим розділом медичної мікробіології, яка вивчає етіологію, особливості патогенезу та імунної відповіді при захворюваннях, викликаних умовно-патогенними (опортуністичними) бактеріями у соматичній клініці, розробляє заходи щодо поліпшення їх лабораторної діагностики, лікування та профілактики.

Свої завдання клінічна мікробіологія реалізує, об'єднуючи дві екологічні системи – біологічну, яка включає збудники опортуністичних інфекцій, та антропогенну – лікарняні стаціонари, перешкоджаючи тим самим розповсюдженню захворювань у них. Тому основні завдання клінічної мікробіології полягають у:

- ретельному вивченні біологічних властивостей умовно-патогенних мікроорганізмів, які в більшості випадків є представниками нормальної мікрофлори людини, патогенезу та особливостей перебігу викликаних ними захворювань;
- розробці та об'єктивізації новітніх методів лабораторної діагностики, лікуванні та попередженні поширення захворювань у неінфекційних лікувальних закладах;
- вивченні різноманітних мікробіологічних та санітарно-гігієнічних аспектів внутрішньолікарняної інфекційної патології, проблем по-

передження поширення штамів із множинною лікарською стійкістю, формування дисбактеріозів різноманітних біотопів людини (кишечник, шкіра, слизові оболонки);

- розробці та впровадженні раціональних методів антибіотикотерапії та імунотерапії захворювань;
- обґрунтуванні та впровадженні потужної системи мікробіологічного моніторингу у різноманітних лікувально-профілактичних закладах.

Виходячи з основних завдань клінічної мікробіології, повинен бути налагоджений тісний зв'язок у системі “лікар стаціонару – мікробіолог”. Кожний лікар повинен уміти здійснювати найпростіші мікробіологічні дослідження: правильний забір клінічного матеріалу, виготовлення та забарвлення мазків, їх мікроскопічне дослідження, посів зразків досліджуваного матеріалу біля ліжка хворого, направити необхідний матеріал на дослідження в лабораторію і правильно трактувати отримані результати. Бактеріолог очікуватиме від лікаря детальної інформації про найвірогідніший клінічний діагноз та інфекцію, яку запідозрено у хворого, оскільки вона сприятиме вибору оптимальних поживних середовищ для посіву, методів виділення чистих культур збудників та їх ідентифікації. Враховуючи, що ці етапи тривають кілька днів, а лікування хворого слід починати негайно, бактеріолог повинен надавати лікарю оперативну інформацію про попередні результати дослідження для уточнення діагнозу та корекції лікувальних заходів.

24.1.

УМОВНО-ПАТОГЕННІ МІКРООРГАНІЗМИ

Умовно-патогенні мікроорганізми представляють собою велику групу бактерій, вірусів, грибів, найпростіших, які належать до різних таксонів. За певних умов вони здатні викликати у людини численні запальні захворювання та ускладнювати перебіг основного патологічного процесу. Важливе значення при цьому відіграє ступінь колонізації ними відповідних біотопів. Причинами, що сприяють активізації умовно-патогенної мікрофлори, є нерациональне застосування антибіотиків, яке порушує природні взаємовідношення у мікробіоценозах (системі “організм – мікрофлора”), які склалися

протягом тривалого процесу еволюції, зниження неспецифічної та імунологічної реактивності, зміни гормонального статусу людини тощо. Безперечно слід розуміти, що поділ на патогенні та умовно-патогенні мікроорганізми не є чітким. *Bacillus subtilis*, як правило, непатогенна для людини, однак у деяких осіб, переважно з імунодефіцитами, вона може спричинити тяжкі інфекції очей і навіть септицемію.

Найчастіше умовно-патогенні бактерії є представниками нормальної мікрофлори шкіри та слизових оболонок людини або тварин, однак деякі з них мешкають у зовнішньому середовищі достат-

ньо тривалий час. Значну роль у патології людини відіграють бактерії родів *Escherichia*, *Rahnella*, *Proteus*, *Budvicia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Haemophilus*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Moraxella*, *Vibrio*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, *Bacillus*, *Mycobacterium*, *Treponema*, *Mycoplasma*, гриби *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus* та ін.

Такі бактерії здатні до колонізації організму, мають чітко виражену гетерогенність та мінливість популяцій, вони швидко набувають стійкості до різноманітних несприятливих факторів довкілля, у тому числі й резистентності до антибіотиків, інколи – антисептиків тощо.

Як було зазначено, популяції умовно-патогенних мікроорганізмів гетерогенні. Це проявляється не лише у стійкості до антибіотиків, але й до дезінфектантів, антисептиків, бактеріоцинів і бактеріофагів. Важливого значення набувають ознаки гетерогенності щодо вірулентних властивостей збудників, варіацій їх антигенної структури. Вважають, що інфікування відбувається гетерогенним пулом збудників (інфікуюча доза), однак протягом перебігу хвороби відбувається суперінфікування лікарняними варіантами мікробів. Мінливість популяцій стосується змін їх чутливості до антибіотиків, попередньо чутливі бактерії стають множиннорезистентними, їх позалікарняні екологічні варіанти замінюються лікарняними.

Деякі ековари популяції можуть з неї еліминуватися. Цей складний динамічний процес контролюється імунною системою людини, на нього впливають антибіотична терапія та включення в схеми лікування імунотропних препаратів. Такі особливості збудників спонукають до розробки нових підходів у контролі за їх розповсюдженням. Вони полягають у дослідженні багатьох культур одного виду при діагностиці, необхідності орієнтування при виборі антибактеріальних препаратів на мікроби з найвищим рівнем стійкості до них, ретельному спостереженні за змінами у складі популяцій, а отже, доцільності коригування схем терапії та використанні потужної системи санітарно-гігієнічних засобів для попередження суперінфікування, а також суттєвого зменшення рівня мікробної контамінації об'єктів довкілля.

Майбутні збудники опортуністичних інфекцій, як правило, існують в організмі людини у вигляді бактеріальних угруповань. Вони складаються із численних популяцій бактерій різних видів. Крім мікроорганізмів, до складу цих складних екологічних

систем входять гриби, найпростіші, віруси. Вони формують групи автохтонних і алохтонних, резидентних і транзиторних, тимчасових мешканців організму людини. Кожна популяція у мікробіоценозі посідає свою екологічну нішу, яка зумовлюється метаболічними потребами клітин. Вони перебувають між собою у певних взаємовідносинах, таких як симбіоз, мутуалізм, коменсалізм, антагонізм, нейтралізм.

За умов попадання хворих у стаціонар структуру таких мікробіоценозів, які склалися еволюційно, зазнає суттєвих зрушень. Вони стосуються передусім колонізації біотопів і топодемів госпітальними екологічними варіантами умовно-патогенних бактерій, змін функціональних взаємовідношень між їх біологічними складовими, збільшення частоти міжпопуляційного обміну. Ризик такої колонізації корелює з тривалістю перебування хворого у стаціонарі, віком людини (у новонароджених ризик вищий), інфікуючою дозою агента, наявністю у людини імунodefіциту.

Вирішальне значення у можливості збудників викликати процес належить їх біологічним особливостям, локалізації вхідних воріт, інфікуючій дозі агентів. Автохтонні бактерії напролюд добре адаптовані до свого господаря, тому легко пристосовуються до нових умов у біотопах інших осіб. Доля алохтонних мікроорганізмів залежить від екологічної ніші, яку вони займають у мікробіоценозі, та їх взаємозв'язку з автохтонними бактеріями. За умов наявності конкурентних взаємовідношень між ними та використанні тієї самої екологічної ніші для них ускладнюється можливість проникнення в організм, і навпаки. Доведено деякі особливості механізмів елімінації у місцях вхідних воріт. Зокрема, вони ефективніше видаляють патогенні види бактерій, ніж умовно-патогенні. У крові та лімфі спостерігається протилежна залежність.

При проникненні інфекційного збудника в організм спочатку спрацьовують механізми взаємодії між лігандами бактерій та рецепторами клітин, які спричиняють їх адгезію.

Однак, поверхня слизових оболонок людини вкрита біоплівкою автохтонних та алохтонних бактерій, і це забезпечує колонізаційну резистентність біотопів. Тому, напевно, для умовно-патогенних мікроорганізмів важливіше мати не тільки здатність адгезуватися до чутливих клітин, але й можливість долати захисну дію біоплівки, антагоністичну дію нормальної мікрофлори.

Інвазійні та агресивні (пригнічення фагоцитарної активності макрофагів або інших імунотропних

клітин) властивості не завжди виражені у опортуністичних патогенів, за винятком госпітальних штамів бактерій. Суттєво важливішого значення набувають високі інфікуючі дози збудників. Переважна більшість УПМ не продукують білкових екзотоксинів, не мають здатності до внутрішньоклітинного персистування. Але при масовій загибелі збудників вони викидають у кров ендотоксин, який має численні несприятливі для людини біологічні ефекти. При цьому слід врахувати, що ендотоксини грам-негативних мікроорганізмів мають схожу біологічну дію, а їх активність проявляється тільки у високих концентраціях. Крім того, мікроорганізми утворюють низку ферментів, таких як гіалуронідаза, ДНК-аза, нуклеаза, коагулаза, нейрамінідаза, лецитиназа, фібринолізин, декарбоксилази, дезамінази, які сприяють їх поширенню у тканинах людини.

Як правило, умовно-патогенні бактерії не мають чіткої специфічності (тропності) до тканин людини. Переважно розвиток захворювання залежить не від наявності патогенних ознак збудника, а від ступеня порушення неспецифічних та специфічних систем захисту організму та рівня колонізації ними органів і систем. Сприяють формуванню таких інфекцій значна крововтрата, переохолодження, стреси, наявність тяжких соматичних захворювань тощо. Отже, достатньо велика кількість різноманітних бактерій здатна викликати захворювання, якщо ці порушення дуже виражені, а клініка їх зумовлюється локалізацією збудників.

Встановлено, що умовно-патогенні мікроорганізми практично не мають механізмів активного проникнення в організм і, відповідно, пригнічення його захисних сил. Їх патогенна активність здійснюється переважно за рахунок утворення ендотоксинів внаслідок руйнування бактерій, продукції окремих ферментів.

Особливістю умовно-патогенних бактерій є відсутність чіткої органної локалізації та специфічності. Адже один і той самий вид збудників здатний

викликати ураження багатьох органів. Це можуть бути хвороби травної, дихальної (пневмонії, бронхіти, абсцеси легень), сечостатевої систем (уретрити, пієліти, нефрити), нервової системи (менінгіти), гнійно-септичні процеси, зокрема, ураження підшкірної клітковини та шкіри, остеомієліти, перитоніти, вторинні інфекції хірургічних ран, відморожень та опіків тощо. Слід відзначити поліетіологічний характер інфекцій, які спричиняє ця група бактерій. При цьому подібні клінічні форми захворювань, такі як пневмонії, бронхіти, гнійно-септичні ускладнення тощо, можуть спричинятись будь-яким умовно-патогенним збудником. Клінічна картина таких інфекцій недостатньо специфічна, вона зумовлюється в основному локалізацією процесу в ураженому органі, а не природою збудника. Часто такі інфекції перебігають як змішані форми, відбувається нашарування їх на ті хвороби, які вже є у хворого, тому переважно вони є вторинними і спричиняються асоціаціями бактерій. Дуже часто інфекційним процесам, які викликаються умовно-патогенною флорою, притаманний хронічний перебіг у зв'язку з особливостями реакції організму на них. Вони, як правило, починаються у вигляді локальних уражень, але здатні до поширення, переходу в септицемію та септикопемію. Збудники часто мають множинну резистентність до антибіотиків, що ускладнює застосування ефективної антибіотикотерапії. Крім того, на них недостатньо активно діють фактори неспецифічних механізмів захисту, а імунна відповідь не завжди виражена.

Підводячи підсумок викладеного, слід відзначити, що для інфекцій, викликаних умовно-патогенними бактеріями, характерні часті випадки ендогенного інфікування, автоінфекції, існування множинних джерел інфікування, висока контамінація ними об'єктів довкілля, тривале виживання їх у зовнішньому середовищі і в той же час відносно невисока контагіозність хворих та низька сприйнятливність здорових осіб.

24.2.

ОПОРТУНІСТИЧНІ ІНФЕКЦІЇ

Опортуністичні інфекції (лат. *opportunus* – схильний до захворювання) – це група захворювань, яка викликається опортуністичними або умовно-пато-

генними мікроорганізмами. Їх розвиток зумовлюється трьома основними факторами епідемічного процесу – біологічними властивостями збудника,

станом макроорганізму (знижена реактивність, наявність імунodefіциту, ушкоджені шкірні покриви та слизові тощо) і певними умовами зовнішнього середовища. Популяції мікроорганізмів, що викликають такі захворювання, гетерогенні за своїми біологічними властивостями, зокрема, патогенністю, стійкістю до антибіотиків, вони характеризуються високою інфекційною дозою, яка започатковує інфекційний процес. Вплив зовнішнього середовища пов'язаний з наявністю певних факторів передачі збудників хвороб у людській популяції.

Особливістю збудників опортуністичних інфекцій є відсутність у них вираженого органного тропізму: один і той самий мікроб здатний спричинити ураження різних органів та систем (бронхіти, пневмонії, отити, сепсис тощо) і в той же час різні бактерії можуть викликати однакові ураження певного органу (остеомиєліт, ентерит, сальпінгофорит).

Збудники опортуністичних інфекцій надзвичайно швидко поширюються у стаціонарах, наражаючи на небезпеку зараження великі групи хворих.

Звертає на себе увагу, що найчастіше етіологічним фактором таких інфекцій є асоціації мікроорганізмів, часто представників нормальної мікрофлори тіла людини. У той же час існує група мікст-інфекцій (змішаних інфекцій), які розвиваються внаслідок послідовних заражень кількома умовно-патогенними бактеріями.

Клінічний перебіг опортуністичних інфекцій має свої характерні риси. Він не має чіткої специфічності, пов'язаної з природою збудника, а залежить переважно від локалізації процесу. Такі захворювання часто мають хронічний перебіг, пов'язаний із зниженням функціональної активності специфічних і неспецифічних систем захисту організму, а це, у свою чергу, зумовлюється формуванням імунodefіцитних станів у людини. Тому ці фактори інколи сприяють генералізації процесу.

Відзначено також часту зміну мікробного пейзажу збудників у вогнищі інфекції в процесі перебігу захворювання.

Лікування опортуністичних інфекцій складне і вимагає серйозних економічних витрат. Це, у свою чергу, пов'язано зі зниженою реактивністю організму, слабкою імунною відповіддю на бактеріальні антигени та надзвичайно широким розповсюдженням збудників із множинною лікарською стійкістю до хіміотерапевтичних препаратів. Ось чому клініцисти й мікробіологи наполягають на застосуванні не тільки препаратів мікробіцидної дії, але й відповідної імунотерапевтичної терапії.

Для діагностики будь-яких опортуністичних інфекцій використовуються бактеріологічні, імунологічні й інші методи дослідження. Вони передбачають отримання чистої культури бактерій, визначення їх чутливості до антибіотиків, оцінку імунологічного статусу хворих і разом з тим – виявлення джерела інфікування, факторів передачі збудників та проведення заходів щодо попередження їх розповсюдження.

Без сумніву, отримання чистої культури вірогідного етіологічного чинника із досліджуваного матеріалу важливе для лабораторної діагностики захворювання. Але не слід забувати, що наявність чистої культури такого умовно-патогенного мікроорганізму ще не засвідчує його ролі у розвитку хвороби, адже, як було зазначено, переважна більшість таких умовно-патогенних мікроорганізмів є нормальними мешканцями відкритих біотопів здорових і хворих людей. Тому у переважній більшості випадків діагностики цієї групи інфекцій для них використовуються кількісні критерії. Вони полягають у визначенні числа мікроорганізмів у досліджуваному матеріалі. Враховуючи, що кожна мікробна клітина, засіяна на щільне живильне середовище, утворює ізольовану колонію, цей показник виражають числом колонієутворюючих одиниць в 1 г або в 1 мл досліджуваного матеріалу. Якщо цифрові величини цього значення дуже великі (сотні тисяч, мільйони мікробів), його зручно представляти десятковим логарифмом кількості колонієутворюючих одиниць.

24.3.

ЕТІОЛОГІЯ БАКТЕРІЄМІЇ ТА СЕПСИСУ

Терміном “бактеріємія” позначають стан організму, коли мікроорганізми циркулюють у крові і легко переносяться в інші місця локалізації. При цьому

бактерії в крові не розмножуються. Переважна кількість мікроорганізмів гине внаслідок бактерицидних властивостей крові, виділяючи різноманітні

продукти (пептидоглікан, тейхоеві кислоти, інші залишки клітинної стінки) та ендотоксини, сприяючи виникненню інтоксикації. Її ступінь залежить переважно від кількості мікроорганізмів, які надійшли у кров. Ті, що залишаються живими, поглинаються клітинами лімфоїдної системи, макрофагами, руйнуються в них або виживають, персистуючи у клітинах і тканинах організму. Бактеріємія притаманна багатьом інфекційним захворюванням і зустрічається при черевному тифі та паратифах, менінгококовій інфекції, бруцельозі, лептоспірозі, захворюваннях, що спричиняються кровосисними комахами (висипний і поворотний тифи, чума, рикетсіози). Часто вона ускладнює перебіг захворювань, що спричиняються багатьма умовно-патогенними бактеріями. Таку причинну бактеріємію слід диференціювати від транзиторної. Остання виникає при екстракції зубів, тонзилектомії, малоінвазивних втручаннях (катетеризація уретри, бронхоскопія, гастрофібродуоденоскопія тощо), змінах опірності організму внаслідок голодування, перевтоми, переохолодження, при фізіологічній транслокації мікроорганізмів із кишечника, чищення зубів, споживанні твердої їжі. Вона, як правило, нетривала і зникає самостійно безслідно.

У певних випадках бактеріємія може передувати розвитку сепсису – тяжкого генералізованого гострого або хронічного гарячкового захворювання людини, при якому збудник розмножується у крові. Сприяють розвитку сепсису глибоко порушена реактивність організму – різні види імунодефіцитів, підвищена сенсibiliзація до збудників. Впливає на цей процес попадання у кров великої кількості інфекційних агентів, які можуть мати підвищені вірулентні властивості. Патогенетично розрізняють дві стадії (форми) сепсису: септицемію та септикопiємію. Септицемія є однією з форм сепсису, при якій єдиними місцями перебування та розмноження бактерій є кров та лімфатична система. Часто первинне вогнище інфікування при цьому відсутнє. При септикопiємії відбувається генералізація місцевого інфекційного процесу, в органах і тканинах з'являються вторинні вогнища інфекції, відбувається розмноження мікроорганізмів у крові та лімфоїдній системі.

Залежно від локалізації вхідних воріт, виділяють одонтогенний, пупковий, урогенітальний, пологовий, опіковий, отогенний, легеневий та інші види сепсису. Часто сепсисом можуть ускладнюватися хірургічні втручання (операції на органах черевної

порожнини), перитоніт, епідемічний цереброспінальний та інші менінгіти. Сприяють його виникненню цукровий діабет у осіб похилого віку, політравми, синдром набутого імунодефіциту тощо.

Патогенез сепсису надзвичайно складний і до кінця не вивчений. У ньому відіграють важливе значення втрата кров'ю власних бактерицидних властивостей, ушкодження ендотелію кровоносних судин мікроорганізмами, гіперпродукція медіаторів сепсису (цитокінів, брадікініну, простагландинів, оксиду азоту), зрушення в системі комплементу й ін.

Як правило, сепсис є поліетіологічним захворюванням, його найчастіше спричиняють *S. epidermidis*, *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Prevotella spp.*, *Bacteroides spp.* Поряд з цим, сепсис можуть викликати *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens*, *Proteus spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Y. enterocolitica*, *C. albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus spp.* та інші мікроорганізми. У багатьох випадках ці збудники можуть мати госпітальне походження та множинну стійкість до антибіотиків.

Точний мікробіологічний діагноз будь-якої форми септичного стану можна встановити лише після виділення гемокультури. При цьому необхідно дотримуватися жорстких правил асептики: у місці венепункції шкіру обробляють 70 % спиртом, потім одним із антисептиків (йодоформ, хлоргексидин) і знову спиртом; оброблена поверхня повинна висохнути, і лише через 1–2 хв. беруть 10–20 мл крові (у дітей 3–5 мл). Для проведення мікробіологічного аналізу беруть лише венозну кров (по можливості – до прийому або через 12–24 год. після останнього прийому антибактеріальних препаратів). Достовірні результати отримують, коли кров забирають на висоті підйому температури тричі протягом доби.

Підтверджує дослідження посів матеріалу з первинних і вторинних вогнищ інфекції. Враховуючи, що у нормі кров стерильна, виділення будь-яких умовно-патогенних видів, без сумніву, свідчить про їх етіологічну роль у виникненні захворювання. Важливе значення має повторюваність виділення однієї й тієї ж культури від хворого та ідентичність її з культурами, виділеними від хворого з іншого матеріалу. Якщо протягом двох тижнів після посіву крові росту мікроорганізмів у живильних середовищах не виявлено, кров можна вважати стерильною.

Гнійні запалення уражених тканин – хірургічна патологія, яка зустрічається найчастіше. Вона має гострий або хронічний перебіг, бути локальною, системною або генералізованою. Гнійна інфекція може розвиватися як ускладнення ран, опіків чи бути самостійним захворюванням – флегмона, гідраденіт, абсцес, карбункул, гематогенний остеомиєліт тощо. Клінічні ознаки таких уражень залежать від виду збудника, місця його локалізації, реактивності організму.

24.4.1. ЕТИОЛОГІЯ РАНОВОЇ ТА ОПІКОВОЇ ІНФЕКЦІЇ

Етіологічна структура ранової інфекції надзвичайно різноманітна. На неї впливають місце локалізації рани, її тип (механічна, термічна, хірургічна тощо), час нанесення, умови перебування людини під час травмування. За умов виникнення побутових, виробничих або бойових травм бактерії проникають у рану не тільки з предмета, яким вона нанесена, але й з одягу людини, а також із поверхонь шкіри та слизових, які інтенсивно контаміновані автотонною та алохтонною мікрофлорою. Ці бактерії переважно мають невисоку вірулентність і, як правило, чутливі до антибіотиків та антисептичних препаратів. Якщо людина перебуває в цей момент в умовах лікарняного стаціонару, при недотриманні відповідних санітарно-гігієнічних заходів рана може контамінуватися госпітальними екологічними варіантами збудників. На відміну від позастаціонарних варіантів, останні більш вірулентні, мають високий рівень резистентності до антибіотиків та антисептиків.

Запальний процес при пораненнях шкіри та м'яких тканин започатковують стафілококи (*S. aureus*, *S. epidermidis*) і стрептококи (*S. pyogenes*, інші α -гемолітичні стрептококи). Однак доведено, що найчастіше такі ураження спричиняють мікробні асоціації. Тому з рани часто висівають *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, дріжджоподібні гриби роду *Candida*.

Поранення органів черевної порожнини, малого таза, промежини супроводжуються тяжчим клінічним перебігом, тому що внаслідок ушкодження

внутрішніх органів, особливо кишечника, в рані суттєво зростає кількість анаеробних мікроорганізмів (неклостридіальних анаеробів) – *Prevotella spp.*, *Bacteroides spp.* та ін.

Ранові інфекції, які виникають внаслідок оперативних втручань, умовно можна поділити на ендогенні та екзогенні, а також первинні та вторинні. За умов ендогенного інфікування рани контамінуються бактеріями зі шкіри в ділянці операційного поля або внаслідок розкриття інфікованих абсцесів, флегмон, панариціїв, гідраденітів тощо. У таких випадках видовий склад збудників інфікованої рани буде відповідати такому, що знаходиться в органах чи тканинах.

Первинне інфікування операційної рани може відбуватися також внаслідок екзогенного інфікування госпітальними варіантами збудників, які циркулюють у даному відділенні. Вторинна ранова інфекція виникає на пізніших строках лікування хворого і також зумовлюється переважно госпітальними штамми збудників, має змішаний характер із домінуванням грамнегативних етіологічних чинників.

Опіки – один з найпоширеніших видів травматизму. Хоча існуючі антибактеріальні засоби й поліпшили результати лікування тяжкоопечених, інфекція і нині все ще залишається головною причиною захворюваності і смертності хворих, що пережили стадію шоку, і є причиною смерті 50–80 % потерпілих від опіків.

Опікова рана є сприятливим ґрунтом для колонізації мікроорганізмами ендогенного та екзогенного походження, вона частіше схильна до інфікування, ніж рани при інших видах травм. Якщо локальна ранова інфекція у хворого не пригнічується під впливом власних захисних сил та потужного антибактеріального лікування, то вона набуває характеру системної. Інфікування в опечених – це результат порушення локального шкірного бар'єра, зміни нормальної флори, ішемії рани, що порушує надходження захисних факторів, пригнічення гуморального й клітинного імунітету.

Серед найважливіших особливостей бактеріальних чинників, які впливають на тяжкість перебігу опікової травми, слід звернути увагу на їх вірулентність та інвазивність: утворення токсинів,

ферментів, рухливість мікробів, без сумніву, впливають на розповсюдження бактерій і на стійкість їх до терапевтичних впливів. Резистентність до антибактеріальних препаратів сприяє виникненню вторинного інфікування або поширенню того, яке вже є.

За аналогією з раною виділяють два джерела контамінації опікової рани – ендogenous (в основному власна флора шкіри та її дериватів), а також екзогенний, коли мікробна контамінація відбувається з повітря, навколишніх предметів, медичного інвентарю, а також від медичного персоналу. При цьому в стаціонарі позалікарняна мікрофлора поступово замінюється на госпітальну.

Найчастіші збудники ранового сепсису у опікових хворих – це *S. aureus* і *P. aeruginosa*. Найнебезпечнішими є метицилінрезистентні *S. aureus* (MRSA). Коагулазонегативні стафілококи (*S. epidermidis* та ін.) також набувають значення у зв'язку із зростаючою резистентністю до антибіотиків. Бета-гемолітичні стрептококи групи А (*S. pyogenes*) розглядаються як основний етіологічний чинник целюліту навколо опікової рани, хоча його можуть спричинити й стрептококи груп В, D, G. Серед нозокоміальних збудників слід звернути увагу на ентерококи (*Enterococcus faecalis* і *Enterococcus faecium*) з їх природною стійкістю до більшості антибіотиків, які використовуються в опікових відділеннях (цефалоспоринові, пеніцилінові, фторхінолонові). У деяких випадках опікову інфекцію спричиняють *Bacillus spp.* Грамнегативні збудники, які потрапляють в рану, суттєво погіршують прогноз захворювання. Ними можуть бути *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.* (*E. cloacae*, *E. agglomerans*), *S. marcescens*, *A. hydrophila*, *Alcaligenes spp.*, *M. morganii*, *S. senftenberg*, *H. influenzae*, *Providencia spp.* Бактеріємії, викликані ними, спричиняють високу летальність. Тяжкий перебіг має синьогнійна інфекція: по-перше, *P. aeruginosa* викликає гнійно-некротичне запалення в рані, по-друге, часто збудник є стійким до багатьох антибіотиків. Часом з опікових ран виділяють інших псевдомонад (*P. stutzeri*, *P. putida*, *P. fluorescens*, *P. multifocida*). При глибоких опіках їх перебіг ускладнюється анаеробними мікроорганізмами – *P. melaninogenica*, *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Clostridium spp.* Серед збудників грибкових уражень опікової рани найчастіше зустрічаються *Candida spp.* (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*), *Aspergillus spp.* (*A. niger*,

A. flavus, *A. terreus*, *A. fumigatus*), *Mucor spp.*, *Rhizopus spp.*, *Penicillium spp.* Контамінація грибами роду *Candida* найчастіше спостерігається з ендogenous джерел, тоді як джерела *Aspergillus spp.*, *Mucor spp.*, *Rhizopus spp.*, *Penicillium spp.* – це навколишні предмети, вентиляційні системи.

Переважно опікова інфекція носить асоціативний характер, її спричиняють декілька популяцій збудників, які, у свою чергу, достатньо гетерогенні, мають значну стійкість до антибактеріальних препаратів. Під час перебування в стаціонарі на лікуванні у хворих відзначено зміни мікробного пейзажу опікових ран.

24.4.2. ЕТІОЛОГІЯ ГНІЙНИХ ЗАПАЛЕНЬ РІЗНИХ ОРГАНІВ І ТКАНИН

Гнійні інфекції ендogenous походження частіше спричиняють автохтонні види мікроорганізмів, які колонізують шкіру та слизові оболонки людини. При тривалому перебуванні хворого у стаціонарі вони можуть мати госпітальне походження. Екзогенне інфікування виникає внаслідок колонізації органів і тканин позалікарняними екологічними варіантами збудників. Початковий етап формування гнійного вогнища здійснюють переважно мікроорганізми одного виду. Однак пізніше його мікробний пейзаж може змінюватися, спектр видів розширюється, приєднуються грамнегативні збудники лікарняних екологічних варіантів (*E. coli*, *P. vulgaris* і *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*). Зазвичай хронічні процеси та відкриті інфекційні вогнища мають також ширший популяційний склад збудників порівняно з гострими і закритими.

Хірургічні інфекції надзвичайно різноманітні і поширені. Ця група включає в себе різної локалізації фурункули, карбункули, абсцеси, флегмони, панариції, гідраденіти, бешиху, остеомієліти тощо. Вхідними воротами при розвитку таких процесів є тріщини шкіри, подряпини, уколи. У той же час інфекційні агенти можуть бути занесені лімфогенним або гематогенним шляхами із вогнищ, які локалізуються в інших ділянках тіла, або навіть внаслідок малоінвазивних медичних втручань: біопсії, парентерального введення ліків, порушення стерильності при заборі крові для аналізу тощо.

Найчастіше з вогнищ інфекції висівають *S. aureus*, *S. epidermidis*, β -гемолітичні стрептококи (*S. pyogenes*), *E. coli*, *Proteus spp.*, *P. aeruginosa*, неклостридіальні анаероби (*Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*).

Гострий гнійний отит дорослих спричиняють частіше *Staphylococcus spp.*, *S. pyogenes*. У дітей із вушних виділень можуть висіватися *S. pneumoniae*, *E. coli*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.* Хронічний середній отит частіше викликається асоціаціями грамнегативних мікроорганізмів з переважанням *Proteus spp.*, *P. aeruginosa*, неклостридіальних анаеробів або фузобактерій.

Гострий фронтит та гострий гайморит викликаються *Staphylococcus spp.*, стрептококами груп А і В, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, гнійний паротит – *Staphylococcus spp.*, *S. pyogenes*.

Після операцій на органах грудної порожнини у хворих як ускладнення може розвинутися гнійний медіастеніт. Його причиною можуть бути внутрішньогоспітальні стафілококи різних видів, а також *Peptococcus spp.* і *Peptostreptococcus spp.* Як етіологічний чинник гнійних перикардитів до цих мікроорганізмів можуть приєднуватися *S. pyogenes*.

Різні види стафілококів, але переважно *S. aureus*, є збудниками панарициїв та післяродових маститів. Але не виключена контамінація рани при їх розкритті грамнегативними бактеріями, що суттєво ускладнює перебіг процесу.

Етіологію гнійного апендициту зумовлюють асоціації нормальних представників (автохтонних бактерій) товстої та тонкої кишки – *E. coli*, інші представники родини *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*, *Eubacterium spp.*

Гнійний панкреатит та гнійний холецистит викликають ентеробактерії (*E. coli*, *Proteus spp.*), *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*

При гнійному парапроктиті з досліджуваного матеріалу висівають асоціації анаеробних і факультативно-анаеробних бактерій (*E. coli*, *Proteus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*, *Eubacterium spp.*).

Гнійний перитоніт, який розвивається як ускладнення після операцій на органах черевної порожнини внаслідок бактеріальної транслокації при зниженні реактивності організму або гематогенного чи лімфогенного заносу бактерій з інших вогнищ, є поліетіологічним захворюванням. Його виникненню сприяють численні асоціації мікроорганізмів, серед яких домінують нормальні мешканці кишечника – *E. coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*, часто *S. faecalis* і *S. faecium*, *Staphylococcus spp.* Інколи перитоніт здатні викликати й лікарняні варіанти збудників – кишкова паличка, інші грамнегативні ентеробактерії, різні види стафілококів тощо.

Гострий гематогенний остеомієліт найчастіше спричиняє *S. aureus*, а виникнення травматичного остеомієліту може зумовлюватися заносною мікрофлорою, асоціаціями *Staphylococcus spp.* та грамнегативними паличками.

При інфікуванні пупкової ранки після перев'язки пуповини внаслідок інфікування *S. epidermidis*, *E. coli* або *P. aeruginosa* у новонароджених може розвиватися омфаліт. Деколи його спричиняють лікарняні ековари збудників.

У жінок можуть розвиватися сальпінгоофорити. Вони мають неспецифічну етіологію (так звані опортуністичні інфекції), викликаються *E. coli*, *Staphylococcus spp.*, *S. pyogenes*, інколи – неклостридіальними анаеробними бактеріями, або специфічну. В останньому випадку вони можуть мати гонококову, туберкульозну етіологію.

Домінуючим методом діагностики гнійно-запальних захворювань будь-якої локалізації та етіології є класичний бактеріологічний, який полягає у виділенні невідомих етіологічних чинників запалення та їх ідентифікації. Він є важливим і в епідеміологічному відношенні, оскільки дозволяє встановити участь штамів госпітального походження. При відкритих вогнищах збудниками можуть бути кілька інфекційних агентів. У таких випадках нозологію розцінюють як змішану, або мікст-інфекцію. Критерієм підтвердження ролі популяції як етіологічного фактора є визначення клінічно значущих концентрацій мікроорганізмів. При відкритих інфекційних вогнищах вона становить понад 10^5 КУО бактерій в 1 г або 1 мл досліджуваного матеріалу, при закритих – допустимим вважається 10^4 КУО. Бактеріологічне дослідження повинне повторюватися через 5–7 днів з огляду на можливі зміни мікробного пейзажу вогнищ.

Попередню діагностику можна здійснювати за допомогою РІФ. Деколи при процесах із в'ялим перебігом допустимим вважається визначення зростання титру антитіл до домінуючих у вогнищі мікроорганізмів.

24.4.3. ЕТІОЛОГІЯ ОПОРТУНІСТИЧНИХ БРОНХОЛЕНЕВНИХ ІНФЕКЦІЙ

Численні захворювання верхніх і нижніх дихальних шляхів викликаються як умовно-патогенними бактеріями, так і специфічними збудниками, наприклад, *M. tuberculosis*, нокардіями, актиноміцетами, *Legionella pneumophila*, *Pneumocystis carinii* (у хворих на СНІД та ВІЛ-інфікованих) тощо. У лю-

дини розвиваються трахеїти, бронхіти, бронхіоліти, пневмонії, абсцеси та гангрена легень, емпієма плевральної порожнини.

Зараження відбувається переважно аерогенним (повітряно-краплинним) механізмом, або можливе попадання збудників з крові при різноманітних оперативних втручаннях, під час малоінвазивних діагностичних чи лікувальних процедур (бронхоскопія, інтратрахеальне введення лікарських засобів).

Як і в інших відкритих екологічних системах, попадання умовно-патогенних мікроорганізмів у дихальні шляхи не завжди призводить до виникнення захворювання. Бронхолегенева система людини має чудову схильність до самоочищення внаслідок роботи війчастого епітелію, слизова оболонка тракту створює природний бар'єр проти проникнення бактерій. Тому для інфікування необхідне практично одночасне зниження активності всіх ліній неспецифічного захисту та порівняно висока доза інфікуючого агента. Вроджені чи набуті імунodefіцитні стани також суттєво полегшують виникнення інфекційного вогнища.

Мікробний пейзаж етіологічних чинників захворювань дихальної системи у першу чергу залежить від їх клінічної форми. Наприклад, гострі бронхіти насамперед виникають як наслідок вірусної інфекції, однак їх можуть спричиняти штами *S. pneumoniae*, інші стрептококи, *H. influenzae*. Проте на вірусну інфекцію пізніше нашаровуються вторинна бактеріальна (*S. aureus* і *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae* або *H. influenzae*) чи мікоплазмозна (*M. pneumoniae*), а деколи й грибова інфекція, через що процес може хронізуватися або набувати гнійного характеру.

Хронічні бронхіти спочатку можуть не мати інфекційного характеру, але потім у легенях розвивається справжній інфекційний процес. Його особливістю є асоціативний характер участі мікрофлори в розвитку уражень. Деякі з цих збудників представляють собою нормальну мікрофлору верхніх дихальних шляхів. Переважно з мокротиння у таких хворих висівають *H. influenzae*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, штами *Proteus*, *P. aeruginosa*. Великого значення набувають β - (*S. pyogenes*) та α -гемолітичні стрептококи, *Moraxella spp.*, *Neisseria spp.*, *Enterobacter spp.* і *Acinetobacter spp.*, *Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Eubacterium spp.*, дріжджоподібні гриби роду *Candida*. У процесі перебігу хвороби мікробний спектр збудників може змінюватися, до них приєд-

нуються госпітальні штами бактерій, якщо хворий тривалий час перебуває в умовах стаціонарного лікування.

Абсцес легень виникає у людини при ускладненні перебігу пневмонії чи гнійного бронхіту. Він зумовлюється мікробними асоціаціями, серед яких переважають кокові форми збудників (стафілококи, стрептококи) і грамнегативні мікроби. В етіології такого тяжкого ускладнення, як гангрена легень, домінують анаеробні неклостридіальні мікроорганізми, до яких приєднуються грамнегативні бактерії та гноєтворні кокові форми.

При гострих пневмоніях домінують *S. pneumoniae*, *S. aureus* чи *S. epidermidis* і грамнегативні кокоподібні чи паличкоподібні мікроби. Дуже часто такі пневмонії розвиваються як ускладнення грипу чи інших респіраторних вірусних інфекцій. Із мокротиння хворих на хронічні пневмонії висівають різноманітні асоціації вказаних збудників, а також у ньому можна знайти мікоплазми.

Мікробіологічний моніторинг за етіологічною структурою гнійно-запальних процесів бронхолегеневої системи здійснюється за допомогою бактеріологічного методу дослідження з метою виділення чистої культури збудника, його ідентифікації та визначення чутливості до антибіотиків. Допоміжними методами є РІФ, феномен набухання капсул для *S. pneumoniae*, полімеразна ланцюгова реакція або визначення динаміки зростання титру антитіл у сироватці хворого до автоштамів збудників. Оцінюючи результати дослідження, враховують кількісний та якісний склад природної мікрофлори, яка міститься в клінічному зразку. Наявність мікроорганізмів, які не притаманні природній флорі, або незвично велика кількість мікробів будь-якого виду вказує на їх етіологічну значущість у розвитку захворювання. Етіологічно значущими концентраціями бактерій у мокротинні, промивних водах бронхів є 10^6 КУО/мл для стрептококів, 10^5 КУО/мл для стафілококів, 10^4 КУО/мл для ентеробактерій та псевдомонад і 10^3 КУО/мл для грибів роду *Candida*. Ріст мікробів у менших розведеннях може розцінюватися як контамінація мокротиння мікрофлорою верхніх дихальних шляхів. Слід врахувати, що під час проведення антибактеріальної терапії кількісне обсіменіння мокротиння збудниками зменшується.

Важливим при діагностиці є визначення серологічних варіантів і фаговаріантів збудників з метою виявлення джерела інфікування госпітальними штамми, а також постійний моніторинг динаміки змін мікробного пейзажу інфекційних вогнищ.

24.4.4. ЕТІОЛОГІЯ ОПОРТУНІСТИЧНИХ УРОЛОГІЧНИХ ІНФЕКЦІЙ

Уретрити, цистити, простатити, пієлонефрити, гломерулонефрити, навколонишкові абсцеси, інфекційні ускладнення після операцій на нирках та інші захворювання представляють собою різноманітну групу опортуністичних урологічних інфекцій. Як ускладнення після них, у хворих може розвиватися ендотоксичний шок або уросепсис.

Умовно-патогенні бактерії можуть проникати в урогенітальну систему висхідним шляхом через уретру під час медичних маніпуляцій (катетеризації сечового міхура при сечокам'яній хворобі) або при уретритах, гематогенним шляхом з існуючих вогнищ інфекції або при травмах органів малого таза, промежини, сечовивідної системи.

Переважає більшість випадків такого проникнення бактерій у сечовивідну систему завершується їх елімінацією з організму. Однак при порушеннях загальної реактивності, імунodefіцитах, великій інфікуючій дозі бактерій вони започатковують інфекційний процес. Тому суттєвий вплив на можливий ризик його виникнення мають наявність вроджених вад розвитку урогенітальної системи, сечокам'яна хвороба, існуючі вогнища в органах малого таза, медичні малоінвазивні втручання тощо.

Нефрогенні штами *S. pyogenes*, різні види стафілококів є основними етіологічними факторами розвитку гострого гломерулонефриту. Переважно при різноманітних уроінфекціях із сечі висівають грамнегативні мікроорганізми різних родів та видів: *E. coli*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*, *P. aeruginosa*, неклостридіальні анаероби (*Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*), а також гриби роду *Candida*. Слід звернути увагу і на значущість грампозитивної кокової флори, у першу чергу *S. epidermidis*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. faecalis*, *Enterococcus spp.* При гострих процесах із досліджуваного матеріалу висівають збудники переважно у монокультурі, при хронічних захворюваннях або після оперативних втручань – асоціації бактерій. За останні роки зросла значущість уропатогенних (ентерогеморагічних) кишкових паличок як етіологічних чинників таких інфекцій. Вони мають відмінні від інших серологічні особливості, виражені вірулентні властивості, здатні легко адгезуватися до поверхні епітеліоцитів, продукують гемолізину і розмножуються у сечі.

При проведенні мікробіологічної діагностики урогенітальних інфекцій слід звернути увагу на можливе існування у хворих тривалої безсимптом-

ної бактеріурії. Проводячи лабораторну діагностику, зважають на те, що сеча, яка утворюється в нирках і знаходиться у сечовому міхурі, стерильна. Проте дистальні відділи уретри мають власну мікрофлору, тому сеча легко контамінується нею. Лабораторна діагностика починається з мікроскопічного дослідження осаду зразків сечі, які можуть дати загальне уявлення про кількість мікроорганізмів у ній, їх морфологічні та тинкторіальні особливості. Якщо число мікроорганізмів перевищує 10^4 – 10^5 в 1 мл, їх можна виявити візуально. Пізніше осад засівають на елективні поживні середовища, виділяючи ізольовані колонії бактерії, а потім і чисту культуру. Оцінюючи етіологічну значущість збудників опортуністичних інфекцій, беруть до уваги наступне: якщо ступінь бактеріурії не перевищує 10^3 КУО/мл сечі та її виявляють однократно, це свідчить про відсутність запального процесу, вона є результатом контамінації сечі. Однак, якщо бактерії знаходять повторно у таких самих кількостях, це може свідчити про персистуючу хронічну інфекцію. При цьому необхідно повторити дослідження, оцінити наявність у сечі лікарняних штамів бактерій, їх вірулентні можливості. Бактеріурія 10^4 КУО/мл розцінюється як сумнівний результат, а ступінь бактеріурії в 10^5 КУО/мл сечі свідчить про наявність запального процесу. Наявність зміни ступеня бактеріурії в процесі захворювання використовується для контролю за перебігом процесу та ефективністю антимікробної терапії.

24.4.5. ЕТІОЛОГІЯ ОПОРТУНІСТИЧНИХ ГІНЕКОЛОГІЧНИХ ІНФЕКЦІЙ

Нормальна мікрофлора слизових жіночих статевих органів надзвичайно численна й різноманітна. Вона представлена *S. epidermidis*, *Enterococcus spp.*, стрептококами групи B, *Peptostreptococcus spp.*, *Neisseria spp.*, *Veillonella spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *E. coli*, *Clostridia spp.*, *Klebsiella spp.*, непатогенними трепонемами, *Mycoplasma hominis*, *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* та іншими бактеріями. Мікробіоценози малих статевих губ, ділянки дівочої плівки, нижньої третини піхви значно різноманітніші порівняно з іншими частинами статевих органів.

Гнійно-септичні процеси геніталій можуть виникати при попаданні мікроорганізмів іззовні, з інших уражених органів, гематогенним чи лімфогенним шляхами або при травмах. Сприяють колонізації слизових оболонок умовно-патогенною флорою

недотримання правил особистої гігієни, використання медичним персоналом нестерильних інструментів або гумових рукавичок при гінекологічному чи акушерському обстеженні. Найчастіше розвиваються гнійно-септичні процеси, деколи прояви можуть мати гранулематозний характер. Серед нозологічних форм домінують бартолініти, вульвовагініти, сальпінгіти, сальпінгоофорити, синдром токсичного шоку та інші. Крім перерахованих вище умовно-патогенних бактерій, захворювання можуть спричинити *Prevotella spp.*, *Gardnerella spp.*, *Proteus spp.*, *Actinomyces spp.*, *S. faecalis*, *Ureaplasma urealyticum*, дріжджоподібні гриби роду *Candida*. Якщо ці та інші штами мають госпітальне походження, вони відрізняються від представників нормальної мікрофлори за своїми адгезивними, вірулентними, інколи антигенними властивостями, множинною лікарською стійкістю до антибіотиків та рядом інших ознак.

Етіологічна роль кожного із вірогідних збудників гнійно-септичних процесів доводиться за допомогою, в основному, бактеріологічного методу діагностики. Залежно від місця локалізації гнійного запалення, у хворих забирають досліджуваний матеріал. Після попередньої бактеріоскопії він у розведеннях засівається на відповідні поживні середовища. У подальшому виділяють чисту культуру бактерій і проводять її ідентифікацію. При оцінці результатів у кожному конкретному випадку враховується сукупність клінічних і мікробіологічних особливостей хворої жінки: особливості забарвлення та морфології збудників, концентрація мікробів у досліджуваному матеріалі, результати їх ідентифікації, наявність схожих захворювань у минулому тощо. При дослідженні матеріалу із закритих порожнин, а також з органів, у нормі стерильних (вміст порожнини матки, шматочки органів, тканин, які видаляються при порожнинних операціях), ріст мікроорганізмів у монокультурі свідчить про їх етіологічну роль у запальному процесі. У решті випадків визначають клінічно значущу концентрацію збудників, вона повинна бути не менше 10^5 КУО/г (мл) досліджуваного матеріалу. В окремих випадках при наявності гнійних вогнищ запалення можна оцінити кількість бактерій в матеріалі при посіві їх тампоном на чашку із кров'яним агаром та рідке поживне середовище. У цьому випадку умовно виділяють чотири ступені росту. Перший ступінь характеризується відсутністю росту на щільному поживному середовищі та його наявністю в рідкому середовищі. При другому ступені на агарі виростає до 10 колоній, при третьому – від 11 до 100 коло-

ній. При четвертому ступені відзначається ріст великої кількості колоній (понад 100). Вважають, що ріст I–II ступеня засвідчує наявність контамінації матеріалу збудниками, а III–IV – підтверджує етіологічну роль бактерій.

24.4.6. ЕТІОЛОГІЯ ОПОРТУНІСТИЧНИХ ІНФЕКЦІЙ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Клінічно захворювання центральної нервової системи зустрічаються не так часто, як попередні інфекції, однак у більшості випадків вони мають тяжкий перебіг, викликають серйозні ускладнення і навіть смерть хворого. Це зумовлено особливостями анатомічного розташування органів нервової системи, будовою та властивостями тканин і важливістю системи для людини. Хоча гематоенцефалічний бар'єр і формує непроникність ЦНС для мікроорганізмів, однак у той же час він непроникний і для клітин-фагоцитів, імуноглобулінів і багатьох лікарських засобів. Особливість патогенезу інфекцій центральної нервової системи полягає в тому, що умовно-патогенні мікроорганізми, які розмножуються у первинних вогнищах інфекції, при зниженні опірності організму, порушенні кооперації клітин в імунній відповіді, імунодефіцитах все ж таки здатні долати цей бар'єр, проникаючи сюди гематогенним шляхом або за ходом периферичних нервів. Інколи можливе інфікування при травмах ЦНС.

У людини можуть розвиватися інфекційні ураження будь-якої тканини нервової системи, наприклад, енцефаліти (паренхіма мозку), менінгіти (ураження мозкових оболонок), мієліти (ураження тканин спинного мозку), епідуральні та субдуральні абсцеси мозку та мозочка, септичний кортикальний тромбофлебіт та ін.

Найчастіше збудниками захворювань є *Haemophilus influenzae* типу b, *N. meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, α -гемолітичні стрептококи *S. agalactiae*, β -гемолітичні стрептококи *S. pyogenes*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Listeria monocytogenes*, *Moraxella spp.*, *Actinomyces israelii*, *Nocardia asteroides*, гриби *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Absidia spp.*, *Mucor spp.*, *Rhizopus spp.*, *Entomophthors spp.*, *Conidiobolus spp.* та ін.

Основним матеріалом для мікробіологічного дослідження є спинномозкова рідина, яку забирають у хворого з дотриманням усіх правил асептики та антисептики при люмбальній пункції. Після

попереднього центрифугування бактеріоскопічно вивчають осад, фарбуючи за методами Грама, Ціля – Нільсена, Романовського – Гімзи, метиленовим синім. Однак слід пам'ятати, що підтверджувати діагноз тільки за мікроскопією не рекомендується. Тому в подальшому осад засівають на спеціальні та елективні поживні середовища, отримують чисту культуру і роблять її ідентифікацію при обов'язковому визначенні чутливості до антибіотиків. Перевірку росту проводять через 18–24 год., а в подальшому – щоденно до появи росту. При його відсутності протягом 7 днів видається негативний результат.

Використовуються для діагностики полімеразна ланцюгова реакція, ІФА, зустрічний імуноелектрофорез.

Враховуючи, що спинномозкова рідина в нормі стерильна, випадки виділення умовно-патогенних та інших мікроорганізмів з неї переконливо доводять їх етіологічну роль.

24.4.7. ЕТІОЛОГІЯ ОПОРТУНІСТИЧНИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ

Етіологічна структура гострих кишкових інфекцій надзвичайно різноманітна. Їх викликають грамнегативні та грампозитивні, аеробні, факультативно-анаеробні та анаеробні мікроорганізми. Серед них слід відзначити *E. coli*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *K. oxytoca*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Hafnia alvei*, *P. mirabilis*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *P. stuarti*, *P. alcalifaciens*, *P. aeruginosa*, *Campylobacter jejuni*, *Plesiomonas shigelloides*, *Vibrio parahaemolyticus*, *S. aureus*, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *C. perfringens*, *C. difficile*, *B. cereus* та інші.

Викликані ними захворювання мають характер мікробної інтоксикації (стафілококова, клостридіальна), частіше харчової токсикоінфекції, або специфічного процесу, наприклад, ешерихіоз, кампілобактеріоз.

Зараження збудниками відбувається за аліментарним механізмом, при вживанні контамінованої мікроорганізмами їжі, води, при цьому інфікуючі дози мікробів повинні бути достатньо великими. У продукти бактерії попадають від хворих людей, носіїв, часом від тварин. Деколи інфікування може відбутися за контактно-побутовим механізмом, але він має менше санітарно-епідеміологічне значення. Особливістю збудників є їх здатність розмножуватися при кімнатній температурі, часом в умовах

холодильника (клебсієли, псевдомонади, ієрсинії). Контамінуючи продукти харчування, клостридії та стафілококи здатні виділяти екзотоксин, який там накопичується. Розвитку мікробів у шлунково-кишковому тракті сприяють не тільки зниження опірності організму, кислотності шлункового соку, але й їх велика інфікуюча доза, виражені вірулентні властивості – наявність адгезинів, агресинів, токсинів, капсул. Грампозитивні бактерії в організмі продукують екзотоксин (*S. aureus*, *C. perfringens*), грамнегативні при їх загибелі виділяють ендотоксин. Останній зумовлює не тільки локальний цитотоксичний ефект щодо ентероцитів, периферичних судин, нервового апарату кишечника та інших органів, але й спричиняє загальні патологічні ефекти, зокрема лейкопенію, яка пізніше змінюється лейкоцитозом, гарячку, активацію системи комплементу, дисеміновану внутрішньосудинну коагуляцію. Виражений симптомокомплекс цих та деяких інших явищ зумовлює формування ендотоксичного шоку.

Інкубаційний період таких захворювань, як правило, короткий: у хвороб, викликаних ентерококами, клебсієлами, протейами, він може сягати від кількох годин до доби. Клостридії, які продукують екзотоксин, або золотисті стафілококи, що утворюють ентеротоксин, спричиняють клінічні ознаки захворювання вже за 2–3 години, а часом і швидше. При деяких захворюваннях інкубаційний період може тривати декілька (4–8) днів.

За клінічними ознаками у людини найчастіше розвиваються гастрит, ентерит, гастроентерит, коліт, гастроентероколіт. Особливістю таких збудників опортуністичних інфекцій є те, що клінічні ознаки захворювання неспецифічні, не залежать від природи збудників. У людини переважно розвиваються легкі форми захворювання, і вони завершуються за декілька днів. Часом кишкові палички спричиняють виражену діарею, яка супроводжується зневодненням організму. При псевдомонадній або клостридіальній інфекції перебіг хвороби може набувати хронічного характеру, розвиваються некротичний ентероколіт, септичні стани.

Бактеріологічний метод є найважливішим при лабораторній діагностиці таких хвороб. Враховуючи механізми передачі, крім досліджуваного матеріалу від хворих (фекалії, блювотиння, промивні води шлунка), використовуються залишки їжі, вода. Деколи визначають приріст титру антитіл у сироватці хворого до переважаючого збудника, особливо при хронічних та затяжних процесах.

Досліджувані зразки засівають на диференціально-діагностичні поживні середовища, на яких ростуть як умовно-патогенні, так і патогенні мікроорганізми, пізніше отримують чисту культуру, проводять її ідентифікацію. Оцінка етіологічної значущості достатньо складна, оскільки у кишечнику будь-якої людини знаходяться численні асоціації грампозитивних і грамнегативних збудників, які відрізняються за своїми метаболічними потребами (метаболізм бродильний чи дихальний). Як правило, етіологічно значущою концентрацією бактерій є понад 10^6 КУО/мл (г) вмісту. Щодо

E. coli, яка є нормальним мешканцем кишечника, то її роль оцінюють за допомогою додаткових критеріїв, наприклад, наявності гемолітичних властивостей, визначення її патогенних серотипів. Якщо захворювання має особливості харчового отруєння, важливим є отримання тієї ж самої культури від кількох осіб із проявами хвороби, а також із залишків їжі. Якщо з матеріалу разом із патогенними збудниками виділяють значущі концентрації умовно-патогенних мікроорганізмів, це може свідчити про ускладнення процесу вторинною опортуністичною флорою.

24.5.

ДИСБАКТЕРІОЗ (ДИСБІОЗ)

Дисбактеріоз – це стан мікробіоценозу людини в різних біотопах, який характеризується відносно стабільними і тривалими кількісними та якісними змінами його популяційного складу, що виходять за межі фізіологічної норми. Його слід диференціювати від стану еубіозу або нормобіозу, який характеризується стабільним складом мікробіоценозів та повноцінним об'ємом їх фізіологічних функцій. Еубіотичний стан є проявом динамічного симбіозу між організмом людини та бактеріями, вірусами, найпростішими і грибами, які його населяють, що склався протягом тривалого часу еволюції людини.

Багато різноманітних факторів впливають на склад індивідуальних мікробіоценозів людини: її генетичні особливості, умови формування первинного мікробіоценозу при народженні, вік, кліматичні та побутові умови проживання, традиції харчування тощо. Суттєвим є вплив індигенної, автохтонної мікрофлори, яка контролює функціональну активність умовно-патогенних мікроорганізмів.

Розвиток дисбактеріозу характеризується не тільки змінами у складі мікробіоценозів, але й міняються ареали розселення окремих популяцій, порушуються симбіотичні взаємозв'язки між ними, у свою чергу змінюються взаємовідношення між нормобіотою та організмом у цілому. Занесені мікроорганізми можуть отримувати переваги щодо росту і розмноження перед своїми конкурентами і набувають домінуючого положення в мікробіоценозі.

Такі не властиві нормальному мікробіоценозу коливання його складу є причиною зміни фізико-

хімічних та біологічних особливостей внутрішнього середовища біотопу: підвищується проникність слизового бар'єру для біологічно активних молекул та бактерій, пошкоджуються епітеліальні клітини, порушуються метаболічні процеси на їх поверхні, змінюється моторика ворсинок, відповідно, створюються умови для збільшення чисельності популяцій умовно-патогенних або патогенних бактерій. У свою чергу, такі різкі та глибокі зміни структури мікробіоценозу можуть самі ставати домінуючим фактором агресії відносно організму господаря.

В сучасних умовах такі порушення мікробної екології різних біотопів людини (шкіра, слизові оболонки дихальних шляхів, сечостатевої системи, кишечника) зустрічаються у багатьох людей, в тому числі хворих усіх лікувально-профілактичних закладів.

При дисбактеріозі піхви відбувається інтенсивне розмноження умовно-патогенних мікроорганізмів внаслідок зменшення рівня колонізації цього біотопу, наприклад, лактобактеріями з вираженими антагоністичними властивостями (палички Додерлейна), які забезпечують його колонізаційну резистентність. Така ситуація провокує розвиток серйозних патологічних змін не тільки в органах малого таза жінки.

Дисбактеріоз ротоглотки може спричинити розвиток захворювань у ротовій порожнині, дихальній системі, стравоході, часто у шлунку та кишечнику. Враховуючи розташування цього біотопу, людина наражається на ризик розвитку гнійно-септичних уражень нервової системи.

Шкіра є найбільшим органом людського тіла масою понад 5 кг і площею до 2 м². Вона також колонізована понад 300 видами мікроорганізмів, як аеробних, так і факультативно-анаеробних і анаеробних. При порушенні складних взаємовідношень між асоціантами мікробіоценозу в ньому починають домінувати невластиві йому у нормі бактерії, в тому числі представники родини Enterobacteriaceae, часом *Pseudomonas spp.*

Нині особливу увагу звертають на дисбіотичні порушення шлунково-кишкового тракту людини. Це зумовлено тим, що площа його поверхні сягає 400 м², і в ньому зосереджено до 60 % всієї мікрофлори людини. Травний канал представляє собою відкриту екологічну систему, тісно пов'язану через їжу з навколишнім середовищем, тому що відбувається постійне надходження всередину транзиторної мікрофлори та її взаємодія спочатку з природною біоплівкою, а потім – з імунною системою організму. Враховуючи кількість мікробів в аліментарному тракті, їх надзвичайно високу метаболічну активність, значущість цієї системи неможливо переоцінити, а зміни в ній не можуть не відобразитися на всьому організмі.

Дисбактеріоз товстої кишки супроводжується суттєвими порушеннями балансу між облигатною, факультативною і транзиторною флорою біотопу. Внаслідок зменшення фізіологічної активності нормальної мікрофлори виникає ризик розвитку локальних і поширених процесів. Суттєво зменшується кількість облигатних анаеробних мікроорганізмів із вираженою цукролітичною активністю (лактобактерії, біфідобактерії) та одночасним зростанням чисельності популяцій умовно-патогенних мікробів – *E. coli*, *Proteus spp.*, *Clostridium spp.*, *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, дріжджоподібних грибів роду *Candida* та інших з одночасним посиленням їх агресивного потенціалу. При перевищенні ними якогось певного критичного значення можуть розвиватися несприятливі для людини мікроекологічні та клінічні наслідки. Зокрема, поглиблюються метаболічні, морфокінетичні, функціональні розлади у товстій кишці, пригнічується антиоксидантний захист, падає активність ретикулоендотеліальної системи, знижується детоксикаційна функція печінки з порушенням циркуляції жовчних кислот, синтезу вітамінів, медіаторів, ферментів, акумуляцією токсичних сполук тощо.

При дисбактеріозі тонкої кишки відзначається різке зростання кількості мікроорганізмів у просвіті кишки, яке може спровокувати хронічну діарею, стеаторею, транслокацію мікробів у кров з наступ-

ним їх руйнуванням та викиданням сюди ендотоксину. Вони викликають передчасну декон'югацію жовчних кислот, утворення їх численних похідних із наступним виведенням їх з калом. Брак жовчних кислот у тонкій кишці призводить до порушення всмоктування жиророзчинних вітамінів, можливого розвитку жовчнокам'яної хвороби, змін обміну холестерину та стероїдних гормонів, В₁₂-дефіцитної анемії, гіповітамінозу, білкової недостатності. Внаслідок порушення функціонування мікробіоти у людини розвиваються діареї, закрепи, синдром подразненої кишки, гастрити, дуоденіти, виразкова хвороба, синдром мальадсорбції, гіпо- та гіпертензії, коагулопатії, ревматоїдні артрити, ураження сполучної тканини. Показана роль мікрофлори у формуванні карієсу, злоякісних новоутворень шлунка і кишок, атопічних дерматитів та бронхіальної астми, подагри, інсулінозалежного цукрового діабету, безпліддя, передчасних пологів, зниження ефективності гормональних протизаплідних засобів та ін.

Причини виникнення дисбактеріозів людини – екзогенні та ендогенні – надзвичайно різноманітні (див. розділ 27).

Однією з основних причин розвитку дисбактеріозів є неадекватне використання антибіотиків як для лікування, так і для профілактики без врахування чутливості збудників інфекційних захворювань до них. Основний ризик їх неправильного використання полягає в тому, що відбувається селекція умовно-патогенних мікроорганізмів із множинною антибіотикостійкістю та їх наступним розповсюдженням і накопиченням не тільки в лікувально-профілактичних закладах, але й у довкіллі. Нераціональне використання хіміотерапевтичних препаратів не тільки порушує взаємозв'язки в екологічній системі “господар – мікрофлора”, але спричиняє гальмування імунної відповіді, знижує активність факторів неспецифічного захисту (клітинних і гуморальних), викликає виникнення дефектних біоплівок, змінює бар'єрну функцію ретикулоендотеліальної системи, здатне негативно впливати на функції окремих органів і систем. У людини можуть виникати побічні ефекти у вигляді алергічних, токсичних реакцій, а також дисбіотичні прояви.

Останні створюють умови не тільки для реалізації несприятливого впливу умовно-патогенних бактерій, представників нормальної мікрофлори, внаслідок підсилення їх вірулентних можливостей, але й сприяють колонізації біотопів екзогенними госпітальними штамами. Такі мікроби із поліре-

Таблиця 24.3. Окремі негативні ефекти умовно-патогенної мікрофлори людини

Несприятливий ефект умовно-патогенних бактерій	Механізм реалізації
Стимуляція утворення медіаторів запалення протеолітичними ферментами дисбіозної флори	Збільшення проникності клітинних мембран, гіпоксія тканин, порушення мікроциркуляції і згортання крові, що веде до зниження бар'єрної функції слизових оболонок і шкіри
Джерело інфекції	Гнійно-септичні процеси різної локалізації
Генетичний обмін геномними фрагментами і детермінантами медикаментозної стійкості	Формування патогенних клонів шляхом кон'югації, трансдукції і трансформації
Сенсибілізуюча активність	Алергічні прояви (алергодерматози, нейродерміти)
Мутагенна і канцерогенна активність	Виникнення і розвиток пухлин

зистентністю до антибіотиків здатні транслокуватися з товстої у тонку кишку, ротову порожнину, ротоглотку, сечостатеву систему, інші органи чи тканини, викликаючи численні негативні наслідки (табл. 24.3).

Клінічні прояви дисбактеріозу надзвичайно різноманітні, залежать насамперед від локалізації процесу, ступеня ураження, його форми. У табл. 24.4 наведено деякі синдроми прояву дисбіозу товстої кишки.

Враховуючи існування численних мікробних асоціацій у мікробіоценозах людини, слід звернути увагу на поліетіологічну природу інфекційних процесів. При цьому етіологічні чинники утворюють вогнища інфекції не тільки у місцях їх існування, але й внаслідок гематогенного чи лімфогенного заносу їх в інших органах чи тканинах людини.

Нагальною необхідністю є розробка класифікацій дисбактеріозів шкіри, слизових оболонок, ки-

шечнику людини. На сьогодні, однак, використовується тільки класифікація дисбактеріозу товстої кишки за ступенями його тяжкості.

Найнебезпечнішими бактеріями з множинним характером стійкості як збудники нозокоміальних інфекцій є *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Enterococcus faecium*, *E. coli*, *Proteus spp.*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* та ін.

При виявленні ознак дисбактеріозу перед лікарем стоїть завдання правильно провести його лабораторну діагностику для визначення ступеня тяжкості ураження та вибору методу його адекватної корекції. Як і при інших захворюваннях, викликаних умовно-патогенними мікроорганізмами, провідним методом є бактеріологічний, хоча він досить затратний і вимагає уважної оцінки отриманих результатів. Для діагностики дисбактеріозу товстої кишки досліджуваний матеріал (фекалії) у розведеннях

Таблиця 24.4. Клінічні прояви дисбіозу товстої кишки

Синдром кишкової диспепсії	Синдром порушення травлення	Астеновегетативний синдром
Метеоризм, бурчання, здуття живота	Стеаторея, мальадсорбція	Гіповітаміноз, авітаміноз
Дискомфорт, відчуття важкості	Порушення всмоктування жиророзчинних вітамінів (D, K)	Диспротеїнемія
Біль, відчуття розпирання	Порушення водно-електролітного балансу	Інтоксикація
Нестійкі випорожнення	Порушення мінерального обміну	Анорексія

мірно засівається на спеціальні та елективні поживні середовища, інкубується при оптимальній температурі протягом необхідного часу. Пізніше оцінюють ознаки росту мікроорганізмів на поживних середовищах, визначають титр бактерій або число КУО на 1 г фекалій. Отримані дані порівнюються із розробленими критеріями (табл. 24.5).

За результатами вивчення мікрофлори виставляють діагноз дисбактеріозу та визначають його ступінь (табл. 24.6).

Для виявлення вагінального дисбактеріозу, дисбактеріозу слизових оболонок ротоглотки, респіраторної системи, шкіри використовуються ті ж самі методичні прийоми, що й для лабораторної

діагностики дисбактеріозу товстої кишки, але через відсутність чітко виражених критеріїв їх оцінки зробити це важче. Зокрема, при вагінальному дисбактеріозі у піховому секреті, крім визнаних етіологічних чинників бактеріального вагінозу (*Mobiluncus spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*), зростає рівень умовно-патогенних мікроорганізмів різних родів і видів, зменшується число молочнокислих паличок. При дисбактеріозах слизових дихального тракту суттєво збільшується концентрація різних умовно-патогенних мікроорганізмів, які часто присутні у клінічно значущих концентраціях. Діагностика дисбактеріозів шкіри (відкритої екологічної систе-

Таблиця 24.5. Показники нормоценозу товстого кишечника людини (Методичні рекомендації, 2000 р.)

Мікроорганізм	Фізіологічна норма (кількість бактерій в 1 г випорожнень)	
	дорослі	діти 1-го року життя
<i>Bifidobacterium spp.</i>	$10^9 - 10^{10}$	$10^{10} - 10^{11}$
<i>Lactobacillus spp.</i>	$10^7 - 10^8$	$10^6 - 10^7$
<i>Bacteroides spp.</i>	$10^9 - 10^{10}$	$10^7 - 10^9$
<i>Fusobacterium spp.</i>	$10^8 - 10^9$	$< 10^6$
<i>Veillonella spp.</i>	$10^5 - 10^6$	$\leq 10^5$
<i>Eubacterium spp.</i>	$10^9 - 10^{10}$	$10^6 - 10^7$
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	$10^9 - 10^{10}$	$\leq 10^5$
<i>Clostridium spp.</i> (лецитиназопозитивні)	$< 10^5$	$< 10^5$
<i>Clostridium spp.</i> (лецитиназонегативні)	$10^7 - 10^8$	$\leq 10^7$
<i>Streptococcus lactis</i>	$10^6 - 10^7$	$10^7 - 10^8$
<i>E. coli</i> з типовими властивостями	$10^7 - 10^8$	$10^7 - 10^8$
Лактозонегативні та гемолізуючі <i>E. coli</i> та інші представники родини <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>Klebsiella spp.</i> , <i>Proteus spp.</i> , <i>Citrobacter spp.</i> , <i>Enterobacter spp.</i>)	$\leq 10^7$	$\leq 10^4$
<i>Staphylococcus aureus</i>	$\leq 10^2$	$\leq 10^4$
Коагулазонегативні стафілококи (<i>S. epidermidis</i> , <i>S. saprophyticus</i> та ін.)	$\leq 10^4$	$\leq 10^5$
<i>Enterococcus spp.</i>	$10^6 - 10^7$	$10^7 - 10^8$
Аеробні бацили	$\leq 10^5$	$\leq 10^3$
<i>Candida spp.</i>	$\leq 10^4$	$\leq 10^3$
Плісеневі гриби	10^4	10^4

Таблиця 24.6. Класифікація дисбактеріозу товстої кишки (наказ МОЗ України від 01.05.1996, № 4)

I ступінь (латентний, компенсований)	Незначні зміни в аеробній частині мікробіоценозу (збільшення або зменшення кількості кишкових паличок). Біфідофлора і лактофлора не змінені. Кишкові дисфункції не реєструються
II ступінь (субкомпенсований)	На тлі незначного зниження кількісного вмісту біфідобактерій виявляються кількісні та якісні зміни кишкової палички або інших умовно-патогенних мікроорганізмів
III ступінь	Значно знижений рівень біфідофлори (10^5 – 10^7 КУО/г у поєднанні із зниженням лактофлори та різкою зміною рівня кишкових паличок. На цьому тлі створюються умови для прояву патогенних властивостей дисбіозної мікрофлори. Реєструються кишкові дисфункції.
IV ступінь	Відсутність біфідофлори, значне зменшення лактофлори та зміна кількості кишкової палички, зростання рівня не характерних для здорової людини видів умовно-патогенних мікроорганізмів в асоціаціях. Проявляється дисфункціями шлунково-кишкового тракту. Можливі деструктивні зміни кишкової стінки, бактеріємія та сепсис.

ми) вимагає вивчення популяційного складу бактеріальних угруповань, їх індивідуального внеску у формування мікробіоценозу. У такому випадку доцільно порівняти мікробіоценози, ідентичні за локалізацією уражених та неуражених ділянок шкіри.

Як метод оцінки наявності дисбактеріозу використовуються методи вивчення певних мікробних метаболітів у фекаліях, сечі, повітрі, що видихається людиною, тощо. Часто визначають леткі жирні кислоти, коротколанцюгові жирні кислоти, аміак, декон'юговані жовчні кислоти, індикан, п-крезол тощо. Для їх виявлення використовуються як якісні біохімічні реакції, так і методи газової, газорідинної хроматографії.

Велику увагу звертають зараз на генетичні методи діагностики (ланцюгова полімеразна реакція, ДНК-ДНК гібридизація) для виявлення мікроекологічних зрушень.

Для корекції дисбактеріозів нині широко використовують пробіотики. Ця група медикаментозних засобів включає в себе препарати із живих бактерій, як правило, представників облигатної або факультативної флори людини чи тварин із вираженими антагоністичними властивостями. Вони спричиняють виражені позитивні фізіологічні, біохімічні, імуномодуючі ефекти в організмі, оскільки нормалізують основні функції нормальної мікрофлори – захисну, забезпечення колонізаційної резистентності тощо (див. розділ 27). Такі препарати можуть виготовлятися на основі монокультур бактерій – біфідумбактерин (*Bifidobacterium bifidum*), колибактерин (*E. coli*), лактобактерин (*Lactobacillus*

fermentum або *L. palantarum*) або бути комpositами з 2–4 бактерій – біфікол (*B. bifidum* та *E. coli*), лінекс (*B. infantis*, *L. acidophilus*, *S. faecalis*). Використовують пробіотики на основі транзитних бактерій – біоспорин (*Bacillus subtilis*, *B. licheniformis*), А-бактерин (*Aerococcus viridans*). Набули широкого використання синбіотики (комбінації пробіотиків і пребіотиків та іммобілізовані пробіотики – екстралакт (*L. acidophilus*), біфідум-бактерин-форте (*B. bifidum*), препарати на основі генноінженерних штамів – субалін (*B. subtilis*), полікомпонентні пробіотики із лактобактерій та біфідобактерій – полібактерин (*Lactobacillus spp.*, *Bifidumbacterium spp.*), мультипробіотики, в яких поєднано багато пробіотичних штамів з певною домінантою – сімбітер (*Bifidumbacterium spp.*), сімбітер-2 (*Propionibacterium spp.*), сімбітер-М (*Lactococcus spp.*). Ці та інші пробіотики інгібують потенційно небезпечні мікроорганізми, конкурують з ними за адгезивні рецептори, продукують вітаміни, здатні нормалізувати рН, відновлювати структуру біоплівки, регулювати мікробний метаболізм індигенної флори тощо. Як стимулятори росту нормальної мікрофлори доцільно застосовувати пребіотики – речовини, які не гідролізуються й не утилізуються у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту. Вони є селективними субстратами для певних видів нормофлори кишечника і, стимулюючи їх ріст або метаболічну активність, покращують якісний склад кишкової мікрофлори. Найвідоміші з них – фруктозоолігосахариди, фруктани, галактоолігосахариди, лактулоза, харчові волокна, різні рослинні або мікробні екстракти (морквяний,

картопляний, кукурудзяний, гарбузовий, дріжджовий та ін.).

Розроблено лікарські засоби на основі метаболітів і структурних компонентів клітин бактерій. Наприклад, препарат “Хілак-форте” є екстрактом продуктів обміну лактобацил, ентерококів, кишкової палички з добавками молочної та фосфорної кислот і мінеральних речовин. Вітчизняний

препарат цієї групи – “Бластен” – отримують зі структурних компонентів *L. bulgaricus*. Розроблено препарати на основі комплексу живої мікрофлори та біологічно активних компонентів, продукти функціонального харчування та нутрицевтики (група субстратів-фармацевтиків), при введенні яких в організм відновлюється нормальна функціональна активність слизової шлунка.

24.6.

ВНУТРІШНЬОЛІКАРНЯНІ (ГОСПІТАЛЬНІ, НОЗОКОМІАЛЬНІ, ЯТРОГЕННІ) ІНФЕКЦІЇ

Внутрішньолікарняні інфекції (син.: госпітальні, нозокоміальні, ятрогенні, від грецьк. *iatros* – лікар та *gennaio* – породжую) – це будь-які бактеріальні, вірусні, грибкові або паразитарні захворювання пацієнтів та медичних працівників, зараження якими відбувається під час надання медичної допомоги у лікувально-профілактичних закладах. Приєднуючись до основного захворювання, вони значно погіршують його перебіг, суттєво затрудняють лабораторну діагностику та лікування, а також ускладнюють прогноз і наслідки хвороби, викликаючи деколи загибель пацієнта.

Їх слід диференціювати від неятрогенних захворювань, з якими хворий поступає до медичних закладів, або зараження якими відбувається у позалікарняних умовах, а хвороба проявляється після надходження людини у стаціонар внаслідок іншої хвороби. Більшість захворювань, які розвинулися у хворого після 48 годин перебування в стаціонарі, розцінюються як внутрішньолікарняні, але якщо з початку проявів захворювання пройшло менше 48 год., їх розглядають як позалікарняні.

Повідомлення про ятрогенні інфекції з’являються з XVII – першої половини XIX століття у зв’язку з розвитком широкої мережі надання стаціонарної допомоги. Відомо, що в XIX столітті післяпологова септична лихоманка розвивалася у 50–60 % породіль, супроводжувалась майже 100 % летальністю. І тільки завдяки доведенню мікробної етіології цього та інших ранових післяопераційних ускладнень, впровадженню методів асептики та антисептики (Л. Пастер, І. Земмельвейс, Д. Лістер, М. І. Пирогов) вдалось суттєво знизити ризик виникнення таких тяжких ускладнень.

Починаючи з 50-х років минулого століття і дотепер, у всьому світі відзначено суттєвий ріст ви-

падків внутрішньогоспітальних інфекцій у медичних закладах будь-якого профілю, розширення спектру як окремих нозологічних форм, так і збудників, здатних їх викликати. Такі нозокоміальні інфекції спричиняють різноманітні ускладнення, удвічі підвищують ризик летальних наслідків, суттєво здорожують лікування. Так, тільки у США у 5 % стаціонарних хворих розвиваються госпітальні інфекції, витрати на які перевищують 2 млрд доларів на рік. У країнах СНД, де госпіталізується на рік до понад 80 млн осіб, рівень захворюваності коливається в межах 5–500 на 10 тис. госпіталізованих осіб, за даними різних авторів. Причини такого зростання можуть бути пов’язані із:

- частотою контактів населення (особливо похилого і старечого віку) з медичними працівниками, яка постійно збільшується внаслідок зростання випадків неінфекційних та інфекційних хвороб;
- збільшенням контингенту груп ризику серед осіб, до яких застосовуються малоінвазивні технології діагностики та лікування, позаяк останні супроводжуються порушенням цілісності шкірних покривів та слизових оболонок;
- розширенням спектра і складності оперативних втручань;
- надзвичайно широким і в багатьох випадках нерациональним використанням різноманітних лікарських засобів, у тому числі й антибіотиків, здатних викликати імуносупресію; розповсюдженням у стаціонарах госпітальних ековарів із множинною лікарською стійкістю;
- суттєвим поширенням циркуляції мікроорганізмів у медико-профілактичних закладах, зростанням числа контактів хворих із об’єктами

лікарняного середовища, які контамінуються умовно-патогенними мікроорганізмами;

- несприятливою екологічною обстановкою внаслідок забруднення оточуючого середовища численними речовинами, які суттєво впливають на стан імунологічної реактивності людини, механізми її неспецифічного захисту;
- рівнем розв'язання проблем безпеки медичної допомоги при проектуванні, спорудженні, будівництві та експлуатації лікарняних приміщень, виробництва і використання медичної апаратури, інструментарію;
- недостатньою інформованістю медичного персоналу та хворих щодо існуючої проблеми внутрішньогоспітальних інфекцій, її впливу на здоров'я населення.

Без сумніву, нозокоміальні інфекції суттєво погіршують показники здоров'я людської популяції, якість надання медичної допомоги населенню, часом викликаючи недовіру до медичних працівників. Вони спричиняють суттєві трудові втрати серед населення працездатного віку і вимагають значних коштів на лікування, профілактику та соціальне забезпечення населення.

Етіологічними чинниками внутрішньолікарняних інфекцій є сотні видів і серологічних типів різноманітних, переважно умовно-патогенних мікроорганізмів, вірусів, грибів, найпростіших. У клініках зустрічаються захворювання, викликані вірусами імунodefіциту людини, вірусами гепатитів В, С і D, вірусами грипу різних родів, кору, епідемічного паротиту, респіраторно-синцитіальними вірусами, аденовірусами, герпесвірусами, цитомегаловірусами, ротавірусами, ентеровірусами. Описано госпітальний сальмонельоз, черевний тиф, дизентерію, лістеріоз, мікоплазмові та хламідійні інфекції. Нерідкі випадки трихомонозу, амебіази, трипаносомозу, лейшманіозу, токсоплазмозу, дерматомікозів, корости, гельмінтних інфекцій.

Але переважно нозокоміальні інфекції пов'язані з умовно-патогенними мікроорганізмами, які є автохтонними та алохтонними представниками нормальної мікрофлори людини. Серед них грам-позитивні та грамнегативні коки *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Veillonella spp.*, грам-позитивні та грамнегативні палички *E. coli*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus spp.*, *Serratia marcescens*, *Yersinia enterocolitica*, *Pseudomonas aeruginosa*, *P. maltophilia*, *Haemophilus influenzae*, *Acinetobacter*

spp., *Moraxella lacunata*, *Legionella pneumoniae*, *Bacteroides fragilis*, *Prevotella melaninogenica*, *Bacillus cereus*, *Clostridium perfringens*, *C. difficile*, гриби *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus spp.*, *Pneumocystis carinii* та ін.

У процесі перебігу госпітальних інфекцій у вогнищі відбувається зміна його мікробного складу, ролі цих популяцій у розвитку захворювання. Бактерії постійно еволюціонують, втрачають якісь свої біологічні властивості та набувають нових. Результатом такої еволюції є відбір у стаціонарних умовах і широке розповсюдження мікробів, які називаються лікарняними ековарами (екологічними варіантами) або штамми. На відміну від позалікарняних варіантів, з яких вони утворились, їм притаманні висока вірулентність за рахунок наявності достатньо пластичного набору факторів вірулентності, гетерогенність популяцій за багатьма ознаками, множинна стійкість до антибіотиків і одночасно знижена чутливість до дезінфектантів та антисептиків. Такі мікроби стійкі до механізмів колонізаційної резистентності, які забезпечують автохтонні представники мікробіоценозу, та інших механізмів неспецифічного захисту людини, і тому здатні відносно легко колонізувати шкіру й слизові оболонки порівняно з позалікарняними штамми. Вони адаптовані до перебування в лікарняному середовищі, малочутливі до відповідних знезаражувачих чинників.

Епідеміологічні аспекти внутрішньолікарняних інфекцій вивчені ще недостатньо. Джерелом інфекції переважно є носії або хворі із прихованою чи стертою формою захворювання. Медичний персонал відділень є найнебезпечнішим контингентом носіїв госпітальних штамів умовно-патогенних мікроорганізмів. Такі носії можуть бути постійними або транзиторними. Описано носійство золотистих стафілококів у хірургів під або на вузлах краваток та у персоналу під каблучками чи прикрасами на руках і, відповідно, пов'язані із цим спалахи нозокоміальних інфекцій. Зараження хворих відбувається переважно екзогенним шляхом при медичних втручаннях, які супроводжуються порушенням цілісності шкіри або слизових оболонок. Збудник проникає в організм аерогенним чи контактним шляхами, заноситься в рани або інші гнійно-запальні вогнища, тканини, порожнини. Може відбуватися й автоінфікування з місць постійної локалізації збудників (ніс, ротоглотка, шкіра рук, волосся, промежина) через мікророзриви шкіри та слизових оболонок. Джерелом інфекції можуть бути інколи об'єкти лікар-

няного оточення, контаміновані видами мікробів, які живуть вільно (сапронози). Найчастіше можна висіяти *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp. Отже, госпітальні інфекції переважно є антропонозними, деколи сапронозними та антропозонозними. Слід зазначити, що у цілому сприйнятливість людини з нормальною імунологічною реактивністю до збудників ятрогенних інфекцій порівняно невисока. І тільки наявність імунodefіциту, зниження активності неспецифічних систем захисту та порушення інших механізмів полегшує розвиток внутрішньогоспітального захворювання.

Патогенез нозокоміальних інфекцій також потребує ретельного вивчення, незважаючи на відомі механізми, що забезпечують проникнення інфекційних агентів в організм людини. По-перше, мікроорганізми, які викликають захворювання, повинні бути у достатньо високій інфікуючій дозі і повинні мати певний комплекс патогенних та вірулентних властивостей, а їх популяції – бути гетерогенними та мінливими. Впливає функціональний стан організму: зниження його неспецифічної та імунологічної реактивності, порушення бар'єрних функцій шкіри та слизових оболонок. Без сумніву, важливим є існування певних ефективних факторів передачі збудників.

Клінічний досвід показує, що нозокоміальні інфекції розвиваються на фоні суттєвого погіршення імунного статусу організму. Такий стан найчастіше розвивається у хворих із хронічними (як інфекційними, так і неінфекційними) хворобами, онкологічними хворих, осіб, що перенесли складні операції, трансплантації органів і тканин, у осіб похилого і старечого віку, а також у новонароджених, у яких ще не остаточно сформувалася імунна система. Чільне місце посідають хворі із хронічними серцево-судинними захворюваннями та серцевою недостатністю, порушеннями кровопостачання органів і тканин, особи з ускладненими формами цукрового діабету (синдром діабетичної стопи), ті, хто тривалий час приймає глюкокортикоїди, цитостатики, певні антибіотики, оскільки ці препарати мають потужну імуносупресивну дію.

Оскільки, як було показано, збудники нозокоміальних інфекцій переважно представляють нормальну мікрофлору людини, то ці захворювання мають ендогенний характер, вони долають захисні бар'єри людини і проникають у стерильні органи і тканини, колонізуючи їх і викликаючи різного ступеня тяжкості та локалізації захворювання.

Домінуюча роль у виникненні нозокоміальних інфекцій належить різним медичним маніпуляціям, включаючи малоінвазивні технології діагностики та лікування. Серед них – оперативні втручання, пов'язані з інфікуванням ран слизових оболонок, шкіри, ускладненнями, які розвиваються в оперованих органах чи тканинах, порушенням правил ін'єкційного введення ліків, розчинів тощо (виникають локальні форми інфекцій у вигляді спочатку інфільтратів, потім абсцесів і флегмон), маніпуляції з переливання крові та її компонентів, катетеризація судин, налагодження системи парентерального харчування; гемосорбція чи гемодіаліз також можуть спричинити появу абсцесів і призвести до тромбозу дрібних судин. В урологічних відділеннях у хворих після катетеризації сечового міхура, бужування уретри, цистоскопії можуть виникати уретрити, цистити, пієлонефрити. Підключення хворих до апаратів штучного дихання, інтратрахеальне введення ліків, діагностичні та лікувальні бронхоскопії можуть насамперед призвести до абсцедування легень, розвитку бронхітів, ларингітів, пневмоній, плевритів. У результаті різноманітних стоматологічних втручань у хворих розвиваються стоматити, абсцеси і флегмони м'яких тканин, остеомієліт і навіть абсцес мозку. В акушерських та гінекологічних стаціонарах після мануальних досліджень, абортів тощо у жінок з'являються бартолініти, ендометрити, сальпінгіти, сальпінгоофорити, гнійно-септичні ураження промежини.

Слід ще раз зазначити певні особливості перебігу ятрогенних інфекцій. По-перше, вони не мають специфічного органного тропізму, тому один і той самий збудник викликати різні клінічні форми захворювань (пневмонії, абсцеси, отити, синусити, менінгіти, холецистити, сепсис тощо). По-друге, звідси випливає, що різні збудники можуть спричинити процес в одних і тих самих тканинах і органах. Це зумовлюється існуванням різних механізмів зараження та численними факторами передачі інфекційних агентів. По-третє, клінічну картину захворювання зумовлює характер локалізації процесу; він не залежить від біологічних особливостей збудників. Це дуже яскраво проявляється на прикладі інфекцій, викликаних грамнегативними мікроорганізмами, позаяк останні при руйнуванні виділяють ендотоксини, а вони мають тотожну біологічну дію незалежно від виду мікробів. По-четверте, у клініці ураження частіше спричиняють декілька видів збудників (мікст-інфекції). По-п'яте, як правило, ятро-

генні інфекції внаслідок особливостей організму людини мають схильність до хронізації й відповідно до генералізації процесу – септицемії, септикопемії. По-шосте, враховуючи, що вони спричиняються переважно мікроорганізмами із множинною стійкістю до антибіотиків, важко знайти і застосувати адекватні лікарські засоби для їх лікування.

Лабораторна діагностика ятрогенних інфекцій надзвичайно складна, оскільки доводиться оцінювати роль практично кожного ізольованого збудника у розвитку процесу, визначати його участь у формуванні саме цієї нозологічної форми госпітальної інфекції. Тому надзвичайно великого значення набуває класичний бактеріологічний метод дослідження, який полягає у виділенні чистої культури збудників та їх ідентифікації. Для первинних посівів використовуються набори елективних і диференціально-діагностичних середовищ. Приймаючи до уваги, що умовно-патогенні мікроби присутні у відкритих біологічних системах людини, необхідно не просто робити посіви для подальшого виділення мікробів, а визначати їх етіологічно значущу концентрацію. Дослідженню підлягає не тільки матеріал, отриманий від хворих з підозрою на нозокоміальну інфекцію, але й від вірогідних джерел інфікування – медичних працівників, а також різних об'єктів лікарняного середовища.

Використовуючи бактеріологічний метод діагностики, слід врахувати, що у досліджуваному матеріалі переважно присутні асоціації умовно-патогенних бактерій, серед яких будуть як етіологічні чинники, так і численні заносні види, які могли контамінувати матеріал при недотриманні правил його забору. Видовий та кількісний склад збудників у матеріалі суттєво відрізняється у різних хворих, тим більше що ці пацієнти вже отримували антибактеріальну терапію. При ідентифікації виділених штамів визначають не тільки вид, але й при потребі серотип, фаготип. Надзвичайно важливого

значення набуває вивчення антибіотикочутливості виділених штамів. Найчастіше використовують дискодифузійний метод, а при тяжких (септичних) станах можуть визначати резистентність за допомогою серійних розведень у рідкому поживному середовищі за МІК (мінімальна інгібуюча концентрація) або МБСК (мінімальна бактеріостатична концентрація). Цей тест, а також визначення серотипів і фаготипів збудників, допомагають відрізнити госпітальний екологічний варіант збудника від позалікарняного.

Мікроскопічний метод діагностики не має вирішального значення, оскільки дозволяє знайти мікроби лише при їх концентрації не менше 10^5 КУО на 1 г чи 1 мл досліджуваного матеріалу. Реакція імунофлуоресценції суттєво розширює можливості бактеріоскопічної техніки, але не заміняє бактеріологічної. Серологічний метод діагностики також має допоміжне значення, оскільки у людей спостерігається слабка імунна відповідь на збудники ятрогенних інфекцій; крім того, останні (особливо представники родини Enterobacteriaceae) мають виражену мозаїчність антигенної будови. У той же час він стає більш інформативним при хронізації процесу, оскільки використання парних сироваток хворого і автоштамів дозволяє визначити приріст титру антитіл. Реакція оцінюється як позитивна при чотирикратному збільшенні титру антитіл у другій сироватці порівняно з першою, якщо її взято з інтервалом 10–14 днів. Вивчається можливість використання імуноферментного аналізу, імунофлуоресцентних діагностиків, моноклональних антитіл. Біологічний та алергічний методи не набули розповсюдження у лабораторній діагностиці ятрогенних інфекцій, по-перше, у зв'язку з відсутністю чіткої клінічної картини у лабораторних тварин при зараженні їх умовно-патогенними бактеріями, а по-друге – низькою сенсibiliзацією організму людини цими збудниками.

24.7.

МІКРОБІОЛОГІЧНІ КРИТЕРІЇ ЕТІОЛОГІЧНОЇ РОЛІ ЗБУДНИКІВ ОПОРТУНІСТИЧНИХ ІНФЕКЦІЙ

Як відомо, основним критерієм оцінки етіологічної ролі збудника у розвитку інфекції є визначення його наявності в досліджуваному матеріалі, поява

у крові специфічних антитіл проти антигенів збудника та зростання їх титру в парних сироватках у 4 рази, існування певної кореляції між ізольова-

ним агентом та клінічною картиною нозологічної форми хвороби. Однак оцінка ролі значущості умовно-патогенних збудників досить складна. Виділення мікробів із зразків клінічного матеріалу має вирішальне значення при дослідженні крові та спинномозкової рідини, оскільки в нормі ці рідини стерильні. У решті випадків, навіть якщо виділено монокультуру бактерій, цей результат може бути сумнівним. І навіть негативний результат не може заперечити роль умовно-патогенного збудника у розвитку процесу, оскільки він може зумовлюватися різними, в тому числі й методичними, погрешностями при виділенні чистої культури. Ось чому такого важливого значення набувають повторні бактеріологічні дослідження, особливо враховуючи період напіввиведення антибіотиків, якими лікують хворих. Обов'язковим є визначення етіологічно значущої концентрації інфекційного чинника в одному мілілітрі або одному грамі досліджуваного матеріалу. Зазвичай у більшості випадків це 10^5 КУО/г(мл) для мікроорганізмів і 10^3 – 10^4 /г(мл) для грибів і найпростіших. Якщо у матеріалі присутня асоціація збудників, необхідно визначити провідний мікроорганізм (домінуючу популяцію). При сумнівних результатах показано повторне дослідження цього самого матеріалу через 12–24 години. Повторне виділення збудників в аналогічних концентраціях без сумніву доводить їх етіологічну роль. Підтверджує позитивний результат належність виділеної культури до лікарняних екологічних варіантів або штамів бактерій. Останні постійно виділяються як від медичного персоналу відповідного відділення, так і з об'єктів лікарняного

середовища. Довести належність виділених збудників до лікарняних варіантів можна, порівнюючи їх антигенні властивості, чутливість до бактеріофагів та спектр антибіотикорезистентності. За певних умов у вірогідних збудників ятрогенних інфекцій визначають наявність факторів патогенності. Цінність цього методу зростає, якщо визначають декілька факторів з високою біологічною активністю. Однак слід пам'ятати, що специфічні патогенні властивості збудників таких інфекцій відсутні, а це дещо знижує цінність методу. У складних випадках доцільно використовувати дослідження зростання титру імуноглобулінів до аутоштамів. Підтвердженням етіологічної ролі інфекційного агента може бути взаємозв'язок між ефективністю антибіотикотерапії та попередньо виявленою чутливістю його до хіміотерапевтичних засобів. Доводить етіологічну значущість виділення ідентичних штамів від групи хворих, яка перебуває на лікуванні у стаціонарі, якщо розвинувся спалах інфекції. Дослідження мікробних вогнищ у динаміці показуватиме суттєве зниження або повну елімінацію числа мікробів у матеріалі при ефективних лікувальних заходах. У той же час ізолювання від пацієнта лікарняного штаму бактерії є досить вагомим аргументом на користь підтвердження його участі у виникненні ятрогенної інфекції.

Лікування опортуністичних інфекцій надзвичайно складне. У комплекс лікувальних заходів включаються при необхідності хірургічні маніпуляції, раціональна антибіотикотерапія, адекватна імунокоригуюча терапія, детоксикаційні та загальнозміцнювальні заходи.

24.8.

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИЙ КОНТРОЛЬ У СИСТЕМІ ЗАХОДІВ ЩОДО ПРОФІЛАКТИКИ ВНУТРІШНЬОЛІКАРНЯНИХ ІНФЕКЦІЙ

Здійснення ретельного контролю за розповсюдженням госпітальних інфекцій – обов'язковий захід нагляд за лікувально-профілактичними установами. Він складається з інфекційного контролю, мікробіологічного контролю та епідеміологічних спостережень. Інфекційний контроль – це комплекс організаційних, профілактичних та протиепідемічних заходів, спрямованих на попередження виникнення та розповсюдження внутрішньолікарняних інфек-

цій, що базується на результатах епідеміологічної діагностики. Епідеміологічне спостереження – система моніторингу динаміки епідемічного процесу щодо внутрішньогоспітальних інфекцій (захворюваність, летальність, колонізація, носійство), факторів та умов, що впливають на їх виникнення і розповсюдження, а також аналіз і узагальнення одержаної інформації для розробки профілактичних та проти-епідемічних заходів. Оперативний і ретроспектив-

ний аналіз передбачає вивчення захворюваності за локалізацією патологічного процесу, етіологією та термінами їх розвитку, а також біологічних властивостей, передусім антибіотикорезистентності штамів, що виділяються. Епідеміологічний аналіз проводиться з урахуванням факторів ризику розвитку нозокоміальних інфекцій.

Мікробіологічний моніторинг передбачає збір та аналіз даних із визначення етіологічної структури внутрішньогоспітальних, домінуючих колонізуючих агентів, бактерій, що контамінують об'єкти внутрішнього середовища стаціонару, їх біологічних властивостей, а також антибіотикорезистентності виділених штамів мікроорганізмів та її профілів – комбінацій детермінант стійкості. Вони характеризують біологічні особливості мікробної екосистеми, що сформувалася у стаціонарі, при ізоляції мікробів з однаковим профілем дозволяють віднести отриманий штам до госпітальних. Як правило, госпітальні штами мікроорганізмів мають множинну стійкість принаймні до 5 антибіотиків, включаючи стійкість штамів стафілококів до метициліну (оксациліну) та/або ванкоміцину, ентерококів – до ванкоміцину, ентеробактерій – до гентаміцину і/або до цефалоспоринових антибіотиків III–IV поколінь, неферментуючих бактерій – до цефалоспоринових антибіотиків III–IV поколінь. Мікробіологічний моніторинг спрямовується на визначення тенденцій та динаміки змін цих показників, удосконалення тактики раціональної та емпіричної антибіотикотерапії, передопераційної антибіотикопрофілактики, удосконалення дезінфекційних заходів. Основою такого мікробіологічного моніторингу є дані мікробіологічної лабораторії.

Обов'язково повинен бути визначений рівень фонові захворюваності – мінімальний рівень захворюваності на внутрішньогоспітальні інфекції, притаманний певному стаціонару. Для цього використовують дані епідеміологічного спостереження та епідеміологічного аналізу. При перевищенні фонового рівня захворюваності можна робити висновки про епідемічне неблагополуччя у стаціонарі або можливий ризик виникнення спалаху інфекції, що, у свою чергу, потребує ретельного аналізу та удосконалення протиепідемічних заходів.

Насамперед, у будь-якому лікувально-профілактичному закладі передбачаються універсальні заходи безпеки медичного персоналу під час виконання ним своїх функціональних обов'язків, спрямовані на захист від можливого інфікування.

Кожен хворий при цьому розглядається як потенційне джерело інфікування, у тому числі стосовно тих захворювань, що передаються через кров.

Профілактика внутрішньогоспітальних інфекцій у цілому здійснюється через розв'язання проблем триєдиного ланцюга епідемічного процесу: виявлення джерел інфікування, визначення основних механізмів розповсюдження збудників та факторів їх передачі, вплив на сприйнятливий колектив.

Перша група заходів передбачає вивчення можливих джерел інфекції, ізоляцію хворих, санацію можливих носіїв. У відділеннях повинен здійснюватися щоденний контроль за станом медичного персоналу для виявлення осіб із гнійно-септичними процесами (гноячкові ураження шкіри рук, катаральні явища). Крім того, періодично від усього медичного персоналу відділення проводяться посів з носа, ротоглотки, шкіри рук на наявність золотистих стафілококів (*S. aureus*). При ізолюванні таких мікроорганізмів цих осіб відсторонюють від роботи і санують.

Друга група заходів передбачає зусилля, спрямовані на розрив можливих механізмів передачі, виявлення факторів передачі збудників. Вони здійснюються за рахунок суворого дотримання санітарно-гігієнічного режиму та дотримання медичним персоналом правил асептики, антисептики, стерилізації та дезінфекції, постійного контролю рівня мікробної контамінації лікарняних меблів, предметів, робочих поверхонь тощо, у першу чергу – лікарняними екологічними варіантами збудників. У хірургії постійно застосовують принцип роз'єднання "гнійних" і "чистих" хворих, які не повинні контактувати між собою. У великих багатопрофільних лікарняних установах для цього передбачаються навіть окремі відділення. Операційні зали після завершення робіт активно і ретельно дезінфікують.

Третя група заходів реалізується з метою підвищення колективної резистентності медичного персоналу та хворих шляхом поліпшення санітарно-побутових умов перебування у стаціонарі, застосування адаптогенів, імуногенних препаратів. Персоналу, який має явища дисбактеріозу, можуть призначатися пробіотики або інші препарати для корекції таких станів.

Організаційні заходи передбачають створення комісій, інфекційного контролю, які координують та організують проведення комплексу профілактичних заходів щодо виникнення внутрішньолікарняних інфекцій.

Для нормалізації функції імунної системи та корекції окремих її ланок розроблено комплекс спеціальних заходів – імунокорекція. Імунокорекція використовується з профілактичною метою для підвищення опірності організму під час епідемій гострих респіраторних вірусних інфекцій, перед складними операціями, для прискорення відновлення організму після тяжких захворювань та операцій, після тривалого фізичного навантаження, для подолання стресових ситуацій, корекції дисбіотичних станів тощо.

Засоби імунокорекції можуть бути спрямовані на стимуляцію або пригнічення імунної відповіді, а також на заміну втраченої функції. Для цього використовують різноманітні препарати: імуностимулятори, імуносупресори, імуномодулятори, ад'юванти та ін.

Основні принципи імунокорекції полягають у тому, що у переважній більшості випадків імунокоректори доповнюють призначену етіотропну терапію, а не використовуються самостійно; попередньо враховуються зміни імунних показників людини, залежно від її віку, біологічних ритмів тощо; оцінюється імунотропний вплив традиційних лікарських препаратів та їх комбінацій; збереження спектра дії препаратів при тривалому застосуванні модулаторів, їх максимальна ефективність за умов використання оптимальних схем; взаємозв'язок ланок імунної відповіді, оскільки корекція порушень в одній ланці імунної відповіді може компенсувати зрушення в іншій.

До препаратів, які використовують для імунокорекції, висувається ряд вимог, серед яких передбачається їх висока ефективність, природне походження, безпека застосування, відсутність протипоказань для призначення, ефектів звикання та канцерогенної дії. Вони не повинні сприяти появі імунопатологічних реакцій, викликати сенсibiliзацію організму або потенціювати її виникнення під впливом інших призначених лікарських засобів. Важлива їх здатність легко метаболізуватися в організмі, не вступати у взаємодію з іншими призначеними препаратами.

Імуностимуляторами є бактеріальні препарати та речовини із грибів (мікобактерій, коринебак-

терій, мураміловий дипептид, ліпополісахариди, полісахариди типу лентіану, глюкану, крестину, а також пептиди – бестатин), натуральні імуностимулюючі препарати (цитокіни – IL-2, IL-12, IL-15, TNF- α , IFN- γ , фактори росту клітин кісткового мозку – GM-CSF, G-CSF, пептиди тимусу, полівалентні препарати імуноглобулінів, туфтсин). Окрему групу становлять синтетичні імуностимулятори – левамизол, бензімідазол, імутіол, циметидин, інозину пранобекс, ретиноїди, полінуклеотиди (полі-І/С, ампліген).

На практиці широко застосовуються левамизол, препарати дріжджової РНК (нуклеїнат натрію). Левамизол сприяє диференціації Т-клітин, коригує гіпофункцію Т-лімфоцитів і фагоцитоз. Нуклеїнат натрію стимулює міграцію стовбурових клітин, кооперативність Т- і В-лімфоцитів, індукуює синтез інтерферону, стимулює фагоцитоз.

Для лікування вроджених або набутих імунодефіцитів, таких як аплазія або гіпоплазія тимусу, агамма- чи гіпогаммаглобулінемія, агранулоцитоз, септичні стани, генералізовані вірусні інфекції та інші, при яких спостерігають суттєве зменшення числа та функцій імунокомпетентних клітин, призначають замісну імунокорекцію. Вона включає пересадку кісткового мозку, тимусу, введення лімфоцитарної та лейкоцитарної маси, людських імуноглобулінів, деколи цитокінів та інших медіаторів імунної відповіді. Певного значення набули екстракорпоральні методи такої корекції. Вони передбачають попередню обробку лімфоцитів, узятих від хворого, цитокінами, що стимулюють їх активність, і наступне повернення клітин у кровоносне русло хворого.

Імуносупресивні засоби мають здатність пригнічувати імунну відповідь організму. Вони набули особливої актуальності у зв'язку зі збільшенням кількості пересадок алогенних органів, тканин, клітин. Засоби цієї групи мають значно сильніший інгібуючий вплив на первинну імунну відповідь порівняно з вторинною. Крім іонізуючого випромінювання, до цих чинників належать глюкокортикоїди, алкілуючі препарати (циклофосфамід, хлорамбуцил), інгібітори синтезу нуклеїнових кислот (6-меркаптопурин, азатіоприн, метотрексат, мікофенолова кислота), циклоспорин А, деякі антибіотики-ма-

кроліди (такролімус, сиролімус). Імуносупресивну активність мають антилімфоцитарний та антимоноцитарний імуноглобуліни, анти-CD-3 (муромонаб-CD-3), анти-IL-2R, гусперимус, лефлюномід та інші препарати.

У трансплантології вони застосовуються найширше, хоча відомий їх негативний вплив на всі клітини у стадії поділу, а не лише на ті, які потрібно інгібувати. Терапевтичні ж дози цих препаратів близькі до токсичних, а тривале застосування підвищує ризик виникнення злоякісних пухлин. Багато імунодепресантів спричиняють вторинний імунодефіцит, особливо за Т-клітинною ланкою імунітету. Саме ці препарати часто використовують при захворюваннях, пов'язаних з дефіцитом Т-клітин (неспецифічні запальні процеси дихальних шляхів, інфекційна бронхіальна астма, ревматизм та ін.). У будь-яких випадках – це імунодефіцити Т-системи, і необхідно використовувати не імунодепресанти, а імуномодулятори.

Останніми роками набули поширення в імунодепресивній терапії циклоспорин А, поліклональний сироватковий антилімфоцитарний глобулін, анти-ідіотипні, антирецепторні моноклональні антитіла.

Особлива увага надається циклоспорину А. Він відрізняється від усіх попередніх препаратів тим, що його дія обмежується тільки імунокомпетентними клітинами, і ця дія – зворотна – зникає при відміні препарату. Циклоспорин А впливає тільки на ранню стадію антигенрозпізнавального процесу, модуляцію диференціації Т-клітинних субпопуляцій, вибірково блокує Т-хелпери і пригнічує цитотоксичні та ефекторні клітини ГСТ без пошкодження активності супресорних механізмів. Завдяки його застосуванню різко зросла ефективність трансплантацій.

Велика надія покладається на широке використання моноклональних антитіл, які дозволяють вибірково пригнічувати певні субпопуляції Т-лімфоцитів, елімінувати клітини, що відповідають за РТПГ.

Приєднуючи до моноклональних антитіл токсини, що руйнують клітини, можна боротися з раковими клітинами та їх метастазами. Адже ці препарати специфічно знищують тільки ті клітини, проти антигенів яких вони синтезовані.

Імуномодуляція є системою заходів, яка відновлює дисбаланс імунної системи, повертаючи його до вихідного збалансованого стану. Насамперед вона показана здоровим особам після значних психоемоційних перевантажень, із синдромом під-

вищеної втоми, тим, у яких можливий розвиток імунодефіцитного стану, який проявляється підвищеною інфекційною захворюваністю, або автоімунного стану. Показом для застосування імуномодуляторів є вторинні імунодефіцити, оскільки вони часто супроводжуються інфекційними захворюваннями будь-якої локалізації та етіології. У таких випадках їх можна призначати, навіть коли імунологічні дослідження не виявляють суттєвих зрушень імунної системи.

Імуномодуляторами вважають ті засоби, які можуть впливати на імунну систему як у позитивному, так і в негативному напрямках, усуваючи її дисбаланс. Ці середники можуть мати мікробну природу, тимічне або кістковомозкове походження, бути цитокинами, інтерферонами, нуклеїновими кислотами, хімічно чистими препаратами або рослинними похідними, як, наприклад, препарат імунал, до складу якого входить сік ехінацеї пурпурної.

Імуномодуляторами бактеріального походження є Бронхо-Мунал, Імудон, Рибомуніл, ІРС-19, Рузам, Уро-ваксом. До складу цих препаратів входять лізати бактерій, що здатні викликати захворювання або є нормальною мікрофлорою. Так, Бронхо-Мунал є лізатом *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *K. ozaenae*, *S. pyogenes*, *S. viridans*, *M. catarrhalis*. Він стимулює індукцію γ -інтерферону, IL-2, фактора некрозу пухлин. Імудон містить лізати *L. lactis*, *L. acidophilus*, *L. helveticus*, *L. fermentatum*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *C. pseudodiphtheriticum*, *F. fusiformis*, *C. albicans*, а Рибомуніл – рибосоми *K. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* та пептидоглікан *K. pneumoniae*. У препараті ІРС-19 є компоненти *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *Neisseria*, *K. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *Acinetobacter*, *E. faecium*, *E. faecalis*, а Рузам представлений продуктами життєдіяльності термофільних стафілококів.

Взагалі слід зауважити, що деякі бактерійні речовини, наприклад, природні дисахариди, є потужними модуляторами імунної системи. В основному це відбувається за рахунок суттєвого підсилення активності клітин, які здійснюють фагоцитоз, та збільшення синтезу протизапальних цитокинів. Останні, у свою чергу, активують гуморальну та клітинну ланки імунітету: зростає продукція антитіл, активується утворення антигенспецифічних Т-хелперів (CD4⁺) та Т-кілерів (цитотоксичні CD8⁺TCR $\alpha\beta$ -клітини).

Тимічні імуномодулятори (пептиди) можуть бути природного походження (які отримують з тимусу

великої рогатої худоби) та синтетичні. До першої групи належать тактивін, тималін, тимоптин, тим-актид, тимостимулін, вілозен. До другої – тимоген (L-глутаміл-L-триптофан), бестим (D-глутаміл-L-триптофан), імунофан (ариніл-альфа-аспартил-лізил-валіл-тирозил-аргінін). У першу чергу ці препарати впливають на клітинну ланку імунітету – Т-лімфоцити, збільшуючи їх функціональну активність та підвищуючи їх вміст у периферичній крові. Тимоген (синтетичний препарат) сприяє підвищенню рівня циклічних нуклеотидів аналогічно тимопетину, тим самим стимулюючи проліферацію та диференціацію попередників Т-лімфоцитів у зрілі клітини.

До імуномодуляторів кістковомозкового походження (свиней або телят) належить мієлопептид. До його складу входять специфічні медіатори імунної відповіді молекулярною масою 500–2000 D, які стимулюють різні ланки імунної відповіді. Зокрема, мієлопептид-1 (МП) сприяє відновленню нормального балансу Т-хелперних та Т-супресорних клітин, МП-2 суттєво пригнічує проліферацію злоякісних пухлин та їх здатність до синтезу токсичних чинників, МП-3 стимулює фагоцитоз, а МП-4 – поліпшує диференціацію гемопоетичних клітин. Отже, при імунодефіцитних станах цей лікарський засіб відновлює активність В- і Т-систем імунітету, стимулюючи продукцію антитіл та іншу функціональну активність клітин імунної відповіді.

Інтерлейкіни (цитокіни) є природними регуляторами імунологічної відповіді. Їх отримують генноінженерними методами. Сьогодні широко використовується ронолейкін (рекомбінантний IL-2) і беталейкін (рекомбінантний IL-1b). Ронолейкін активує і спричиняє індукцію проліферації Т- та В-лімфоцитів, природних кілерів, які містять рецептор CD25. Беталейкін має потужну імуностимулюючу дію, оскільки активує переважну більшість клітин, які беруть участь у формуванні вродженого імунітету, та ініціює розвиток початкових фаз набутої імунної відповіді.

Інтерферони також є цитокінами, які мають широкий спектр біологічної дії – противірусну, імуномодулюючу, антипроліферативну тощо. Вони здатні зв'язуватися з рецепторами мембран і внаслідок цього індукують синтез ферментів, пригнічують проліферацію, стимулюють макрофагальний фагоцитоз, поліпшують презентацію антигенів імунокомпетентним клітинам, підвищують цитотоксичність Т-лімфоцитів. Таким чином, інтерферо-

ни – важливий фактор неспецифічного захисту від вірусів, бактерій, хламідій, грибів, онкогенно трансформованих клітин і одночасно – потужні регулятори взаємодії клітин в імунній відповіді. У клініці широко використовуються природні (інтерферон, лейкоінтерферон, локферон) та рекомбінантні інтерферони (кіпферон, реаферон, віферон, роферон-А, інтрон А, реальдирон, авонекс, бетаферон).

Стимулювати продукцію цього чинника можуть індуктори інтерферону: аміксин, арбідол, циклоферон, неовір, аллокін-альфа, мегоксин, ридостин та ін. Зокрема, аміксин стимулює утворення в організмі α -, β -, та γ -інтерферонів, стовбурових клітин кісткового мозку; здатний підсилювати антитілоутворення, відновлює співвідношення Т-хелперів і Т-супресорів, а також коригує (зменшує) ступінь імуносупресивного ефекту. Арбідол має виражену противірусну активність щодо вірусів грипу А, В та інших збудників гострих респіраторних вірусних інфекцій. Одночасно він здатний стимулювати клітинну і гуморальну ланки імунітету, підсилювати фагоцитоз.

Імуномодулюючий ефект описано у деяких низькомолекулярних і високомолекулярних хімічно чистих сполук – левамизол, галавіт, гепон, алоферон, імуномакс, поліоксидоній та ін. Зокрема, поліоксидоній, крім імуномодулюючого ефекту, має мембранозахисну, антиоксидантну, детоксикаційну дію. Його імуномодулюючий ефект зумовлюється передусім його подібністю до природного IL-2. Тому він здатний активувати макрофаги ретикуло-ендотеліальної системи, підсилювати антитілоутворення як до Т-залежних, так і до Т-незалежних антигенів.

Як природні імуномодулятори застосовують вітаміни А, В, С та ад'юванти. Ад'юванти – речовини, які найефективніше діють при одночасному введенні з антигеном. Ад'ювант Фрейнда, поліаденілуридилова кислота, мураміддипептид стимулюють Т-клітини; ЛПС стимулює В-клітини; інтерферон активує природні кілери; БЦЖ, мінеральне масло, ЛПС активують макрофаги; мінеральне масло, гідроксид алюмінію, фосфат алюмінію, латекс, бентоніт створюють депо антигену.

Сучасні досягнення клінічної імунології дозволяють сподіватися, що в недалекому майбутньому первинні та вторинні імунодефіцити, вірусні й паразитарні інфекції, онкологічні та аутоімунні захворювання будуть у більшості випадків успішно лікуватись.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ:

1. Що таке клінічна мікробіологія? Її основні завдання.
2. Охарактеризуйте умовно-патогенні мікроорганізми та особливості опортуністичних інфекцій, які вони викликають.
3. Представте мікробіологічну характеристику бактеріємії, сепсису, гнійно-запальних процесів, захворювань респіраторної системи, урологічним захворювань, гінекологічних та кишкових інфекцій, які викликаються умовно-патогенними бактеріями.
4. Що таке дисбактеріоз, які причини його виникнення та особливості лабораторної діагностики?
5. Мікробіологічні критерії етіологічної ролі збудників опортуністичних інфекцій.
6. Охарактеризуйте особливості внутрішньолікарняних (госпітальних, нозокоміальних, ятрогенних) інфекцій.
7. Які ви знаєте госпітальні штами збудників?
8. Особливості методів лабораторної діагностики опортуністичних інфекцій. Мікробіологічні критерії оцінки їх етіологічної ролі.
9. Як здійснюється епідеміологічний контроль за профілактикою внутрішньолікарняних інфекцій?
10. Що таке імуноткорекція, які її основні завдання? Які препарати використовуються для імуноткорекції?

25 РОЗДІЛ

МІКРООРГАНІЗМИ І ПЛІД

Внутрішньоутробні інфекції – інфекційні захворювання ембріона і /або плода, пов’язані з інфікуванням матері вірусами, бактеріями, грибка-ми, найпростішими та гельмінтами.

Значення і необхідність вивчення внутрішньоутробних інфекцій зумовлені можливими тяжкими наслідками інфікування: загибеллю ембріона або плода, мертвонародженням, невиношуванням вагітності, фетоплацентарною недостатністю, вродженими аномаліями, затримкою внутрішньоутробного розвитку, інфекційними захворюваннями плода і новонароджених.

Перше повідомлення про інфекцію плода, вочевидь, належить арабському лікарю Разесу, який ще у IX сторіччі описав випадок вродженої віспи. Однак ретельні дослідження ролі мікроорганізмів різних таксономічних груп у внутрішньоутробних інфекціях розпочалися у другій половині XIX сторіччя і тривають до сьогодні. Вони найтіснішим чином пов’язані з розвитком мікробіологічної науки, вдосконаленням та появою нових методів досліджень. Сучасний етап веде відлік із 1941 року, коли австралійський офтальмолог *N. M. Gregg* довів зв’язок захворювання на краснуху під час вагітності із вродженими глухотою, катарактою і вадами серця.

25.1.

ЕТІОЛОГІЯ

Етіологічними чинниками внутрішньоутробних інфекцій є представники різних таксономічних груп: ДНК- та РНК-вмісні віруси; бактерії, включаючи

спірохети, мікоплазми та хламідії; дріжджоподібні гриби; найпростіші, а іноді й гельмінти.

У 70-х роках минулого сторіччя для позначення групи інфекційних захворювань плода і новонароджених почали використовувати термін TORCH-інфекції. У розшифровці цієї аббревіатури міститься підтверджена на той час інформація щодо мікроорганізмів, які беруть участь у цій патології: Т – токсоплазма; О (*other*) – інші, з них до абсолютних належать збудники сифілісу, туберкульозу, хламідіозу, гонореї, ентеровіруси, уреаплазми та мікоплазми, β -стрептококи; до імовірних – збудники кору, епідемічного паротиту, вітряної віспи; до гіпотетичних – збудники грипу, лімфоцитарного менінгіту, папіломавіруси; R – збудник краснухи; С – цитомегаловірус; Н – збудники герпетичної інфекції, гепатитів А та В, імунodefіциту, парвовірус.

Серед вірусів найчастіше внутрішньоутробні інфекції спричиняють герпесвіруси (віруси простого

герпесу, вітряної віспи та оперізуючого лишая, цитомегаловірус), вірус краснухи, парвовіруси, ентеровіруси, аденовіруси, збудники вірусних гепатитів, вірус імунodefіциту людини (табл. 25.1).

Серед бактерій найчастіше причиною внутрішньоутробних інфекцій стають трепонеми, лістерії, мікобактерії, хламідії, мікоплазми і стрептококи (табл. 25.2). Крім того, у формуванні антенатальної патології беруть участь: *Campylobacter jejuni* та *Campylobacter fetus*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Borrelia burgdorferi*, *Escherichia coli*, *Brucella abortus*, *Klebsiella pneumoniae*.

Інфекційні ураження плода спричиняють також дріжджоподібні грибки кандиди, токсоплазми, трихомонади (табл. 25.3), а в окремих випадках – інші найпростіші: представники роду *Plasmodium*, роду *Babesia* і *Trypanosoma cruzi*.

Таблиця 25.1. Віруси – етіологічні чинники внутрішньоутробних інфекцій

Родина	Підродина/Рід	Віруси
Herpesviridae	Alphaherpesvirinae Simplexvirus Varicellovirus	Віруси простого герпесу I та II типів Вірус вітряної віспи та оперізуючого лишая
	Betaherpesvirinae	Цитомегаловірус
	Gammapherpesvirinae Lymphocryptovirus	Вірус Епштейна – Барр
Hepadnaviridae	Orthohepadnavirus	Вірус гепатиту В
Некласифікований		Вірус гепатиту D
Flaviviridae	Hepacivirus	Вірус гепатиту С
Togaviridae	Rubivirus	Вірус краснухи
Parvoviridae	Erythrovirus	Парвовірус 19
Papillomaviridae	Papillomavirus	Папіломавіруси
Picornaviridae	Enterovirus	Вірус поліомієліту, віруси Коксаки А і В, ЕCHO
Orthomyxoviridae	Influenzavirus	Вірус грипу типів А, В, С
Paramyxoviridae	Morbillivirus Rubulavirus	Вірус кору Вірус епідемічного паротиту
Retroviridae	Lentivirus	Вірус імунodefіциту людини

Таблиця 25.2. Бактерії – етіологічні чинники внутрішньоутробних інфекцій

Родина	Рід	Бактерії
Spirochaetaceae	Treponema	Treponema pallidum
Streptococcaceae	Streptococcus	Стрептококи групи В
Listeriaceae	Listeria	Listeria monocytogenes
Mycobacteriaceae	Mycobacterium	Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium bovis
Chlamydiaceae	Chlamydia	Chlamydia trachomatis
Mycoplasmataceae	Mycoplasma	Mycoplasma hominis
	Ureaplasma	Ureaplasma urealyticum
Neisseriaceae	Neisseria	Neisseria gonorrhoeae

Таблиця 25.3. Інші етіологічні чинники внутрішньоутробних інфекцій

Групи	Рід	Бактерії
Найпростіші	Toxoplasma	Toxoplasma gondii
	Trichomonas	Trichomonas vaginalis
Дріжджоподібні грибки	Candida	Candida albicans

25.2.

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Джерелом інфікування плода є інфікована мати. Загалом частота внутрішньоутробного інфікування складає біля 10 % усіх вагітностей, інфекційна патологія виявляється у 50–60 % госпіталізованих доношених та у 80 % недоношених новонароджених, а у 38 % померлих новонароджених є причиною загибелі.

Тобто, інфекція у матері є фактором ризику інфікування плода. Але треба відрізнити два терміни – внутрішньоутробне інфікування, яким позначають факт проникнення мікроорганізму до плода, і внутрішньоутробна інфекція – інфекційне захворювання, яке виникло анте- (період від утворення зиготи до початку пологів) – або інтранатально (період від початку пологів до народження) і було виявлено до або найближчим часом після народження. Внутрішньоутробне інфікування далеко не завжди призводить до розвитку внутрішньоутробної інфекції.

Існує кілька можливих шляхів проникнення збудників до плода: трансплацентарний (гематогенний), висхідний, низхідний, трансмуральний (трансдецидуальний), а також при виконанні певних медичних маніпуляцій (амніоцентезу, кордоцентезу, фетоскопії тощо).

Трансплацентарний шлях передбачає проникнення збудника від вагітної (обов'язковим є стан вірусемії, бактеріемії, паразитемії) через плаценту у кровоток плода. Найбільш характерним такий шлях передачі є для вірусів, мікоплазм, трепонем, токсоплазм, хламідій, мікобактерій, лістерій.

Висхідний – із родових шляхів. Мікроорганізми з піхви через цервікальний канал проникають у

порожнину матки та, долаючи децидуальну оболонку, – у навколоплідні води, або рідше у кровоносні судини плода. Інфікування відбувається при аспірації або заковтуванні плодом контамінованих навколоплідних вод. Зараження може відбуватися і при проходженні плода крізь родові шляхи, тобто інтранатально. Висхідний шлях передачі пов'язаний з урогенітальними інфекціями у вагітних, розривами плідних оболонок або ж їх пошкодженнями при виконанні деяких медичних маніпуляцій. Висхідним шляхом поширюються умовно-патогенні бактерії, мікоплазми, хламідії, кандиди, віруси простого герпесу.

Низхідний шлях інфікування плода полягає у проникненні збудника крізь маткові труби. При цьому має місце запалення в яєчниках, маткових трубах, органах черевної порожнини, наприклад, гострий апендицит. Низхідний шлях передачі спостерігається при мікоплазмовій, хламідійній, гонорейній, іншій бактеріальній інфекції і не характерний для вірусів.

При трансмуральному (трансдецидуальному) шляху передачі вогнище інфекції знаходиться під ендометрієм. Крізь міометрій та децидуальну оболонку збудник проникає до плода. Трансмуральний шлях, як правило, пов'язаний із гнійно-запальними інфекціями статевої системи у вагітних.

25.3.

ПАТОГЕНЕЗ

Інфекційні захворювання вагітних і плода – це найскладніший варіант інфекційного процесу у людини. Протягом певного часу у нерозривному зв'язку перебувають два організми, які зазнають суттєвих фізіологічних змін.

Вагітність значною мірою змінює реакцію організму на зараження мікроорганізмами, що проявляється підвищенням чутливості до інфекції. Це пов'язано зі зміною стану імунної системи при вагітності, гормонального статусу та складу клітинних мембран. При вагітності у жінки має місце блокування ранніх етапів розвитку Т- і В-лімфоцитів із поступовим зниженням функціональної активності материнських лімфоцитів, зменшенням кількості NK. Такий стан імунної системи необхідний для нормального перебігу вагітності і характеризується як фізіологічна імуносупресія. Однак, з іншого боку, це створює сприятливі умови для розвитку гострої та активації латентної інфекції. Протягом вагітності спостерігається також коливання рівня гормонів естрогенів у крові: від високих концентрацій на початку до низьких наприкінці.

В організмі естрогени впливають на обмін вуглеводів, білків, пуринових сполук, діючи як активатори дезоксирибонуклеази, ферментних систем циклу Кребса. При вагітності естрогени виконують функції, пов'язані з процесом васкуляризації та підтримання високого рівня кровотоку у матково-плацентарній області, забезпечуючи потрібний рівень живлення та газообміну плода; стимулюють

синтез прогестерону у плаценті тощо. Із зміною рівня естрогенів змінюється чутливість до внутрішньоклітинних інфекцій.

При вагітності також створюються сприятливі умови для успішної взаємодії вірусів і клітин, що пов'язано із змінами на рівні клітинних мембран. Структурні та функціональні властивості мембран залежать від природи фосфоліпідів, жирних кислот, що складають основу ліпідного матриксу мембран. Основними компонентами фосфоліпідів є поліненасичені жирні кислоти, що відносяться до категорії есенціальних. При вагітності відбувається фізіологічний перерозподіл поліненасичених жирних кислот від жінки до плода. Це призводить до підвищення чутливості клітин та сприяє репродукції вірусів.

При гематогенному шляху інфікування плаценти є останнім бар'єром, що відділяє мікроорганізм від плода. При вагітності плацента забезпечує живлення та газообмін плода, виведення продуктів метаболізму, синтез гормонів та інших речовин, які взаємопов'язаним чином впливають на ендокринну та імунну систему матері, забезпечуючи фізіологічний перебіг вагітності та розвиток плода. Будова і функції плаценти змінюються в процесі вагітності: у першій половині, паралельно з розвитком і ростом плода, переважають диференціація й ріст, у другій половині – збільшення маси плаценти і плода відбувається рівномірно, досягаючи до 36 тижня морфологічної зрілості.

Подолання плацентарного бар'єру, залежно від біологічних властивостей збудника, відбувається кількома шляхами: розмноженням та руйнуванням клітин трофобласту; у складі імунних комплексів з IgG; для дрібних патогенів – крізь так звані трофобластні канали.

За відсутності трансплацентарної передачі інфекція вагітної також здатна негативно впливати на плід опосередковано через циркуляторні та біохімічні порушення в організмі жінки. У важких випадках це може супроводжуватись абортми, мертвонародженням, передчасними пологам, гіпоксією плода, гіпотрофією тощо.

На рівні материнського організму ризик внутрішньоутробного зараження плода в першу чергу визначається формою інфекційного процесу у вагітної. В основному вертикальна передача спостерігається при первинному інфікуванні вагітної. Наприклад, частота розвитку клінічних проявів внутрішньоутробної інфекції у плода при первинній інфекції матері вірусами простого герпесу, цитомегалії перевищує 50 %. У той же час при активації у вагітної герпетичної інфекції ризик трансплацентарної передачі цих збудників не перевищує 5 %. Крім того, у таких випадках перебіг інфекції практично ніколи не призводить до загибелі плода. Це пов'язано передусім із наявністю на момент активації інфекції в організмі вагітної протимікробних антитіл IgG, які здатні проникати крізь плаценту, обмежуючи можливості збудника до вертикальної передачі.

Підвищений ризик для плода у випадку первинної інфекції матері зумовлений двома патогенетичними факторами: це більш інтенсивна реплікація вірусів в організмі жінки на фоні фізіологічної імуносупресії, пов'язаної з вагітністю, та уповільнене в часі й обмежене за обсягом трансплацентарне перенесення специфічних IgG від матері до дитини. Сприяють підвищенню імовірності внутрішньоутробного зараження плода патологічні стани матері, пов'язані з недостатністю імунітету (гіпо-, аглобулінемія, аутоімунні захворювання тощо).

Найважливішим параметром патогенезу антенатальних вірусних інфекцій є час інфікування матері протягом вагітності. Зараження у перші два тижні гестації, в доімплантаційний та імплантаційний періоди супроводжуються розвитком бластопатій, які, залежно від вірулентності мікроорганізму, закінчуються загибеллю плода, самовільним викиднем або регенерацією бластоцисти.

Ураження протягом перших трьох місяців вагітності в період органопоезу об'єднані під назвою

“ембріопатії” і залежно від біологічних властивостей збудника у тяжких випадках завершуються загибеллю ембріона та абортм, при середній важкості перебігу – вадами розвитку; легкі форми клінічно, як правило, у подальшому не проявляються.

Інфікування на пізніших етапах вагітності, під час формування та дозрівання органів, призводить до розвитку ранніх (до 28 тижня) та пізніх фетопатій. У цей період у плода, залежно від властивостей збудника, спостерігаються реакції, подібні до постнатального перебігу. Важкі фетопатії завершуються смертю плода, мертвонародженням, легкі форми – передчасними пологам, недоношеністю, ураженням органів плода з запальною реакцією, субклінічною інфекцією та подальшою хворобою новонароджених.

Важкий, із фатальними наслідками (загибель та викидні) перебіг інфекції в ембріона у перші дні – місяці є, з біологічної точки зору, філогенетично обумовленою реакцією, запрограмованою на заподіяння щонайменшої шкоди організму вагітної та збереження її подальшого репродуктивного потенціалу, а також направленою на зменшення у популяції частини нежиттєздатного, неповноцінного потомства.

Імовірність інфікування плода визначається також біологічними властивостями збудників та періодом гестації, на якому виникло захворювання у жінки. Так, ризик зараження плода краснухою в першому триместрі вагітності складає 34–54 %, а в останньому не перевищує 12 %.

У той самий час, при захворюванні у I триместрі вагітності гепатитом В інфікується 10 % ембріонів, у III триместрі – 70 % плодів. Така ж тенденція спостерігається при ВІЛ-інфекції: із збільшенням терміну вагітності ризик зараження плода зростає, досягаючи у III триместрі 60 %. Одне з переконливих пояснень зростання ризику зараження на пізніх стадіях вагітності базується на збільшенні проникності плаценти у II–III триместрах.

Після проникнення в організм плода подальший розвиток подій визначається властивостями збудника та сприятливістю чутливих клітин. Серед можливих реакцій клітин описані загибель, гіперплазія з некрозом клітин, гіперплазії як наслідок трансформуючого ефекту онкогенних вірусів, пошкодження лізосом, мембран, хромосом, пригнічення поділу клітин.

Усі вищезазначені патогенетичні особливості внутрішньоутробної вірусної інфекції у кінцевому наслідку визначають клінічний характер перебігу відповідних захворювань плода і новонароджених.

До прямих методів прижиттєвої діагностики інфекції плода належать виявлення збудника при дослідженні навколоплідних вод (амніоцентез), пуповинної крові (кордоцентез), біопсії хоріона і визначення

специфічних IgM. Вірогідний діагноз ґрунтується на виявленні інфекційного захворювання у вагітної.

Мікробіологічна діагностика вроджених інфекцій у новонароджених аналогічна такій у дорослих.

25.5.1. ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ

Найпоширеніша вроджена інфекція. При первинній інфекції вагітних частота зараження плода складає біля 40 %. При цьому у 15–20 % інфікованих формується маніфестна вроджена ЦМВІ з важким перебігом і високим рівнем летальності. Однак більше половини вагітних є серопозитивними з певним рівнем антицитомегаловірусних Т8-лімфоцитів, і тому ризик інфікування плода при вторинній інфекції (реактивації латентної, персистуючої) не перевищує 2 %. В такому разі частіше має місце безсимптомна цитомегаловірусна інфекція. Загалом вроджена ЦМВІ виявляється у 0,5–2,5 % новонароджених.

Інфікування плода частіше відбувається гематогенним (трансплацентарним) шляхом. При цьому також уражується плодова частина плаценти, що спричиняє плацентарну недостатність, а в подальшому призводить до гіпоксії та гіпотрофії плода. Долаючи плацентарний бар'єр, із міжворсинкового простору вірус проникає у кровообіг плода і розноситься до різних органів, а також до навколоплідних оболонок, інфікуючи навколоплідну рідину. Зараження плода цитомегаловірусом можливе і висхідним шляхом: крізь родові шляхи при пошкодженні навколоплідних оболонок та під час пологів при проходженні по родових шляхах. Можливий також низхідний шлях інфікування із черевної порожнини вагітної, крізь маткові труби, а також постнатально через материнське молоко.

Результат інфікування плода при цитомегаловірусній інфекції, як і при інших вірусних внутрішньоутробних інфекціях, залежить від стадії вагітності,

на якій відбувається зараження. У першому триместрі вагітності відбувається загибель ембріона та самовільні викидні; у другому – самовільні викидні та аномалії розвитку плода; у третьому – загибель плода, аномалії розвитку, передчасні пологи.

Клінічно вроджена цитомегаловірусна інфекція проявляється затримкою внутрішньоутробного розвитку, тромбоцитопенічною пурпурою, гепатоспленомегалією. Найтяжчим проявом є ураження центральної нервової системи у вигляді мікроцефалії, атрофії головного мозку, хоріоретиніту та нейросенсорної глухості. В цілому у абсолютної більшості дітей з вродженою цитомегалією у подальшому формуються стійкі неврологічні розлади та порушення психомоторного розвитку. Навіть при безсимптомній формі вродженої цитомегаловірусної інфекції у дитини можливі певні відставання у рості та психомоторному розвитку, а у 15–20 % з часом розвивається одно- або двостороння нейросенсорна глухість.

Для профілактики вродженої цитомегаловірусної інфекції при первинному захворюванні та реактивації латентної інфекції у вагітних застосовують специфічні противірусні препарати цитатект, ганцикловір, людський імуноглобулін.

При важкому перебігу первинної цитомегаловірусної інфекції у першому триместрі доцільне штучне переривання вагітності.

25.5.2. ГЕРПЕС

Зараження плода відбувається трансплацентарно або висхідним шляхом. Імовірність інфікування плода при первинному герпесі вагітних складає

50 %. Імуносупресія при вагітності сприяє активації латентної герпетичної інфекції. Однак наявність у жінки специфічних антитіл знижує імовірність інфікування плода при рецидивах герпесу у вагітних до 5 %. Наслідки зараження плода залежать від терміну вагітності, форми інфекції у матері, типу вірусу, шляхів інфікування. У 80–90 % випадків інфікування відбувається при проходженні крізь родові шляхи.

При внутрішньоутробному інфікуванні можуть мати місце загибель плода, викидні, затримка розвитку плода, передчасні пологи, вроджений герпес. При висхідному шляху – виникає вроджений герпес. Клінічно вроджений герпес проявляється трьома формами: ураження очей у вигляді хоріоретиніту і кератокон'юнктивіту, висипки на шкірі та у ротовій порожнині; герпетичний енцефаліт з ураженням очей, шкіри та ротової порожнини чи без них; дисемінована інфекція з ураженням внутрішніх органів, включаючи центральну нервову систему, легені, печінку, наднирники. Вірус простого герпесу II типу частіше призводить до дисемінованої форми, ніж вірус простого герпесу I типу. Смертність при нелікованій дисемінованій формі сягає 90 %, решта дітей залишаються інвалідами.

Профілактика та лікування. При первинній герпетичній інфекції статевих органів у вагітної пологи проводять шляхом кесаревого розтину, в останні шість тижнів вагітності призначають специфічний противірусний препарат ацикловір.

25.5.3. ВІРУС ВІТРЯНОЇ ВІСПИ – ОПЕРІЗУЮЧОГО ЛИШАЮ

Загроза вітряної віспи під час вагітності поширюється на жінок із відсутністю специфічних антитіл до вірусу. Загалом кількість таких вагітних складає 5–10 %. Найважчим ускладненням вітряної віспи у вагітних є пневмонія, летальність при якій сягає 50 %.

Вірус до плода передається трансплацентарно. Імовірність ураження плода при вітряній віспі під час вагітності – 8 %. При цьому можливі викидні, передчасні пологи, синдром вродженої вітряної віспи та відповідна інфекція у новонароджених.

Так званий “синдром вродженої вітряної віспи” виникає у 5 % при інфікуванні плода у першій половині вагітності. Він проявляється рубцями та іншими дефектами шкіри, атрофією кінцівок, мікроцефалією, атрофією кори головного мозку, вродженими вадами ока, епілептичними судомою та неврологічними дефектами у вигляді нетримання сечі і калу, кишкової непрохідності.

25.5.4. ЧЕРВІНКА (КРАСНУХА)

Потенційна небезпека внутрішньоутробного зараження краснухою існує при відсутності специфічних антитіл до цього вірусу у вагітних. Незважаючи на поширеність імунопрофілактики краснухи, понад 20 % жінок репродуктивного віку є серонегативними. Інфікування плода відбувається у разі гострої інфекції у вагітної. Реінфекція, а також введення живої вакцини проти краснухи під час вагітності у деяких випадках також призводять до внутрішньоутробного зараження.

При первинній червінці у вагітної зараження плода відбувається трансплацентарним шляхом. Результатом внутрішньоутробного інфікування можуть бути спонтанні викидні, мертвонародження, ураження плаценти, ембріопатії, в легких формах – субклінічна інфекція. Ризик інфікування плода найвищий у перші 12 тижнів вагітності – 70–90 %. Із збільшенням терміну вагітності зменшується як імовірність зараження плода, так і вираженість патологічних проявів. У плода вірус проникає у різні органи, де розмножується і тривалий час персистує.

Для вродженої червінки у понад 50 % випадків характерні виражені вади розвитку – так звана тріада Грега: вади серця, очей, глухота. Крім того, мають місце дистрофія, мікроцефалія, затримки розумового розвитку, ураження кісток, важкі з високим рівнем летальності гепатоспленомегалії, енцефаліти, пневмонії. Вже у підлітковому віці вроджена краснуха може проявитися порушенням слуху, зору, цукровим діабетом, дефіцитом гормону росту, патологією щитоподібної залози.

Специфічна профілактика полягає у використанні атенуйованої вакцини, ефективність якої складає 90–95 %.

Специфічна противірусна терапія відсутня.

25.5.5. ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ

Фізіологічна імуносупресія при вагітності ускладнює перебіг ВІЛ-інфекції у жінки. Імовірність інфікування плода при цьому становить 30–60 %. Зараження плода відбувається трансплацентарно на всіх стадіях вагітності шляхом проникнення вільних віріонів крізь плаценту, а також при розмноженні та накопиченні вірусу у плаценті з подальшим переходом до плода. Можливе також інфікування під час пологів при контакті з виділеннями слизових оболонок родових шляхів та інфікованою кров'ю. Вірус передається і через материнське молоко.

У 80 % дітей, інфікованих внутрішньоутробно, у перші роки життя розвивається СНІД. При народженні у них виявляються гіпотрофія, неврологічні розлади.

У чверті має місце швидкопрогресуюча форма захворювання з лімфаденопатією, гепатоспленомегалією, енцефалопатією, приєднанням опортуністичних інфекцій. Причиною смерті стають, як правило, генералізована цитомегаловірусна інфекція або бактеріальний сепсис.

У інших – повільнопрогресуючий перебіг з подальшим формуванням пневмоцистної пневмонії або саркоми Капоші.

І лише у 5 % внутрішньоутробноінфікованих дітей захворювання клінічно не проявляється.

Знизити ризик перинатального зараження до 5–10 % при інфекції у вагітної дозволяє своєчасно розпочата специфічна противірусна терапія жінки, а також запобіжні процедури при пологах та відмова від годування материнським молоком.

25.5.6. ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ

При гострому гепатиті В у вагітної ймовірність зараження плода зростає від 10 % у перші два триместри вагітності до 70 % у третьому. У HBsAg-позитивних вагітних носіїв плід інфікується у 20–40 % випадків, у HBeAg-позитивних – у 70–90 %.

Найчастіше зараження відбувається інтранатально під час пологів при контакті з інфікованими виділеннями, кров'ю, заковтуванням інфікованої рідини. У 2–5 % випадків вірус передається трансплацентарно або через інфіковане молоко. У 90 % новонароджених, заражених від матері, розвивається хронічний гепатит В.

Основним способом попередження цього захворювання є своєчасна імунізація.

Ризик внутрішньоутробного зараження гепатитом С складає приблизно 6 %. Передача вірусу можлива трансплацентарно протягом усієї вагітності, під час пологів та, імовірно, при грудному вигодовуванні. В результаті всі ці новонароджені стають HCV-RНК-позитивними.

Вертикальна передача вірусу гепатиту D у 90 % призводить до формування хронічної інфекції у новонароджених.

Вірус гепатиту А не проникає крізь плаценту і не проявляє тератогенної властивості. Інфікування безпосередньо після народження можливе при контакті з хворою матір'ю, що іноді призводить до неонатального гепатиту.

25.5.7. ЕНТЕРОВІРУСИ

Здатність до вертикальної передачі мають ентеровіруси різних таксономічних груп – поліовіруси, Коксакі А та В, ЕСНО. Зараження плода відбувається трансплацентарно. Імовірність інфікування зростає із збільшенням терміну вагітності. Частота інфікування ентеровірусами складає від 5 % у новонароджених із вродженою патологією до 12 % при мертвонародженнях. Крізь плаценту здатні проникати і атенуйовані віруси поліомієліту. Загалом характер перебігу внутрішньоутробної ентеровірусної інфекції залежить від біологічних властивостей збудника і терміну вагітності, на якому відбувається проникнення вірусу.

Результатом ентеровірусної інфекції є спонтанні переривання вагітності, загибель плода, мертвонародження, гіпотрофія плода, порушення з боку дихальної системи, вади розвитку. У новонароджених, які внутрішньоутробно перенесли неpolіомієлітну ентеровірусну інфекцію, її прояви варіюють від легкої лихоманки до важких менінгоенцефалітів, міокардитів, сепсисоподібного захворювання, летальність при якому сягає 100 %. При перинатальній Коксакі-вірусній інфекції у подальшому висока ймовірність формування ювенільного цукрового діабету.

25.5.8. ПАРВОВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ

60–70 % дорослих людей в результаті перенесеного у дитинстві захворювання мають імунітет до парвовірусу В-19. Однак при інфекції у серонегативних вагітних у гострій фазі в третині випадків відбувається трансплацентарна передача вірусу. У 10–20 % це призводить до загибелі плода, викиднів. Збудник розмножується в еритробластих та призводить до їх лізису, а тому найбільший ризик негативних наслідків від зараження спостерігається у другому триместрі вагітності, коли має місце різке фізіологічне зростання кількості червоних кров'яних тілець у плода.

Важка анемія, що виникає при внутрішньоутробному інфікуванні, призводить до водянки, серцево-судинної недостатності та загибелі плода.

Специфічна профілактика відсутня. Певний позитивний ефект має введення нормального імуноглобуліну захворілим на парвовірусну інфекцію вагітним.

Вагінальна мікрофлора у нормі складається з грам-позитивних та грамнегативних аеробів, факультативних та облигатних анаеробних мікроорганізмів.

90–95 % з них – це кислотопродукуючі лактобактерії. Інші анаероби представлені біфідобактеріями, пептострептококами, превотелами та бактероїдами. Серед аеробних бактерій найчастіше – це дифтероїди, стафілококи та стрептококи.

Захисні функції нормальної мікрофлори по відношенню до сторонніх мікроорганізмів реалізуються за рахунок блокування рецепторів адгезії на слизових оболонках; конкуренції за поживний субстрат; продукції кислот та перекисів, бактериоцинів та інших антимікробних сполук, стимуляторів імуногенезу, активаторів фагоцитарної та ферментативної активності; нейтралізації ксенобіотиків.

Порушення складу нормальної мікрофлори під час вагітності може призводити до переривання вагітності, передчасних пологів, внутрішньоутробного інфікування плода, післяпологових ускладнень у матері.

Найчастіше порушення, з яким доводиться зустрічатися в акушерській практиці, – бактеріальний вагіноз. Він являє собою дисбактеріоз із заміною домінуючих лактобактерій на змішану мікрофлору: гарднерели, мобілункус, бактероїди, пептострептококи, мікоплазми. Частота бактеріальних вагінозів у вагітних складає 15–37 %. Ця патологія здатна призводити до невиношування вагітності, передчасних пологів, хоріоамніоніту, післяпологового ендометриту у жінок. При цьому мають місце гіпотрофія та гіпоксія плода.

Етіотропна терапія бактеріальних вагінозів проводиться із використанням антибактеріальних та пробіотичних препаратів.

Друге місце серед бактеріальних інфекцій вагітних, що мають значення у перинатальній патології, посідають стрептококи. Найбільш актуальні – *Streptococcus pyogenes* та *Streptococcus agalactiae*.

Бета-гемолітичні стрептококи групи А, як правило, інфікують плід інтранатально, під час пологів. Найважчим результатом такого зараження є сепсис новонароджених.

Стрептококи групи В здатні як до вертикальної передачі, так і до інфікування плода під час пологів. У першому випадку у 80 % новонародже-

них розвивається сепсис, з летальністю до 20 %. У другому випадку у 20 % новонароджених головним чином має місце менінгіт з летальністю 25 %.

Етіотропна терапія проводиться з використанням антибіотиків.

Гонорея – суттєвий фактор ризику під час вагітності. При гострій гонорей спостерігаються спонтанні аборти, передчасні пологи. Зараження плода відбувається внутрішньоутробно або під час пологів. Перинатальне інфікування закінчується хоріоамніонітом та гонококовим сепсисом у новонародженого. Інтранатальне – здатне призводити до гонококового кон'юнктивіту, отиту та вульвовагініту новонароджених.

Препаратами вибору при лікуванні вродженої гонорей є антибіотики, до яких збудник чутливий.

Мікоплазмозна інфекція, а саме *Mycoplasma hominis* та *Ureaplasma urealyticum*, виявляється однаково часто у 15–40 % як у вагітних, так і у невагітних. Абсолютна більшість новонароджених набуває мікоплазмозу інфекцію під час проходження пологовим каналом. Ці збудники в асоціації з іншими умовно-патогенними та патогенними мікроорганізмами у новонароджених є причиною кон'юнктивітів, уроджених пневмоній, респіраторного дистрес-синдрому, хронічних захворювань легенів, менінгіту, неонатального сепсису. 30–50 % новонароджених дівчаток стають носіями генітальних мікоплазм.

Вважається, що іноді можливий і трансплацентарний шлях ураження плода, який призводить до викиднів, передчасних пологів, мертвонароджень, хоріоамніонітів, гіпотрофії плода.

Лікування проводиться антибіотиками – інгібіторами синтезу протеїнів. Специфічна профілактика відсутня.

Збудник уrogenітального хламідіозу – *Chlamydia trachomatis* – проявляє тропність до циліндричного епітелію уретри та шийки матки, спричиняючи уретрит та цервіцит. Хламідійна інфекція зустрічається у 5 % вагітних. У цих випадках 60–70 % новонароджених інфікується інтранатально, при проходженні по пологових шляхах або аспірації заражених виділень. У половини новонароджених при контамінації хламідіями виникає кон'юнктивіт,

а у 10–20 % – специфічна пневмонія, іноді назофарингіт, отит і вульвовагініт.

При хламідійній інфекції вагітних у 10–15 % випадків реєструються спонтанні аборти, передчасні пологи, гіпотрофія плода.

Для лікування вагітних використовують антибіотики, які не спричиняють ембріо- та фетотоксичну дію. Специфічна профілактика відсутня.

Найвища імовірність зараження плода спостерігається при первинному та вторинному сифілісі у вагітних. *Treponema pallidum* проникає до плода трансплацентарно за рахунок ушкодження плаценти токсинами блідої трепонеми. До четвертого місяця вагітності плід не інфікується через незрілість. На першому році захворювання жінки ризик захворювання плода складає 80–90 %. Після другого року імовірність інфікування знижується, а після четвертого року сягає 10 %.

За відсутності лікування вагітної 25–35 % плодів гине внутрішньоутробно, 25–30 % – після народження, у 40 % розвивається клінічно виражений сифіліс.

Перші ознаки вродженого сифілісу з'являються після другого тижня життя новонародженого. Він проявляється сипом, подібним до вторинного сифілісу, оститом кісток носа із сидловидною деформацією, періоститом та остеохондритом довгих трубчастих кісток (шаблеподібні гомілки), гепатоспленомегалією, характерні виїмки на верхніх різцях (зуби Хатчинсона), моляри у вигляді яго-

ди шовковиці, нейросенсорна глухість, ураження ЦНС, менінгіт із розвитком гідроцефалії.

Основними напрямками запобігання вродженого сифілісу є своєчасне виявлення захворювання у вагітної та якісне, специфічне лікування.

Постнатальна профілактика вродженого сифілісу полягає у проведенні профілактичного лікування новонароджених ще до появи перших ознак захворювання. Небезпеку для оточуючих становлять неліковані діти із проявами захворювання – сип, ерозії, виразки на шкірі та слизових.

Лікування новонароджених здійснюється з використанням антибіотиків.

Вагітність підвищує чутливість до лістеріозу у десять разів. При бактеріемії у вагітної *Listeria monocytogenes* здатна долати плацентарний бар'єр та інфікувати плід. При колонізації піхви можливі також висхідний та інтранатальний шляхи зараження. Вплив на плід проявляється мертвородженнями, недоношеністю. Перебіг вродженого лістеріозного захворювання вкрай несприятливий. При ранніх проявах інфекції у перші години після народження 30–50 % дітей гине від сепсису. Для пізньої інфекції, протягом 1–4 тижнів, характерний менінгіт з летальністю до 10 %.

Профілактика вродженого лістеріозу полягає у ранньому виявленні та специфічній терапії під час вагітності. Для лікування новонароджених використовують антибіотики. Специфічна профілактика відсутня.

25.7.

ГРИБКОВІ ІНФЕКЦІЇ

Біля 75 % жінок протягом життя мали принаймні один випадок кандидозного вагініту. Серед усіх грибків роду *Candida* найбільш актуальними при вагітності є *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*.

У невеликій кількості *C. albicans* виявляється у 30 % вагітних без будь-яких патологічних проявів. Фізіологічна імуносупресія при вагітності та зростання рівня глікогену у вагіні сприяють збільшенню кількості кандид. Провідним фактором розвитку кандидозного вагініту є дефіцит кислотопродукуючих лактобактерій, що трапляється при проведенні антибіотикотерапії.

Кандиди здатні прикріплюватися до вагінальних епітеліоцитів і продукувати гліотоксин, який впливає на життєздатність лейкоцитів, знижуючи можливості хемотаксису, поглинання та переварювання бактерій.

Переважає більшість новонароджених інфікується інтранатально, під час пологів. Іноді відбувається внутрішньоутробне зараження плода. Захворювання проявляється у 90 % новонароджених. Спостерігається кандидоз слизових оболонок рота, дерматит шкіри в аногенітальній області.

Лікування проводиться специфічними протигрибковими та пробіотичними препаратами. Профілактика новонароджених полягає у своєчасній санації вагітних.

До 5 % вагітних інфіковані *Trichomonas vaginalis*. У половини з них це відбувається безсимптомно, у вигляді трихомонадоносійства, в інших випадках має місце вульвовагініт.

І хоча іноді трихомонади виявляються у порожнині матки, у маткових трубах, висхідний шлях інфікування плода не зафіксований. Вважають, що з трихомоніазом у вагітних можуть бути пов'язані передчасні пологи та передчасний розрив навколоплідного міхура.

Зараження новонароджених відбувається контактно, під час пологів. Трихомонади здатні проникати у гайморові пазухи, глоткові мигдалики, пряму кишку, легені новонароджених, їх виявляють на кон'юнктиві та у зовнішньому слуховому проході.

Лікування здійснюється специфічними препаратами.

Інфікованість жінок *Toxoplasma gondii* сягає 50–60 %. Серед серонегативних жінок під час вагітності заражається біля одного відсотка. У 40–50 % випадків токсоплазма долає плацентарний бар'єр та інфікує плід. Це призводить до переривання вагітності, мертвонароджень або вродженого ток-

соплазмозу. Дуже рідко можливе зараження контактно, під час пологів. Ризик інфікування плода при первинному зараженні вагітної зменшується від 75 % у першому триместрі вагітності до 25 % у третьому.

У 80–90 % новонароджених вроджений токсоплазмоз має безсимптомний або легкий перебіг. Однак у інших захворювання, враховуючи здатність токсоплазм уражувати різні органи, набуває важкого характеру. Спостерігається значна інтоксикація, висип, збільшення печінки та селезінки, енцефаліт, менінгоенцефаліт. Клінічно виявляється хоріоретиніт, гідро- або мікроцефалія, ураження головного мозку. Можливі міокардит та інтерстиціальна пневмонія. У віддаленій перспективі – затримки психічного розвитку, дефекти слуху та зору, епілептичні атаки.

Своєчасне виявлення та лікування захворювання у вагітної знижує імовірність розвитку вродженого токсоплазмозу на 60 %.

Новонароджені з токсоплазмозом потребують серйозного лікування специфічними препаратами. Специфічна профілактика відсутня.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ:

1. Що таке внутрішньоутробні інфекції?
2. Яка етіологія внутрішньоутробних інфекцій?
3. Перечисліть джерела та шляхи передачі внутрішньоутробних інфекцій.
4. Як впливає вагітність на патогенез інфекцій?
5. Охарактеризуйте вплив часу інфікування вагітної жінки на перебіг захворювання.
6. Охарактеризуйте принципи мікробіологічної діагностики внутрішньоутробних інфекцій
7. Перечисліть основні вірусні інфекції, що загрожують плоду.
8. Перечисліть основні бактеріальні інфекції, що загрожують плоду.
9. Перечисліть основні грибові інфекції, що загрожують плоду.
10. Перечисліть основні протозойні інфекції, що загрожують плоду.

26 РОЗДІЛ

ЕКОЛОГІЯ МІКРООРГАНІЗМІВ

26.1.

РОЛЬ МІКРООРГАНІЗМІВ В ІСНУВАННІ БІОСФЕРИ, КРУГООБІГУ РЕЧОВИН У ПРИРОДІ

Біосфера земної кулі сформувалась біля 3 мільярдів років тому. Тоді єдиними “жителями” Землі були прокаріотичні організми – бактерії, які відіграли велику роль у її створенні. Нині сумарна маса мікроорганізмів планети складає понад $7,4 \cdot 10^{10}$ т, найпростіших і водоростей – $1,5 \cdot 10^9$ т, усіх рослин – $5,5 \cdot 10^{10}$ т, тварин – лише $5,5 \cdot 10^8$ т. При цьому ферментативна активність біомаси бактерій у багато разів перевищує цей процес у рослин і тварин. Таке широке розповсюдження мікроорганізмів, їх велика участь у глибокому розщепленні різноманітних органічних сполук зумовлює їх колосальну роль у біогеохімічних циклах – кругообігу речовин і енергії в природі, які виникли на ранніх етапах геологічної історії планети і тривають зараз (див. розділ 31).

Хімічний стан елементів земної поверхні переважно залежить від хімічної активності існуючих організмів. До появи перших форм життя на Землі атмосферні гази були у відновленому стані: азот

перебував у вигляді аміаку, кисень – у формі води, а вуглець – метану. Зараз кисень і азот існують як молекулярні гази, а вуглець – як діоксид вуглецю. Достатньо стабільні концентрації цих та інших елементів відображають чітку існуючу рівновагу між швидкостями їх утворення та використанням у геологічних та біологічних процесах – кругообігу даних речовин у природі. Домінуюча роль мікроорганізмів у цих перетвореннях незаперечна. Вони самі синтезують численні органічні молекули і в той же час здатні утилізувати будь-які органічні речовини, а часто і неорганічні молекули докiлля.

Метаболічна активність бактерій надзвичайно велика, саме тому вони відіграють вирішальну роль у різноманітних хімічних перетвореннях. Незважаючи на свої дрібні розміри, бактерії та мікроскопічні гриби мають суттєво більше співвідношення об’єму та поверхні порівняно з рослинами і тваринами, надзвичайно високу швидкість дихання та розмноження. Саме цим пояснюється швидкий

обмін між субстратами, продуктами метаболізму мікробів та оточуючим середовищем.

Мікроорганізми відіграють велику роль у створенні “парникового ефекту”, який суттєво змінює клімат планети. Доведено, що синтез метану та оксиду азоту визначають тільки бактерії, а діоксид вуглецю з’являється в атмосфері переважно внаслідок утилізації органічних субстратів бактеріями та мікроскопічними грибами.

Із трупами тварин і рослин у ґрунт і воду постійно надходить велика кількість органічних сполук, переважно білкової і вуглеводної природи. Із виділеннями людей і тварин у довкілля потрапляють сечовина, сечова кислота, продукти розпаду білків. Ці азотовмісні сполуки безперервно розкладаються бактеріями і повністю мінералізуються до амонійних і азотнокислих солей. Мікроорганізми – чудові санітари Землі. Вони очищають нашу планету від нечистот, розкладають їх до мінеральних солей, і природа знову одержує можливість творити дивовижний органічний світ. Деякі мікроби здатні засвоювати з повітря елементарний азот і відкладати його у вигляді складних азотистих сполук, що збагачує ними ґрунт і підвищує врожайність полів. Усі ці процеси розкладання і синтезу азотистих речовин лежать в основі грандіозного кругообігу азоту в природі.

Різноманітні циклічні перетворення субстанцій, з яких складаються живі організми і які містяться у біосфері, формують кругообіг речовин у природі. Важливе значення у ньому належить кругообігу азоту, вуглецю, сірки, фосфору.

Запаси азоту у біосфері практично невичерпні. Він входить до складу всіх живих істот, а тільки в одному гектарі ґрунту міститься до 8 тонн азоту, що зв’язаний з мікроорганізмами, які в ньому існують. За підрахунками, кількість азоту, яка бере участь у кругообороті, становить 10^8 – 10^9 т на рік, а азоту, який міститься у повітрі та ґрунті, може вистачити для забезпечення врожаю протягом сотень тисяч років. Однак слід звернути увагу, що сільськогосподарські рослини дають низькі врожаї саме через дефіцит азоту у ґрунті. Це пов’язано з тим, що рослини самі по собі не можуть засвоювати атмосферний азот і той, що надходить у довкілля із залишками рослин та білковими речовинами від тваринних організмів. Насамперед такі субстрати повинні мінералізуватися, а пізніше окислитися до солей азотистої та азотної кислот. Цей цикл кругообігу азоту в біосфері зумовлюють гниття, утилізація сечовини, нітрифікація та фіксація атмосферного азоту, а також денітрифікація. Нітрифікуючі

та денітрифікуючі мікроорганізми, азотфіксуючі мікроби, інші бактерії, синьозелені водорості беруть у цьому безпосередню участь (рис. 26.1).

Під час гниття (амоніфікації) відбуваються процеси гідролітичного розщеплення протеїнів, нуклеїнових кислот, які потрапляють у ґрунт із рослинними залишками, виділеннями тварин і людини, трупами тварин з утворенням спочатку проміжних (альбумози, поліпептиди, пептони, амінокислоти), а потім і кінцевих продуктів – сірководню, діоксиду вуглецю, водню, води, NH_3 . Саме останній продукт зумовив назву цього процесу – амоніфікація. Продукуються сполуки, які надають неприємний запах органічному субстрату (індол, скатол, меркаптан, метан, леткі жирні кислоти тощо). Ці метаболічні перетворення відбуваються в основному в анаеробних умовах. За умов інтенсивного доступу кисню практично всі проміжні субстрати розщеплених білків повністю окислюються. Такий процес називають тлінням. Ці метаболічні перетворення забезпечують *Bacillus mycoides*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus mesentericus*, *Bacillus megatherium*, *Proteus vilgaris*, *Clostridium sporogenes*, *Clostridium perfringens* та ін.

Гниття відбувається за сприятливих умов, до яких належать оптимальна температура і наявність вологи. У сухих пісчаних ґрунтах з дефіцитом вологи процеси гниття суттєво сповільнюються і відбувається муміфікація трупів (швидка втрата вологи без гниття).

Процес гниття є важливою складовою ланкою природного самоочищення ґрунту і води. Його використовують у спеціальних очисних спорудах – полях зрошення чи асенізації – для очистки стічних вод, фекальних викидів тощо від білкових субстанцій, тим самим сприяючи збагаченню ґрунту азотистими сполуками.

Гниття спостерігають і в організмі людини. Його спричиняють мікроорганізми – представники мікрофлори товстого кишечника, зокрема *Escherichia coli* та інші факультативно анаеробні та анаеробні бактерії. Саме накопичення продуктів гниття, за поглядами І. І. Мечникова, викликає передчасне старіння людини. Відбувається цей процес також у тканинах при інфікуванні людини збудниками газової анаеробної інфекції та неклостридіальної анаеробної інфекції – *Clostridium perfringens*, *Clostridium novyi*, *Clostridium histolyticum*, *Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.* та ін.

Окрім зв’язаного азоту білків, цей елемент надходить у ґрунт з виділеннями тварин, птахів і людини у вигляді кількох десятків мільйонів тонн

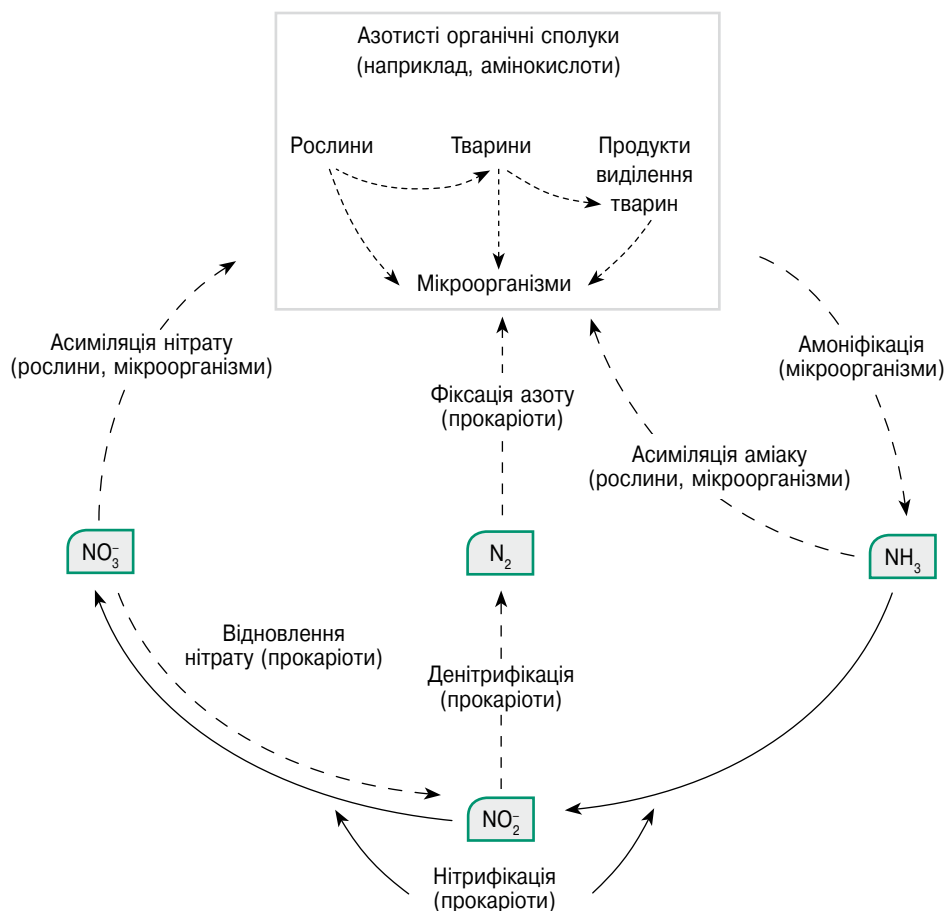


Рис. 26.1. Кругообіг азоту.

Окислення азоту показано суцільними стрілками, відновлення – точковими, а реакції без зміни валентності – пунктирними стрілками (за Р. Стейнієр та співавт., 1979)

сечовини на рік, яка не може безпосередньо засвоюватися рослинами, тому також підлягає перетворенню. Під впливом уробактерій, які утворюють велику кількість уреаз (*Sporosarcina ureae*, *Bacillus pasteurii* та ін.), відбувається дезамінування сечовини із синтезом її вуглецево-аміачної солі, яка легко засвоюється рослинами, а в подальшому може розщеплюватися на аміак, діоксид вуглецю та воду. Ці ж мікроорганізми здатні утилізувати ще й гіпурову кислоту, на яку багата сеча травоядних тварин.

Отже, аміачні солі можуть легко засвоюватися рослинами, проте більш вигідними для них сполуками є солі азотистої та азотної кислоти. Окислення солей аміаку до солей азотистої, а потім азотної кислоти отримало назву нітрифікації. Її детально вивчив С. М. Виноградський у кінці XIX століття.

Ним була описана особлива група мікроорганізмів ґрунту – нітрифікуючі бактерії (*Nitrosomonas*, *Nitrobacter*, *Nitrospira*, *Nitrococcus*), які й забезпечують цей важливий процес. Вони є облігатними аеробами та хемолітотрофами, мають достатньо виражену специфічність та автотрофність, тобто як джерело азоту використовують певні азотисті сполуки, а енергію окислення використовують, відновлюючи діоксид вуглецю до гексоз. Вважається, що ці бактерії сприяють формуванню природних родовищ селітри (країни Південної Америки). Таким чином, нітрати є основними азотистими сполуками, які використовуються рослинами під час їх росту. Цей процес пояснює необхідність внесення гною у ґрунт для удобрення: його органічні залишки перетворюються в нітрити при амоніфікації та нітрифікації. Крім того, існує практика з метою

збільшення нітратів у ґрунті проводити його зрошення розчинами аміаку.

Паралельно з нітрифікацією в ґрунті відбуваються процеси денітрифікації. Сутність їх полягає в тому, що в анаеробних умовах мікроорганізми здатні використовувати нітрати замість кисню як кінцевий акцептор електронів. Тобто, коли у ґрунті вичерпуються запаси кисню внаслідок дихання аеробних бактерій, анаеробні мікроби починають використовувати нітрати, відновлюючи їх до нітритів або газоподібного азоту, випускаючи останній в атмосферу. Такі властивості мають мікроорганізми *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Chromobacter spp.* та ін. Це надзвичайно важливе біологічне явище, яке в кінцевому результаті спричиняє втрату до 50 % необхідного рослинам зв'язаного азоту, викликаючи зниження продуктивності рослинництва.

Однак у ґрунті існують мікроорганізми, що здатні асимілювати атмосферний азот – бульбочкові бактерії. Це мікроби, які належать до роду *Rhizobium* (грамнегативні рухомі палички). Проникаючи всередину кореневого волоска, вони поселяються на коренях бобових, конюшини, люцерни та інших рослин і забезпечують симбіотичну фіксацію азоту, отримуючи від рослин неазотисті органічні сполуки. Їх роль у забезпеченні плодючості земельних угідь надзвичайно велика, оскільки вони можуть привносити у ґрунт протягом року до кількох сотень кілограмів азоту на гектар.

Явище денітрифікації має й позитивні наслідки. Завдяки йому в ґрунті завжди є зв'язаний азот, а розчинні йони нітратів видаляються з нього і в кінцевому результаті з річковою водою переносяться у моря та океани. За відсутності денітрифікації планетарний запас азоту врешті-решт міг зосередитися в океанах, а життя на суші стало б неможливим. Крім того, денітрифікація сприяє очищенню питної води, оскільки високі концентрації нітратів токсичні для людини.

Отже, у природі існує біологічно доцільний цикл циркуляції азоту, який переважно забезпечується мікроорганізмами і який підтримує існування життя на планеті.

Не менш важливим є кругообіг вуглецю – основного структурного елементу білків та інших органічних сполук. У природі існує два динамічно взаємозалежних процеси – розкладання органічних речовин з утворенням діоксиду вуглецю, яке переважно здійснюється мікроорганізмами, та фотосинтез, який забезпечують рослини і фотосинтезуючі мікроби (пурпурні та синьозелені бакте-

рії). При останньому відбувається перехід окисленої форми вуглецю (вуглекислого газу) у відновлену форму органічних сполук. При цьому відновлені форми кисню (переважно вода) окислюються до вільного молекулярного кисню. Тобто кисневий фотосинтез та аеробне дихання пов'язані між собою. Вважається, що за 7–8 років живі організми пропускають через себе весь вуглець, що міститься в атмосфері.

Перетворення органічного вуглецю у діоксид вуглецю, яке супроводжується відновленням молекулярного кисню, відбувається за участі різноманітних функціонально неоднорідних мікроорганізмів. Складові елементи мертвих клітин розкладаються ними, окислюються високоспеціалізованими бактеріями і використовуються як поживні речовини. Численні псевдомонади, актиноміцети, бацили, мікобактерії, мікроскопічні гриби здійснюють повне окислення органічних залишків мертвих клітин. Але навіть ті мікроби, які продукують вуглекислий газ як єдиний кінцевий продукт розкладання органічних речовин у процесі дихання, використовують його для синтезу власних біомолекул. Тому за анаеробних умов органічні речовини розщеплюються за допомогою бродіння, а потім окислюються при наявності неорганічних акцепторів водню, таких як нітрати, сульфати або безпосередньо діоксид вуглецю.

Існують механізми, які дозволяють вилучити надлишкові карбонатні іони, що можуть міститися, наприклад, у морській воді, і осадити їх у вигляді карбонату кальцію. Останній, як відомо, накопичується у вапнякових структурах молюсків, коралів, найпростіших. Таким чином протягом геологічної історії планети утворились вапнякові гірські породи. Цей елемент не може бути використаний як джерело вуглецю, тому фактично це свідчить про виснаження планетарних запасів вуглецю. Однак все ж таки його частина знову потрапляє в атмосферу завдяки вивітрюванню порід, переходу цієї солі у розчинний стан.

Вилученню вуглецю з кругообігу може сприяти й відкладання гумусу, який утворюється при високій вологості, браку кисню, накопиченні кислих продуктів. Такі не до кінця розкладені органічні речовини формують торф. Вважають, що протягом тривалого геологічного періоду при високому тиску він перетворився на кам'яне вугілля. Частина органічного вуглецю була вилучена під час утворення родовищ нафти та метану.

Велике значення у процесах розкладання безазотистих речовин, а отже, і в циркуляції вуглецю,

відіграє бродіння. Це комплекс окисно-відновних реакцій, яким мікроорганізми забезпечують себе необхідною енергією. Кінцевими акцепторами електронів, які відщеплюються від субстрату, є органічні речовини, які легко відновлюються. Енергія, що при цьому звільняється, накопичується у макроергічних фосфатних зв'язках молекул АТФ. Цей процес широко розповсюджений у бактерій, грибів, дріжджів, деяких найпростіших. Залежно від кінцевих продуктів, які утворюються при цьому, виділяють кілька типів бродіння.

При спиртовому бродінні, яке викликають *Sarcina ventriculi*, *Saccharomyces cerevisiae*, молекули глюкози розщеплюються до етанолу та діоксиду вуглецю, хоча існує низка важливих проміжних сполук у вигляді гексозомонофосфату, фруктозодифосфату, фосфопіровиноградної та піровиноградної кислот, оцтового альдегіду тощо.

Молочнокисле бродіння поділяється на два види: гомоферментативне та гетероферментативне. При гомоферментативному бродінні (*Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus caucasicus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Streptococcus lactis*) відбувається розщеплення глюкози до молочної кислоти практично без утворення проміжних продуктів. Гетероферментативний процес (*Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*) супроводжується утворенням, крім молочної кислоти, інших речовин (діоксиду вуглецю, водню, пропіонової та оцтової кислот).

Маслянокисле бродіння (*Clostridium pasteurianum*, *Clostridium butyricum*) супроводжується утворенням із глюкози масляної кислоти, діоксиду вуглецю та води, а також великої кількості проміжних субстанцій.

Існують також бродіння пектинових речовин, оцтовокисле, пропіоновокисле, лимоннокисле, щавлевокисле та ін.

Важливим є бродіння клітковини (целюлози), оскільки вона є основним структурним компонентом рослинних організмів і суттєвим джерелом вуглецю. Цей процес здійснюють бактерії роду *Cytophaga*, для яких целюлоза – єдине джерело вуглецю.

Описані процеси не тільки забезпечують кругообіг вуглецю у природі, а широко використовуються у мікробіологічній промисловості для отримання різноманітних хімічно чистих речовин.

Надзвичайно велику участь беруть мікроорганізми у забезпеченні природного кругообігу сірки, фосфору, заліза та інших мінеральних речовин (рис. 26.2).

Сірка є необхідним складовим компонентом різноманітних біологічних молекул. Вона широко розповсюджена у ґрунті у вигляді розчинних сульфатів або відновлених органічних сполук і сірководню. За деякими даними, в атмосферу викидається біля 100 млн тонн сірки у вигляді сірководню біологічного походження. Майже ще стільки утворюється внаслідок промислової діяльності людини, спалювання вугілля, вулканічних викидів. В атмосфері H_2S швидко окислюється до SO_2 атмосферним киснем і внаслідок цього набуває здатності розчинятись у воді з утворенням сірчистої кислоти. Пізніше SO_2 перетворюється у SO_3 , а розчиняючись у воді – у сірчану кислоту. Частина кислот нейтралізується аміаком, що присутній в атмосфері, інша – повертається на землю у вигляді неокисленої H_2SO_3 . Остання є основною причиною руйнування кам'яних будівель, монументів і скульптур.

Сульфати, які містяться у природі, широко використовуються багатьма мікроорганізмами та рослинами як живильний субстрат і зазнають ряду послідовних біохімічних перетворень. Спочатку вони відновлюються для включення сірки до складу органічних речовин, які присутні в організмі у вигляді сульфатгідрильних ($-\text{SH}$) чи дисульфідних ($-\text{S}-\text{S}-$) груп. Характерно, що мікроорганізми використовують стільки речовин із сіркою, скільки потрібно для їх росту, тому відновлені її метаболічні сполуки не виділяються в оточуюче середовище. Відбувається й пряме утворення сірководню із сульфатів. Цей цикл проходить за участю сульфатредукуючих бактерій. Вони є облигатними анаеробами і здатні окислювати органічні речовини за допомогою сульфатів. Діяльність таких бактерій можна спостерігати у мулі на дні ставків, річок, у лікувальних болотах, лиманах, у морській воді, оскільки тут достатньо високі концентрації сульфатів. Так, у Чорному морі на глибині понад 2000 м концентрація сірководню сягає майже 7 мл в 1 літрі морської води. Суттєвою ознакою мінералізації є запах сірководню, а також внаслідок наявності сульфідів заліза чорний колір мулу. Без сумніву, берегова лінія таких водоймищ або вода практично не мають ознак життя.

Сірководень є одним із кінцевих продуктів гниття, і він не засвоюється вищими рослинами. Однак існують мікроорганізми – пурпурні сіркобактерії – для яких H_2S є прекрасним джерелом енергії. Ці мікроби, окисляючи H_2S , відкладають вільну сірку у своїй цитоплазмі у вигляді включень. Пізніше вона окислюється до сірчаної кислоти, а сульфати, які при цьому утворюються, використовуються рослинами.

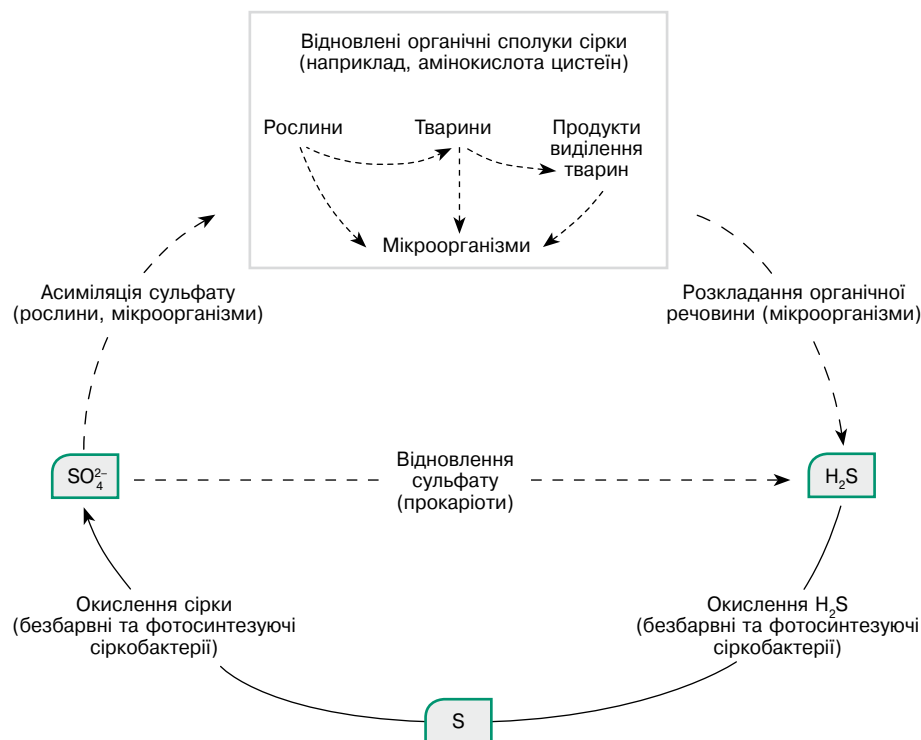


Рис. 26.2. Кругообіг сірки.

Окислення атома сірки показано суцільними стрілками, відновлення – точковими, а реакції без зміни валентності – пунктирними стрілками (за Р. Стейніер та співавт., 1979)

Мінералізація органічних сірковмісних сполук супроводжується виділенням неорганічної сірки як H_2S , і цей цикл нагадує амоніфікацію. Біологічне перетворення сірководню та елементарної сірки здійснюється хемолітотрофними або фотосинтезуючими пурпурними та синьозеленими сіркобактеріями. Ці окислювальні процеси спричиняють за-кислення ґрунтів внаслідок продукції іонів водню.

Такий поширений елемент, як фосфор, зустрічається в клітинах тільки у п'ятивалентному стані у вигляді вільних іонів PO_4^{3-} та у складі органічних молекул. Однак мікроорганізми не здатні поглинати переважну більшість органічних фосфоровмісних сполук, тому у них виробився механізм поглинання фосфатних іонів, з яких потім усередині клітини синтезуються органічні фосфоровмісні речовини. Після смерті організму завдяки гідролізу ці іони знову вивільняються. Однак фосфор обмежує ріст багатьох організмів, оскільки більшість його запасів представлена нерозчинними солями кальцію, алюмінію або заліза. Прісна вода часом містить фосфатні йони, але у надзвичайно малих

кількостях, проте після концентрування їх фітопланктоном вони можуть використовуватися живими організмами. Розчинні фосфатні сполуки в основному переносяться з ґрунту у річки, а потім у моря. І тільки невелика частина їх повертається на сушу відкладеннями гуано морських птахів. Доцільно припустити, що доступність фосфатів для різних форм життя залежить від безперервного процесу переводу нерозчинних фосфорних сполук у розчинні завдяки мікроорганізмам.

Кругообіг заліза здійснюють залізобактерії (*Hyphomicrobium spp.*, *Leptothrix spp.*, *Toxothrix spp.*, *Crenothrix spp.*, *Gallionella spp.*, *Siderococcus spp.*, *Methallogenium spp.* та ін.), які використовують його як донора електронів, переводячи закисні сполуки в окисні. Енергія, яка при цьому утворюється, використовується на засвоєння вуглецю з карбонатів або CO_2 . Завдяки існуванню залізобактерій у верхніх шарах ґрунту підтримуються оптимальні концентрації солей заліза. Нитчасті залізобактерії вкриваються слизовою оболонкою, яка просочується гідратом оксиду заліза. При створенні на-

лежних умов для їх розмноження на дні водоймищ вони сприяють утворенню так званої бактеріальної залізної руди. Якщо такий процес розвивається у водогонах, можливе закупорювання труб.

Надзвичайно важливо у наші дні зберігати екологічну рівновагу у біосфері, захищати від промисло-

вих викидів групи мікроорганізмів, які здійснюють кругообіг речовин у природі. Адже шкідливі впливи порушують екологічний баланс, пригнічують життєдіяльність корисних організмів в екосистемах, і вони часто гинуть. Зменшуються запаси корисного гумусу в ґрунтах, що зменшує їх плодючість.

26.2.

ОСНОВНІ ЕКОЛОГІЧНІ ПОНЯТТЯ

Екологія (грец. *oikos* – дім, місце проживання) – наука про закономірності формування та функціонування біологічних систем, їх взаємини з навколишнім середовищем. Мікробна екологія є наукою про місце заселення мікроорганізмів та їх екологічні зв'язки.

При вивченні мікробної екології користуються такими ж поняттями, як і в загальній екології. Популяція – сукупність особин одного виду, які мають однаковий генофонд і живуть у певному біотопі. Біотоп – місце мешкання популяції, ділянка з однаковими умовами існування (наприклад, шкіра, шлунок, тонкий або товстий кишечник). Термін “екологічна ніша” визначає, як правило, не тільки місце організму у просторі, але й його функціональну роль у мікробіоценозі. У мікробному світі це зумовлюється в першу чергу харчовими потребами бактерій, способом розмноження тощо. Наприклад, у рубці жуйних тварин мешкають целюлозолітичні бактерії, які мають бродильний тип метаболізму (тобто існують за умов анаеробіозу). Одночасно вони достатньо толерантні до температури всередині шлунка, протимікробної дії жирних кислот, ферментів, аміаку та інших газів, які накопичуються в шлунку. Мікробіоценоз – сукупність популяцій різних видів мікроорганізмів, які про-

живають в одному біотопі (наприклад, порожнина рота, піхва). Екосистема (екологічна система) – біологічна система, що представляє собою функціональну єдність мікробіоценозу та навколишнього середовища. До її складу входять біотичні та абіотичні компоненти. Біотичні компоненти представлені сукупністю популяцій та угруповань, які формують мікробіоценоз. Абіотичні компоненти – це численні фізичні та хімічні умови існування екологічної системи. Розміри екосистем можуть бути різними: ротова порожнина людини, товстий або тонкий кишечник, окремий ставок, болото тощо.

Як було запропоновано С. М. Виноградським, бактерії, які формують екологічні системи, прийнято поділяти на автохтонні та алохтонні. Автохтонні мікроби представляють собою типових мешканців мікробіоценозу і завжди там присутні (нітрифікуючі бактерії в ґрунті, лактобактерії та біфідобактерії в кишечнику, *Staphylococcus epidermidis* на поверхні шкіри). Це зумовлюється наявністю, наприклад, певних поживних речовин, що характерні для даної екологічної системи. Алохтонними мікробами називають такі, присутність яких залежить від дії деяких чинників (наприклад, зміна концентрації речовин в екосистемі). Вони є тимчасовими мешканцями мікробіоценозу.

26.3.

ЕКОЛОГІЧНІ ЗВ'ЯЗКИ У МІКРОБІОЦЕНОЗАХ

Уже давно відомо, що мікроорганізми убіквітарні, тобто вони є практично всюдисущими, заселяючи усі сфери довкілля: ґрунт, воду й повітря. Бактерії колонізують рослини, холоднокровних і теплокров-

них тварин, організм людини. Всюди вони утворюють мікробіоценози, які сформувались у результаті довготривалої еволюції. Враховуючи особливості співжиття мікроорганізмів зі своїми господарями,

їх можна умовно поділити на дві великі групи: сапрофіти і паразити.

Сапрофітами є бактерії, мікроскопічні гриби, найпростіші, які харчуються залишками мертвих рослин, тварин шляхом позаклітинного або контактного перетравлювання органічних залишків внаслідок піноцитозу. Такі мікроби у великих кількостях існують у верхніх шарах ґрунту, у воді, на зовнішніх покриттях та слизових оболонках тварин і людини. Вони забезпечують процеси очищення (самоочищення) ґрунту, водоймищ від забруднювачів різного походження, частково захищають організми людини і тварин від колонізації патогенними мікроорганізмами. Однак за певних умов, наприклад, у імунокомпрометованих осіб, вони здатні викликати захворювання, які називають сапронозами.

Паразитизм представляє собою достатньо поширену форму екологічних взаємозв'язків, при якій один із видів бактерій використовує більш організований вид (людина, тварина, рослина та ін.) як середовище існування для реалізації своїх харчових потреб. Такі мікроби є патогенними і виступають збудниками інфекційних захворювань.

Взаємовідносини різних видів бактерій між собою, а також з іншими біологічними формами життя інколи позначають терміном "симбіоз". Види симбіозів досить різноманітні.

Нейтралізм є такою формою взаємовідношень, при якому існуючі в одному біотопі популяції мікробів не стимулюють і не пригнічують одна одну. Як правило, їх щільності у біотопі приблизно однакові, і вони колонізують різні екологічні ніші.

Мутуалізм – взаємовигідне співжиття, коли існування популяцій взаємозалежне. Наприклад, певні

види бактерії синтезують речовини, які є основою живлення інших видів (бульбочкові бактерії та бобові рослини; аеробні й анаеробні мікроби в організмі людини; амоніфікуючі популяції мікробів, що розкладають білки з утворенням амонійних солей, постачаючи останні для нітрифікуючих бактерій; кишкові бактерії, які утилізують залишки їжі в кишечнику і синтезують деякі вітаміни, які в подальшому використовуються організмом у синтетичних реакціях).

Симбіоз (вузьке значення цього терміну) – одна з форм міжпопуляційних взаємовідношень, при якій обидва співчлени мають певну вигоду (наприклад, співіснування у лишайниках грибів і водоростей, а у мікробному царстві – взаємовідношення між нормальною мікрофлорою та організмом господаря).

Коменсалізм – така форма симбіозу, при якій популяції живуть за рахунок організму господаря, проте не завдають йому шкоди. Такий тип взаємодії притаманний більшості бактерій, що представляють собою нормальну мікрофлору організму.

При антагоністичному (або конкурентному) типі взаємодії спостерігається явище пригнічення життєдіяльності однієї популяції іншою. Мікроби-антагоністи продукують бактеріоцини, антибіотики, жирні кислоти, які викликають загибель інших популяцій або затримують їх розмноження. Цей механізм лежить в основі колонізаційної резистентності нормальної мікрофлори.

Паразитизм – вид симбіозу, при якому популяція (паразит) завдає шкоди господареві, отримуючи для себе вигоду. Паразитами є численні збудники бактерійних, вірусних, грибкових і протозойних захворювань.

26.4.

МІКРОФЛОРА ҐРУНТУ

Основи вчення про мікробну екологію ґрунту розробили С. М. Виноградський, В. В. Докучаєв, П. А. Костичев, В. Р. Вільямс та інші.

Ґрунт – найважливіше середовище проживання мікроорганізмів. Перші археобактерії спочатку з'явилися у воді, однак у пізніші геологічні періоди, коли на поверхні земної кори утворився ґрунт, саме він став основним місцепомешканням мікробів. Санітарно-гігієнічна роль мікробів ґрунту над-

звичайно велика. Вони забезпечують мінералізацію органічних залишків, самоочищення ґрунту, кругообіг речовин у природі (азот, діоксид вуглецю тощо).

Разом із численними найпростішими, водоростями, мікроскопічними грибами у ньому формуються надзвичайно складні біогеоценози, склад яких залежить від структури ґрунту, його типу, наявності органічних і мінеральних речовин. Великий

вплив на них спричиняють вологість, температура оточуючого середовища, концентрація водневих іонів та діоксиду вуглецю, у поверхневих шарах – інтенсивність сонячного опромінення тощо. Інтенсивне сільськогосподарське (меліорація земель, інші агротехнічні заходи, внесення мінеральних добрив, отрутохімікатів) та промислове (розробка корисних копалин, будівництво заводів та комбінатів) втручання людини також суттєво впливає на мікробіоценози, які склались еволюційно.

Більшість ґрунтових бактерій розвивається при температурі 25–45 °С, хоча окремі термофільні мікроби з родів *Thermomonospora*, *Thermococcus* та ін. здатні витримувати й вищу температуру. Орні землі, які удобрюються, чорноземи, каштанові ґрунти, сіроземи населені мікроорганізмами найгустіше. Кількість мікробів в 1 г ґрунту коливається від 200 млн до кількох мільярдів, а загальна маса бактерій і грибів в одному гектарі землі товщиною до 15 см може сягати 5–6 тонн. У той же час ґрунти лісів, сфагнових боліт, піски пустель і кам'янисті ґрунти містять мало бактерій. Так, у пісках пустель знаходять 10–100 тисяч мікроорганізмів в 1 г ґрунту, у гірських породах – до 2–3 тисяч клітин.

Власне поверхневий шар землі (кірочка товщиною 2–3 мм) містить небагато мікробів, оскільки висихання і сонячні промені згубно впливають на них. Основна маса бактерій знаходиться на глибині 10–20 см. На глибині 1–2 м не порушеної землі кількість бактерій різко зменшується, адже в глибині знижується концентрація органічних речовин та вміст кисню.

Мікроорганізми зустрічаються у породах, які викидаються на поверхню при добуванні вугілля, різних руд. Тут переважно є хемотрофні та міксотрофні бактерії. Вони отримують енергію за рахунок окислення неорганічних речовин – сполук сірки, марганцю, заліза. Знайдено бактерії у свердловинах, з яких добувають нафту: на глибині понад 500 метрів можна нарахувати до 100 млн мікробів в 1 г породи.

Переважно мікроорганізми локалізуються у плівках, утворених водою та колоїдними субстанціями, які обволікають часточки ґрунту. Навесні кількість бактерій суттєво зростає, а максимуму досягає на початку літа; взимку їх вміст різко зменшується.

Мікрофлора ґрунту надзвичайно різноманітна і включає кілька сотень видів бактерій. Нормальну мікрофлору ґрунту складають нітрифікуючі (*Nitrosomonas* spp., *Nitrobacter* spp., *Nitrosospira* spp., *Nitrococcus* spp.), денітрифікуючі, азотофіксуючі (*Azotobacter* spp., *Azomonas* spp.) бактерії,

численні сіркобактерії (*Thiobacillus* spp.), залізо-бактерії (*Hyphomicrobium* spp., *Leptothrix* spp., *Toxothrix* spp., *Crenothrix* spp., *Gallionella* spp., *Siderococcus* spp., *Methallogenium* spp.), актиноміцети, найпростіші, плісєневі гриби, дріжджі, синьо-зелені водорості, віруси. У ґрунті постійно знаходять гнильні бактерії, що утворюють спори (*Bacillus mycoides*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus mesentericus*, *Bacillus megaterium*); неспороутворюючі аеробні та факультативно анаеробні мікроби (*Pseudomonas fluorescens*, *Proteus vulgaris*); гнильні анаероби (*Clostridium sporogenes*, *Clostridium putrificum*, *Clostridium perfringens*). Вони відіграють колосальну роль у кругообігу речовин у природі, підвищують урожайність полів. Відомо, що зв'язування атмосферного азоту має велике господарське значення. Так, підраховано, що азотфіксуючі бактерії переводять у ґрунт до 10 млн тонн азоту на рік. Мікроорганізми ґрунту беруть активну участь у всіх процесах трансформації речовин і енергії: здійснюють синтез біомаси, біологічну фіксацію азоту, бродіння, гниття, денітрифікацію, кругообіг сірки, заліза, фосфору та інших елементів, забезпечуючи життя на Землі.

Із виділеннями людей і тварин, стічними водами промислових та сільськогосподарських підприємств, трупами тварин і людей, які загинули від інфекційних захворювань, у ґрунт можуть потрапляти і зберігатися протягом деякого часу збудники інфекційних хвороб. Серед них – збудники правця (*Clostridium tetani*), анаеробної газової інфекції (*Clostridium perfringens*), сибірки (*Bacillus anthracis*), черевного тифу (*Salmonella typhi*), дизентерії (*Shigella* spp.), холери (*Vibrio cholerae*), окремі віруси (Коксакі-віруси, ЕННО-віруси, віруси гепатиту А) та ін. Спори збудників можуть зберігатись у ґрунті роками. Деякі мікроби, такі як лістерії, збудники бешихи свиней, можуть розвиватись у ґрунті. Проте більшість мікробів гине. Тривалість їх перебування у цьому середовищі залежить від особливостей біологічних властивостей мікробів, наявності необхідних поживних речовин, вологи, антагоністичних властивостей бактерій, що представляють нормальну мікрофлору ґрунту, часом відповідних бактеріофагів тощо (табл. 26.1). Ентеровіруси можуть зберігатись у ґрунті протягом 2 тижнів – 6 місяців.

Проте за нормальних умов у ґрунті відбуваються інтенсивні процеси самоочищення, перетворення органічних залишків у гумус. Отже, він звільняється від основної маси не властивих йому мікроорганізмів.

Таблиця 26.1. Вживання у ґрунті окремих патогенних бактерій

Мікроорганізм	Тривалість вживання
<i>Salmonella typhi</i>	1–9 місяців
<i>Shigella</i> spp.	10 днів – 9 місяців
<i>Vibrio cholerae classica</i>	7–14 днів
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	3–7 місяців
<i>Brucella</i> spp.	2–3 місяці
<i>Yersinia pestis</i>	3–5 днів
<i>Francisella tularensis</i>	До 2 місяців

Для актиноміцетів, збудників ботулізму (*Clostridium botulinum*), етіологічних чинників глибоких мікозів ґрунт є природним резервуаром. Спори збудників сибірки (*Bacillus anthracis*) можуть потрапляти в організм людини або тварин із харчовими продуктами, кормами, які були контаміновані зараженим ґрунтом. Особливого епідеміологічного значення набуває мікрофлора ґрунту у воєнний період, адже при масових пораненнях значно зростає небезпека забруднення ран землею, яка містить спори анаеробних бактерій, внаслідок чого можуть виникати ранові інфекції – газова анаеробна інфекція, правець.

Ґрунт є фактором передачі таких тяжких захворювань, як туляремія, ботулізм. Останні можуть потрапити в сировину, яка використовується для виготовлення консервів, ковбас, і отже, наразити людину на небезпеку розвитку хвороби. При силосуванні кормів з грудочками ґрунту збудники ботулізму потрапляють у силосну масу, за наявності анаеробних умов продукують сильний екзотоксин, а отже, спричиняють виникнення захворювання у тварин.

Надзвичайно небезпечним є ґрунт, забруднений виділеннями від хворих на кишкові інфекції. У цьому разі він є фактором передачі черевного тифу, сальмонельозів, шигельозу, ентеровірусних захворювань, оскільки ці збудники можуть потрапляти в організм із фруктами, овочами, іншими продуктами, що забруднені часточками ґрунту. Таким чином, існує залежність між рівнем захворюваності на кишкові інфекції та санітарним станом ґрунту.

Плісеневі гриби, які знаходяться в ґрунті, також здатні викликати тяжкі захворювання у людини. Наприклад, гриби *Fusarium sporotrichiella* продукують токсичні речовини при потрапленні на зла-

кові рослини, отже, хліб, який випікають із ураженого зерна, може викликати фузаріоз – урівську хворобу (захворювання Кашина – Бека). *Fusarium graminearum* своїм термостабільним токсином уражує нервову систему, викликаючи симптоми, подібні до сп'яніння. Тому це захворювання називають отруєнням “п'яним хлібом”. Мікроскопічні гриби роду *Aspergillus* (*Aspergillus flavus*, *A. fumigatus* та ін.) утворюють афлатоксини. Споживання продуктів (зернових), контамінованих цими збудниками, спричиняє виникнення у людини тяжких уражень шлунково-кишкового тракту, і як ускладнення – гепатокарциному (див. розділ 21).

Таким чином, враховуючи надзвичайно велике епідеміологічне значення ґрунту у виникненні інфекційних захворювань, необхідно проводити постійний моніторинг за станом його забруднення органічними відходами, стічними водами, контамінацією патогенними бактеріями і здійснювати комплекс заходів щодо його очищення.

Причинами забруднення ґрунту є численні побутові відходи, виділення людей і тварин, стічні води промислових підприємств, труп тварин, залишки змертвілих рослин, в яких є органічні сполуки, що сприяють розмноженню численних патогенних та умовно-патогенних бактерій. Небезпечним є відходи м'ясокомбінатів, підприємств із переробки шерсті, шкур тварин. Основна роль у самоочищенні ґрунтів належить ґрунтовим бактеріям. Вони забезпечують мінералізацію органічних залишків, здійснюючи розщеплення біогенних субстратів до простих сполук: сірководню, аміаку, діоксиду вуглецю, води, які можуть утилізуватися автотрофними бактеріями. Численні залізобактерії, сіркобактерії, мікроби, що окислюють метан, за рахунок асиміляції вуглекислого газу та неорганічних

сполук азоту, відтворюють власні органічні речовини. Нітрифікуючі бактерії перетворюють неорганічний аміак до нітритів і нітратів. У подальшому азот використовується рослинами для синтезу власного білка. Таким чином, у ґрунті постійно відбуваються процеси, пов'язані із життєдіяльністю мікроорганізмів, – тління, гниття, нітрифікація, денітрифікація, які сприяють його самоочищенню.

Під час цього у ґрунті змінюється кількість санітарно-показових мікробів – бактерій групи кишкових паличок, термофільних мікроорганізмів. Наприклад, при свіжому фекальному забрудненні протягом 10–14 днів у ґрунті знаходять *E. coli* та *Enterobacter aerogenes*. При цьому кількість *E. coli* удвічі перевищує титри *E. aerogenes*. Пізніше (через 3 тижні), навпаки, кількість *E. aerogenes* відносно зростає. Цей процес залежить від типу ґрунту, температури, вологості, значення його рН, наявності ґрунтових бактерій-антагоністів, а також антибактеріальних речовин, що їх продукують деякі рослини.

Термофільні бактерії (переважно це грампозитивні палички, здатні до спороутворення, наприклад, *Bacillus stearothermophilus*, грамнегативні палички *Thermus aquaticus*, *Geobacillus spp.*, *Paenibacillus spp.*, деякі види актиноміцетів), як правило, часто знаходять у гної, компості. Саме за цих умов відбувається розкладання органічних залишків, а температура піднімається до 70 °С. Деколи їх виділяють із кишечника людей і тварин.

Для оцінки ступеня самоочищення ґрунту визначають енергію нітрифікації, адже чим більше мінералізуються органічні рештки у ґрунті, тим інтенсивніше відбувається процес нітрифікації та, відповідно, самоочищення ґрунту.

У зв'язку із життєдіяльністю людини і тварин ґрунт забруднюється різноманітними викидами. Хоча в ньому постійно відбуваються процеси самоочищення, інтенсивність забруднення постійно збільшується. Тому розроблено систему заходів щодо знешкодження та очищення численних відходів для збереження нормального санітарного стану ґрунту. Такі заходи особливо актуальні для молокозаводів, м'ясопереробних та інших харчових підприємств, очистки побутових стічних вод тощо.

Ґрунтовий та біотермічний методи є основними у знезараженні відходів. Ґрунтовий метод базується на заорюванні відходів. Внаслідок цього відбувається мінералізація органічних залишків та відмирання різноманітних патогенних і сапрофіт-

них мікроорганізмів, позаяк вони потрапляють у незвичне для них середовище, а також можуть гинути внаслідок антагоністичної дії бактерій ґрунту. Однак цей процес достатньо тривалий, і це є його істотним недоліком. Біотермічний метод враховує здатність органічних рештків до самонагрівання і внаслідок цього – спалахування. З цією метою використовують компостування. Усередині компосту протягом 10–14 днів термофільні мікроорганізми внаслідок засвоєння речовин нагрівають його до 60–70 °С. За цієї температури відбувається поступове відмирання спочатку неспорових мезофільних мікроорганізмів, до яких належить більшість патогенних для людини видів збудників, яєць численних гельмінтів, а потім і самих термофільних бактерій. Органічні рештки при цьому швидко мінералізуються і перетворюються в гумус. Процес триває в середньому місяць.

Для санітарної оцінки стану ґрунту використовують мікробіологічні, гельмінтологічні, хімічні та інші методи дослідження. Санітарно-показовими бактеріями ґрунту є кишкова паличка, ентерокок, *Clostridium perfringens* і термофільні мікроорганізми. Інколи визначають наявність кишкових мікробів із роду *Proteus*.

За наявності перших трьох видів судять про інтенсивність фекального забруднення ґрунту. Наявність у ґрунті спорових форм бактерій (*Clostridium perfringens*) свідчить про давнє фекальне забруднення, поява у великій кількості *Escherichia coli* або *Streptococcus faecalis* – про нещодавню контамінацію, а високі титри бактерій родів *Citrobacter* та *Enterobacter* – про несвіже забруднення. Термофільні бактерії свідчать про забруднення ґрунту гноем або компостом. У чистих ґрунтах вони, як правило, відсутні.

Точніша оцінка проводиться за визначенням коли-індексу – кількості бактерій групи кишкової палички (БГКП) в 1 г ґрунту, перфрингенс-титру (маса ґрунту в грамах, у якій виявляють один мікроб виду *Clostridium perfringens*). Важливою є оцінка загального мікробного числа (ЗМЧ) ґрунту – кількість нітрифікуючих, термофільних та інших сапрофітних бактерій в 1 г ґрунту.

Ґрунт вважають чистим, якщо його коли-індекс не перевищує 1000, а кількість термофільних бактерій перебуває в межах 100–1000. За епідемічними показаннями ще досліджують ґрунт на наявність патогенних бактерій (сальмонел, шигел, збудників правця, газової гангрені, ботулізму, сибірки) та ентеровірусів.

Вода морів, океанів, річок і озер, інших відкритих водоймищ є унікальним природним біотопом, в якому підтримується існування багатьох видів бактерій, грибів, найпростіших, а також мікроскопічних водоростей та вірусів. Їх популяційний склад та кількість залежать від типу водоймища, оточуючих ґрунтів, температури, рН середовища, вмісту кисню, органічних речовин та інших залишків, які можуть потрапляти у воду із забруднюючими стоками. Основний фактор, який визначає кількість мікробів у воді, – наявність у ній необхідних живильних субстратів. Чим більше вода забруднена органічними речовинами, чим більше в неї потрапляє відходів і нечистот, тим більше, отже, в ній бактерій. Води рік, які протікають через населені пункти і забирають масу стоків і каналізаційних вод, містять мільйони бактерій в 1 мл води. У ґрунтових підземних водах внаслідок фільтрації кількість мікроорганізмів незначна.

У мулі боліт, придонних відкладеннях океанів, морів, нафтових свердловинах, воді гейзерів (температура до 90 °С) зустрічаються численні асоціації гетеротрофних мікроорганізмів, здатних асимілювати залізо, марганець, а також метанотворюючі бактерії, мікоплазми, бактерії, які брунькуються та утворюють вирости. Їх кількість сягає декількох мільярдів в 1 г мулу.

Багато мікроорганізмів зустрічається у воді океанів і морів. Частина цих бактерій потрапляє у воду із ґрунтом, який приносять води річок. Тут зустрічаються різноманітні бацили, а також бактерії, що не утворюють спор, актиноміцети, коки, дріжджоподібні гриби або люмінесцентні мікроби. Багато є мікробів родів *Halobacterium*, *Halococcus*, які у результаті тривалої еволюції адаптовані до високої концентрації солі (10–20 %). Характерно, що більшість бактерій, які знаходяться у морській воді, є хромогенними, тобто здатні до продукування різноманітних пігментів. Частина морських бактерій є психрофільними, оскільки здатні здійснювати свій життєвий цикл при температурі, близькій до 0 °С.

Мікрофлора води поділяється на власну (автохтонну) і випадкову (заносну, або алохтонну). До постійних бактерій належать актиноміцети, мікрококи, псевдомонади, спірохети, непатогенні вібріони. Найчастіше із чистої води висівають *Pseudomonas fluorescens*, *Micrococcus roseus*, *Sarcina spp.*, де-

які види мікробів роду *Proteus*, *Leptospira*. Паличкоподібні форми можуть бути представлені *Bacillus cereus*, *B. mycoides*, окремими видами *Clostridium* і *Chromobacterium*, грибами роду *Torula*. У чистій воді майже 4/5 усіх автохтонних бактерій – кокові форми, решта – паличкоподібні.

Для характеристики ступеня забрудненості водоймищ та процесів їх самоочищення використовується термін “сапробність” (грец. *sapros* – гнилий). Він ґрунтується на визначенні видового складу організмів-сапробіонтів, а також наявності органічних та неорганічних речовин у воді. Розрізняють такі класи сапробності води: полісапробний, мезосапробний та олігосапробний. Полісапробна зона (найбільшого забруднення) містить велику кількість мікроорганізмів, переважно анаеробних, факультативно анаеробних (*Escherichia spp.*), актиноміцети, різноманітні гриби (мільйони в 1 мл), велику кількість органічних речовин і мало кисню. Внаслідок цього в ній переважають процеси бродіння та гниття. Мезосапробна зона (помірного забруднення) характеризується вираженими окисними та нітрифікаційними процесами. Мікробіоту таких водоймищ формують нітрифікуючі, анаеробні (*Clostridium spp.*) бактерії, представники родів *Pseudomonas*, *Mycobacterium*, *Flavobacterium*, *Streptomyces*, дріжджоподібні гриби *Candida*. Кількість мікроорганізмів сягає сотень тисяч в 1 мл води. Олігосапробній зоні (чиста вода) притаманне завершення процесів самоочищення, мінералізації, отже, і невеликий вміст бактерій (до 1000 в 1 мл води). Кишкових паличок у цій воді, як правило, немає.

Катаробна зона характеризується дуже чистою водою, яка зустрічається далеко від берегів і населених пунктів. Числове значення здатності гідробіонтів витримувати певний рівень органічного забруднення характеризує індекс сапробності.

Вода набуває важливого санітарно-гігієнічного значення, оскільки із каналізаційними стоками міст, тваринницьких ферм при їх поганому очищенні, трупами загинилих тварин у неї потрапляють численні сапрофітні, умовно-патогенні та патогенні мікроорганізми – кишкові палички, ентерококи, клостридії, спірили, вібріони, ентеровіруси і ротавіруси. Тільки одна людина за добу виділяє з випорожненнями трильйони бактерій групи кишкових

паличок, ентерококів, бацил і клостридій, лактобактерій та біфідобактерій, аеробних та анаеробних мікроорганізмів, вірусів, найпростіших, грибів. Тому кількість бактерій в 1 мл стічних вод може сягати мільярдів клітин. Вони тривалий час можуть зберігатись у воді та її гідробіонтах при різних температурах. Сальмонели, шигели, лептоспіри, холерні вібріони, збудники туляремії, ентеровіруси виживають у цьому середовищі протягом від кількох діб до кількох місяців залежно від температури оточуючого середовища. Таким чином, вода може бути фактором передачі багатьох серйозних інфекційних захворювань людини: черевного тифу, гастроентеритів (сальмонельозних, ешерихіозних, кампілобактеріальних тощо), шигельозу, холери, ієрсиніозу, туляремії, лептоспірозу, гепатиту А, ентеровірусних, ротавірусних інфекцій, гіардіазу, балантидіазу, амебної дизентерії та інших хвороб.

Із морської води прибережних зон часто висівають галофільні вібріони з роду *Vibrio* (*Vibrio alginolyticus*, *Vibrio parahaemolyticus*), які спричиняють у людей гострі гастроентерити від вживання малосольної морської риби, мідій, креветок.

Купаючись у невеликих ставках і басейнах з хлорованою водою, людина наражається на небезпеку зараження хламідійним кон'юнктивітом, стафілодермією та іншими захворюваннями.

Ентеровіруси частіше з'являються у воді у літньо-осінній період завдяки збільшенню частоти вірусоносійства. Їх можна виділити навіть із питної води, яка пройшла очистку та знезараження. При цьому тривалість їх виживання у цьому середовищі може сягати двох років.

Як будь-яка екологічна система, вода здатна до самоочищення, яке зумовлюється дією різноманітних фізичних, хімічних та біотичних факторів. Серед фізичних факторів слід відзначити розведення забрудненої води чистою проточною водою, осідання нерозчинних залишків неорганічного та органічного походження, на яких осідають мікроорганізми, опромінення поверхневих шарів водоймищ ультрафіолетовими променями. Солі металів (міді, срібла), галогенові речовини (бром, йод), відповідна кислотність середовища можуть спричинити мікробіцидну та мікробостатичну дію (хімічні фактори).

Складні взаємовідношення між гідробіонтами (бактерії, бактеріофаги, синьозелені водорості, найпростіші) також сприяють самоочищенню водоймищ (біотичні фактори). Зокрема, мікроорганізми – ці санітари довкілля – розщеплюють складні органічні сполуки до простіших. Їх, у свою чергу, здатні асимілювати автотрофи (сіркобактерії, залізобактерії, нітрифікуючі мікроорганізми та деякі

водорості). Частина мікробів здатна продукувати бактеріоцини – речовини антибіотичного типу дії, які пригнічують інших співчленів мікробіоценозу води, у тому числі й патогенних. Суттєвим фактором є дія літичних бактеріофагів, які руйнують гомологічні мікроорганізми (коліфаги – кишкові бактерії, сальмонельозні бактеріофаги – сальмонели), сприяючи очищенню води.

У зв'язку з важливою санітарно-епідеміологічною роллю води питну воду, джерелом якої в більшості випадків є відкриті водоймища, необхідно перед подачею у водопровідні мережі очистити і знезаразити для поліпшення фізичних властивостей (прозорості, запаху, смаку), хімічного складу (зменшення концентрацій солей заліза, марганцю, кальцію та магнію, токсичних і баластних речовин). Це, у свою чергу, призводить до покращення мікробіологічної якості води. Очищення від численних домішок і частково мікроорганізмів відбувається при відстоюванні, коагуляції та фільтруванні води. Тільки відстоювання води знижує кількість мікроорганізмів у ній на 2/3. Коагуляція солями сульфату заліза, алюмінію, кальцинованої соди спричиняє освітлення води. Пластівці, що при цьому утворюються та осідають на дно, тягнуть за собою суспендовані у воді часточки та мікроорганізми. Фільтрування води здійснюють у спеціальних резервуарах, наповнених піском, гравієм та щебенем. На їх поверхні осідає плівка мулу з мікроорганізмів, органічних та неорганічних решток. Незважаючи на те, що кількість бактерій зменшується в десятки разів, у воді можуть залишатись патогенні для людини збудники. Тому у подальшому воду знезаражують, піддаючи дії хлору (хлорування), який має бактерицидну дію в дуже малих концентраціях. Активний кисень, який утворюється при взаємодії хлору з водою, сам має антимікробну активність, є сильним окислювачем різних органічних речовин, які ще залишились у воді. Запропоновано метод хлорамонізації, який полягає у введенні до води хлору та аміаку. Сполуки, які при цьому утворюються (хлораміни), довше зберігають протимікробні властивості води, не надаючи їй неприємних органолептичних властивостей. Останнім часом використовують озонування води та опромінення її ультрафіолетовими променями у спеціальних пристроях. Без сумніву, невеликі об'єми води у побуті можна знезаражувати кип'ятінням протягом кількох хвилин.

Виробничі, побутові, дощові та інші стічні води, які є найнебезпечнішим джерелом забруднення водоймищ, також підлягають обов'язковому попередньому очищенню. У спеціальних очисних споруд-

дах передбачено їх механічну, біологічну очистку та знезараження.

Таким чином, постійно здійснюється суворий контроль за якістю води, враховуючи ступінь загального мікробного обсіменіння, наявність санітарно-показових і патогенних мікроорганізмів. Зокрема, у воді криниць загальне мікробне число (кількість мікроорганізмів в 1 мл води) не повинне перевищувати 1000. Санітарно-показовими мікробами для води є бактерії групи кишкової палички (роди *Escherichia*, *Citrobacter*, *Enterobacter*), і, зокрема, кишкова паличка (*Escherichia coli*). До-

броякісна питна вода повинна відповідати певним вимогам державного стандарту. Наказом МОЗ України від 23.12.1996 р. затверджено Державні санітарні правила і норми “Вода питна. Гігієнічні вимоги до якості води централізованого господарсько-питного водопостачання”. Вимоги їх обов’язкові для всіх органів, установ, організацій і закладів, посадових осіб і громадян, причетних до забезпечення водою населення України. У таблиці наведено основні мікробіологічні показники, які регламентують безпеку питної води (табл. 26.2).

Таблиця 26.2. Мікробіологічні показники безпеки питної води

Показник	Одиниця виміру	Норматив
Число бактерій в 1 см ³ води (ЗМЧ)	КУО/см ³	не більше 100
Число бактерій групи кишкових паличок в 1 дм ³ води (індекс БГКП)	КУО/дм ³	не більше 3
Число патогенних бактерій в 1 дм ³ води	КУО/дм ³	відсутність
Число колифагів в 1 дм ³ води	БУО/дм ³	відсутність

Примітки: КУО – колонієутворюючі одиниці (мікроорганізми); БУО – бляшкоутворюючі одиниці

26.6.

МІКРОФЛОРА ПОВІТРЯ

Атмосферне повітря – несприятливе середовище для розмноження мікроорганізмів. У ньому відсутні живильні речовини, достатня вологість і оптимальна температура. Висушування і сонячне проміння згубно впливають на бактерії та віруси. У повітря мікроби потрапляють головним чином із ґрунту, рослин і тварин, продуктів і відходів деяких виробництв. Бактерії, які колонізують дихальні шляхи людини і тварин, також потрапляють у повітря. Видовий і чисельний склад мікрофлори повітря небагатий, дуже варіабельний, значною мірою залежить від пори року, опадів, температури, інтенсивності сонячної радіації і наявності диму, пилу, кіптяви, характеру місцевості. Над поверхнею морів та океанів, у гірській місцевості, над хвойними лісами кількість мікроорганізмів у повітрі незначна. Деякі спороносні бактерії, плісеневі гриби були виявлені на висоті понад 20 км.

Кількість мікроорганізмів у робочих і житлових приміщеннях тісно пов’язана з їх санітарно-гігієнічним режимом: рівнем освітленості, температури, частоти провітрювання та вологого прибирання, кількості людей у ньому тощо. При скупченні людей, поганій вентиляції, неправильному прибиранні число бактерій у повітрі зростає. Слід звернути увагу, що у закритих приміщеннях у повітряний простір мікрофлора потрапляє в основному з поверхні шкіри і верхніх дихальних шляхів, одягу людини.

Найчастіше в атмосферному повітрі знаходять актиноміцети, сарцини, мікрококи, бацили (*Bacillus subtilis*, *Bacillus megaterium*, *Bacillus cereus*), плісеневі (роди *Aspergillus*, *Penicillium*, *Mucor*) та дріжджоподібні гриби, різноманітні віруси.

Патогенні мікроорганізми потрапляють у повітря від хворих людей або бактеріоносіїв при

чханні, кашлі, розмові. Розсіювання бактерій і вірусів найбільш інтенсивно відбувається при кашлі, чханні, співі на відстань до 5 м і більше з достатньо великою швидкістю – 16 м/сек. (розмова) – 100 м/сек. (чхання).

Навіть короткого перебування збудників у повітрі достатньо для того, щоб наразити на небезпеку передачі їх від хворої до здорової людини. Повітряно-краплинним (аерогенним) способом передаються туберкульоз, дифтерія, коклюш, скарлатина, менінгіт, ангіна, стафілококові інфекції, сибірка, грип, кір, аденовірусні інфекції, вітряна віспа, червона висипка тощо. Такий шлях передачі може викликати виникнення епідемій.

Мікроорганізми, які потрапляють у повітря, утворюють аерозолі – колоїдну дисперсну систему, яка складається з газу (повітря), рідини та/або твердих частинок. На них осідають мікроорганізми. Розміри часточок можуть бути від 10 нм до 2 мкм. Залежно від розміру часточок, їх електричного заряду виділяють крапельну та пилову фази аерозолі, а також крапельні ядрця. При крапельній фазі аерозолі формуються невеликі краплини, що здатні тривалий час зберігатись у повітрі. Але потім вони випаровуються, не осідаючи. Пилову фазу утворюють часточки пилу, контаміновані мікроорганізмами, здатні до осідання та піднімання у повітря. Крапельні ядрця представляють собою дрібні краплини, що здатні до висихання, але залишаються у повітрі. Усередині них у зв'язку із збереженням вологи деякий час можуть виживати мікроорганізми. Це залежить від біологічних властивостей мікроорганізмів, вологості повітря, його температури тощо.

Якщо в повітрі утворюється аерозоль із плісневих грибів, актиноміцетів, він може послужити причиною формування алергічних станів. Частинки слизу, які викидає людина, контамінують різноманітні поверхні, перетворюючись тим самим у бактеріальний пил. Він здатний циркулювати в атмосферному повітрі, зумовлюючи пиловий шлях передачі деяких тяжких захворювань, зокрема, туберкульозу та дифтерії.

Оцінку чистоти повітря закритих приміщень проводять визначенням загальної кількості мікробів в 1 м³ (загальне мікробне число повітря) і наявності санітарно-показових бактерій – золотистих стафілококів (*Staphylococcus aureus*) і гемолітичних стрептококів.

Особливо значущим є контроль мікробного забруднення повітря у хірургічних, акушерських, дитячих стаціонарах, онкологічних та гематологічних

відділах, відділеннях трансплантації, де існує великий ризик виникнення госпітальних інфекцій. Однак державних стандартів оцінки мікробного обміну повітря лікарняних закладів ще не розроблено. Для основних приміщень хірургічних відділень і пологових будинків запропоновано тимчасове положення про нормування мікробного забруднення повітряного середовища. У ньому зазначено, що загальна кількість бактерій в операційній не повинна перевищувати 500 в 1 м³ до операції, а після неї – 1000. Гемолітичні стрептококи і золотисті стафілококи не повинні виявлятися у 250 л повітря. У повітрі операційних, у пологових будинках до початку роботи допускається наявність до 20 колоній сапрофітних мікроорганізмів при визначенні чистоти забруднення седиментаційним методом протягом 30 хв.

Враховуючи епідеміологічну небезпеку повітря як фактора передачі інфекційних захворювань, розроблена система заходів щодо його очистки та знезараження. Особливо це важливо для системи лікувально-профілактичних закладів, виробництв антибіотиків, пробіотиків, вакцинних і сироваткових препаратів, м'ясо-молочної промисловості та ін.

Система фізичних методів очистки повітря передбачає використання вентиляції, фільтрування та ультрафіолетового опромінення. При різних видах вентиляції забруднене повітря видаляється і замінюється чистим атмосферним. Бактеріальні фільтри здатні затримувати до 95 % мікроорганізмів, а також часточки пилу, які є в повітрі. Короткохвильові ультрафіолетові промені із вираженою фотохімічною дією також згубно впливають на різні бактерії. Тому такі бактерицидні лампи різної потужності використовують для опромінення операційних, кімнат для перев'язування хворих, пологових залів тощо.

Для реалізації хімічного методу знезараження повітря використовують дезінфікуючі речовини, до яких висуваються певні вимоги: вони повинні викликати швидку загибель мікроорганізмів, бути нешкідливими для людини, не псувати медичне обладнання, не мати запаху, бути вогне- та вибухобезпечними. Найчастіше використовують триетиленгліколь, молочну кислоту, гексилрезорцин, суміші ефірних олій, пероксид водню, хлоровмісні препарати. Рациональне застосування таких речовин дозволяє знищити в робочих зонах до 90 % бактерій. Великого значення набуває також вологе прибирання приміщень, яке суттєво підвищує ефективність інших заходів.

Різні харчові продукти (молоко, молочні вироби, хліб, м'ясо і м'ясна продукція, риба, яйця, ягоди, фрукти, овочі, гриби тощо) є сприятливим середовищем для розмноження мікроорганізмів. У процесі технологічного виробництва деяких молочнокислих продуктів (кисле молоко, кефір, йогурт), хлібних виробів, окремих напоїв з метою надання їм кращих смакових якостей у них штучно вносять певні корисні для людини види мікробів. Але під час заготівлі, виробництва, переробки й неправильного зберігання продуктів, їх транспортування вони можуть контамінуватися неспецифічною мікрофлорою, в тому числі й патогенною. Мікроби тут здатні зберігатись і розмножуватись. Тоді вони становлять серйозну загрозу для людини, викликаючи харчові токсикоінфекції, токсикози, мікози і захворювання змішаної етіології. Небезпечними є сальмонели, у тому числі *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi* A, *Salmonella schottmuelleri*, шигели, стафілококи, *E. coli*, *B. cereus*, *C. perfringens*, *C. botulinum*, *V. cholerae*, *Campylobacter spp.* та ін. Проте слід зауважити, що для виникнення більшості токсикоінфекцій число патогенних мікроорганізмів в 1 г продукту повинно сягати 10^5 – 10^6 збудників.

Молоко може інфікуватися мікобактеріями туберкульозу (*Mycobacterium bovis*), сальмонелами (*Salmonella spp.*), шигелами (*Shigella spp.*), бруцелами (*Brucella spp.*), збудниками Ку-лихоманки (*Coxiella burnetii*), стафілококами, стрептококами, деякими вірусами, зокрема вірусами кліщового енцефаліту, ентеровірусами.

М'ясо інфікується в результаті захворювання тварин і птиці або внаслідок бактеріальної транслокації власної нормальної мікрофлори кишечника у кров, а з нею – у різні органи чи системи організму. Такий тип мікробного забруднення називається первинним, або прижиттєвим інфікуванням. У випадку порушень правил забою тварин, розробки та переробки туш, доставки їх до споживача, неправильного зберігання, виготовлення продуктів у домашніх умовах (фарш, салати тощо) м'ясо та інші м'ясні продукти контамінуються сальмонелами, ентеропатогенними *E. coli*, *Proteus spp.*, стрептококами, бацилами і клостридіями, спричиняючи вторинне (постмортальне) інфікування. У замороженому м'ясі можуть з'являтися бактерії, які розмножуються при низьких температурах. Такими

збудниками є псевдомонади, протеї, гриби з родів *Aspergillus* і *Penicillium*. Вони, а також клостридії здатні викликати ослизнення кусків м'яса, розвиток ознак гниття і бродіння.

Риба та рибопродукти можуть бути колонізовані численними видами мікроорганізмів із різних джерел: води, луски, кишок, рук осіб, пов'язаних з переробкою рибної продукції, а також з різних предметів (ножі, столи, обробні дошки тощо). Дуже небезпечним мікробом, який проникає в рибу та рибні вироби, є збудник ботулізму (*Clostridium botulinum*). У консервованих продуктах за анаеробних умов він продукує надзвичайно сильний екзотоксин, який часто спричиняє загибель людини. Інколи у рибі, устрицях, креветках, крабах знаходять збудників холери (*Vibrio cholerae*, *Vibrio eltor*), черевного тифу (*Salmonella typhi*), шигельозу, параземолітичні вібріони (*Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio vulnificus*), *Bacillus cereus*, віруси гепатиту А, інші ентеровіруси.

Овочі та фрукти найчастіше обсіменяють шигели, сальмонели, холерні вібріони, ентеровіруси при потраплянні їх в основному із ґрунту та рук людей, які їх збирають, транспортують, реалізують. Солоні огірки можуть спричинити гастроентерити, викликані *Vibrio parahaemolyticus*. Неправильно консервовані овочі, наприклад, помідори, гриби та інші продукти, також іноді бувають причиною виникнення ботулізму.

Яйця часто можуть бути контаміновані сторонньою флорою, в тому числі й патогенною (сальмонели, гриби, актиноміцети), а яєчний порошок – стафілококами. Яйця качок, гусей у цьому плані небезпечніші порівняно з іншими.

Хлібобулочні вироби нечасто заселяються патогенними та умовно-патогенними бактеріями. Однак вироби із зерна, що перезимувало, можуть спричинити аліментарно-токсичну алейкію (фузаріоз), яку викликають гриби роду *Fusarium*, інші види мікотоксикозів.

Характерно, що сальмонели, стафілококи, стрептококи та інші збудники, токсини збудників ботулізму, накопичуючись у харчових продуктах, не змінюють їх органолептичних якостей, що робить ці продукти надзвичайно небезпечними.

Санітарно-мікробіологічна оцінка харчових продуктів ґрунтується на визначенні загального мік-

робного числа та санітарно-показових мікробів (БГКП), а також збудників відповідних захворювань. Державними стандартами для багатьох продуктів харчування встановлені відповідні санітарні показники.

Гамма-опромінення, зберігання на холоді, висушування, коптіння, консервування, обробка де-

якими хімікатами захищають харчові продукти від проникнення і розмноження неспецифічної мікрофлори. Велике значення мають також боротьба з гризунами, комахами-переносниками збудників захворювань, санітарно-освітня робота серед населення, особливо серед працівників підприємств громадського харчування.

26.8.

МІКРОФЛОРА ВИРОБНИЧИХ, ПОБУТОВИХ ТА МЕДИЧНИХ ОБ'ЄКТІВ

Мікроорганізми знаходяться не тільки у зовнішньому середовищі (повітря, вода, ґрунт), але здатні контамінувати різноманітні предмети, що оточують людину. Їх умовно поділяють на об'єкти побутового, виробничого та медичного призначення. Побутовими об'єктами є внутрішні поверхні виробничих приміщень, килимові покриття, меблі, посуд, білизна, одяг, взуття, засоби прибирання, іграшки, холодильники, газові плити, водонагрівальні пристрої, інші кухонні та кімнатні приналежності тощо. Виробничі об'єкти представлені сировиною, обладнанням та устаткуванням, інструментарієм, спецодягом та ін. Однак у медичних закладах, окрім побутових предметів, наявні й суто специфічні об'єкти. У першу чергу це медичний інструментарій та різноманітне обладнання, шовний та перев'язний матеріал, катетери, численні лікарські засоби, розчини для внутрішньовенних вливань, антисептиків, засоби догляду за хворими, спецодяг тощо.

На всіх цих та інших предметах знаходять вільно існуючих непатогенних та умовно-патогенних,

а також патогенних бактерій. Як правило, головне джерело обсіменіння мікробами, що викликають захворювання, є хворі люди або бактеріоносії. Доведено, що деякі інфекційні агенти навіть здатні розмножуватися на поверхні деяких побутових та медичних об'єктів, наприклад, ванн, душових кабін. Багато збудників крапельних, контактних і кишкових інфекційних захворювань здатні певний час зберігатись на деяких об'єктах, забезпечуючи тим самим передачу іншій людині.

Тому надзвичайно важливим є здійснення постійного санітарного контролю у медичних та дитячих закладах, підприємствах з виробництва антибіотиків, вакцин і сироваток, інших біологічних препаратів, закладах громадського харчування тощо. Мікробну контамінацію визначають за загальним мікробним числом, наявністю бактерій групи кишкових паличок (БГКП), стафілококів і гемолітичних стрептококів, ентерококів, протеїв, синьогнійних паличок, а також патогенних бактерій, що спричиняють виникнення краплинних та кишкових інфекцій.

26.9.

МІКРОБІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ОХОРОНИ ДОВКІЛЛЯ

В сучасних умовах надзвичайно гостро постають проблеми охорони довкілля та підтримання стабільності всіх існуючих у біосфері систем, у тому числі й царств мікроорганізмів. Промислова та сільськогосподарська діяльність людини, видобування нафти і газу, різноманітних руд, збільшення

транспортних викидів здатні порушити цю динамічну рівновагу, яка склалася протягом тисячоліть існування людства. Перед нами постають надзвичайно важливі завдання, не розв'язавши які, можна поставити під загрозу існування всього живого на Землі.

Слід звернути увагу на доцільність збереження бактерій, які забезпечують важливі біогеохімічні цикли перетворення речовин. Шкідливі викиди внаслідок антропогенної діяльності можуть призвести до припинення синтезу біологічної маси і трансформації різноманітних субстанцій. Нераціональне застосування мінеральних добрив та пестицидів у сільському господарстві здатне суттєво негативно вплинути на нітрифікуючі бактерії ґрунту. Наслідком цього буде суттєве збільшення накопичення аміаку, солей амонію та азотистої кислоти і зростання активності денітрифікуючих бактерій, яке призведе до небажаного зменшення концентрації нітратів. Враховуючи, що ці сполуки є чи не єдиним джерелом азоту для рослинного світу в ґрунтах, можна передбачити катастрофічні наслідки. Знижена активність амоніфікуючих мікробів може спричинити накопичення нерозкладених органічних решток, що, у свою чергу, виключає азот із кругообігу. Зменшення кількості вільно існуючих азотфіксуючих бактерій викликає різке падіння продукції біогенного азоту, порушуючи його співвідношення з атмосферним азотом, що веде до збідніння гумусних відкладень, а отже, суттєвого зменшення родючості ґрунтів.

Без сумніву, негативні тенденції зберігатимуться і щодо зрушень у мікробних біологічних системах, відповідальних за асиміляцію вуглецю, сірки, фосфору, заліза та інших важливих елементів.

Необхідно виробити диференційований підхід до мікроорганізмів, які здійснюють біодеградацію

ксенобіотиків і полютантів. Необхідно здійснювати суворий контроль за наявністю мікробів, які утилізують речовини, що потрапляють у довкілля внаслідок діяльності людини, оскільки вони можуть мати несприятливу дію щодо організму людини (тератогенну, канцерогенну, алергічну). Одночасно слід вести непримиренну боротьбу з тими мікроорганізмами, які спричиняють суттєву шкоду, викликаючи псування фруктів та овочів, зерна, плодівих культур, м'ясо-молочних продуктів, риби, фітосировини, лікарських засобів, а також руйнування металевих конструкцій, систем водопостачання та каналізації тощо.

Враховуючи досягнення сучасних біотехнологій, слід дотримуватись особливих правил безпеки при роботі з рекомбінантними штамми бактерій з метою недопущення їх у зовнішнє середовище. Розвиток космонавтики, дослідження планет та їх супутників, вихід людини у відкритий космос поставило перед людством ще одну надзвичайно цікаву і важливу проблему: передбачити і не допустити на земну кулю космічних мікроорганізмів, а також попередити потрапляння у відкритий космічний простір земних бактерій.

Перед працівниками медичної галузі стоїть ще одне важливе завдання. Воно полягає у розробці ефективної системи захисту біосфери від контамінації численними патогенними та умовно-патогенними збудниками, і тим самим – зменшення ризику виникнення інфекційних захворювань.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ:

1. Яку роль відіграють мікроорганізми в кругообігу речовин у природі?
2. Дайте визначення екології мікроорганізмів.
3. Охарактеризуйте основні типи зв'язків в екологічних системах.
4. Охарактеризуйте мікрофлору ґрунту.
5. Яким чином оцінити санітарний стан ґрунту?
6. Охарактеризуйте мікрофлору водоймищ.
7. Яким чином оцінити санітарний стан водоймищ?
8. Перечисліть зони сапробності водоймищ.
9. Охарактеризуйте мікрофлору повітря.
10. Яким чином оцінити санітарний стан повітря?

27 РОЗДІЛ

НОРМАЛЬНА МІКРОФЛОРА ТІЛА ЛЮДИНИ

27.1.

ЗНАЧЕННЯ НОРМАЛЬНОЇ МІКРОФЛОРИ ТІЛА ЛЮДИНИ

Розвиток медичної мікробіології нерозривно пов'язаний із поглибленням знань про роль нормальної мікрофлори людини у функціонуванні її організму. В процесі еволюції сформувався взаємовигідний симбіоз макроорганізму з певними видами “дружніх” мікроорганізмів. Свою специфічну мікрофлору мають шкірні покриви, ротова порожнина, носоглотка, шлунок, кишечник, сечостатеві шляхи. Всі ці локальні мікробні ценози тісно взаємодіють між собою і з макроорганізмом, утворюючи єдину мікроекосистему. Активний процес формування симбіозу організму людини з фізіологічними бактеріями починається з моменту її народження, і від успішності даного етапу, який може

тривати до двох років, залежить стан мікробної екологічної системи протягом усього подальшого життя індивідууму.

Оздоровчу роль нормальної мікрофлори у житті людини одним із перших визначив на початку XX ст. наш видатний співвітчизник, лауреат Нобелівської премії І. І. Мечников. У своїх відомих монографіях “Етюди про природу людини” (1903) та “Етюди оптимізму” (1907) він виклав концептуальний погляд на взаємовідносини макроорганізму та його мікрофлори, обґрунтував значимість для здоров'я людини симбіозу із фізіологічними аутобактеріями і заклав теоретичні основи для розвитку методів бактеріотерапевтичної терапії.

Збереження або відновлення фізіологічних функцій природного біоценозу, на думку вченого, повинне сприяти покращенню фізичного та психічного здоров'я людей і подовженню їхнього життя. І. І. Мечников вважав, що збільшення популяції активних молочнокислих бактерій у кишечнику буде призводити до пригнічення гнилісних мікроорганізмів і зниження за рахунок цього концентрації токсичних метаболітів, які повільно отруюють організм і скорочують тривалість життя. Запропонований ученим метод оздоровлення кишкової мікрофлори та підвищення опірності організму до впливу шкідливих мікробів та їх метаболітів ґрунтувався на систематичному використанні у харчовому раціоні кисломолочних продуктів, які містять корисні штами лактобактерій, переважно виду *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* (болгарської палички).

На основі болгарської палички І. І. Мечников розробив перший бактеріотерапевтичний препарат "Лактобацилін", який запропонував використовувати для пригнічення гнилісних процесів у кишечнику. Для довшого збереження лактобацил у кишечнику І. І. Мечников пропонував використовувати фініко-лактобацилінові таблетки, що являють собою перший варіант сучасних "синбіотиків". Своїми роботами вчений започаткував цілеспрямоване використання у медицині методів бактеріальної терапії та обґрунтував необхідність підтримки і оздоровлення мікробних ценозів біотопів за допомогою препаратів і продуктів на основі "благородних" рас симбіотичних бактерій.

Проблема пошуку ефективних методів впливу на мікрофлору кишечника з метою її оздоровлення надалі знаходилася в центрі уваги багатьох дослідників І. І. Мечникова. На початку ХХ ст. було визначено деякі аспекти антагоністичного механізму міжмікробних взаємодій і запропоновано використання антагонізму окремих видів мікроорганізмів для нейтралізації або елімінації патогенних бактерій.

На початку 20-х рр. ХХ ст. Е. Гартъє обґрунтував доцільність використання з терапевтичною метою молока, ферментованого антагоністично активним кишковим штамом *Lactobacillus acidophilus*. У 1925 р. А. Nissle запропонував виготовлення лікувальних складів на основі спеціальної живої культури ентеробактерій виду *Escherichia coli* людського походження.

Відкриття у 1929 р. А. Флемінгом пеніциліну і подальше розширення асортименту антибіотиків значно загальмувало дослідження номальної мі-

крофлори, а використання мікроорганізмів з лікувально-профілактичною метою відійшло на другий план. Проте аналіз наслідків нераціональної антибіотикотерапії, яка спричинила в другій половині ХХ ст. загострення проблеми мікроекологічних порушень, сприяв відновленню активних досліджень у галузі мікробної екології людини та удосконаленню методів бактеріальної терапії.

Результатом стрімкого розвитку мікробної екології людини в останні десятиріччя стало поглиблення уявлень про роль ендотрофних мікробних популяцій, що у нормі заселяють слизові оболонки відносно відкритих біологічних систем людини, у функціонуванні макроорганізму.

Сучасні знання про нормальну мікрофлору людини дозволяють розглядати мікробну екологічну систему як особливий мікробний метаболітно активний орган, що виконує широкий спектр життєво важливих локальних та системних функцій, суттєво впливає на структурно-функціональний стан внутрішніх органів, імунної системи та процеси регуляції ряду фізіологічних функцій. Зокрема, доведена участь біоценозів у конструюванні молекулярних структур макроорганізму, поставці інформаційних та регуляторних молекул, теплової та вільної енергії. Значною мірою досліджені структура та функціональні властивості приепітеліальної біоплівки, визначена її ключова роль у взаємодії організму з власною мікробіотою та екзогенним мікробним світом.

В організмі людини не існує жодного органа, жодного біохімічного процесу, жодної функції, в яких би не брали прямої чи опосередкованої участі симбіотичні мікроорганізми. Тому забезпечення здорового гомеостазу людини неможливе без підтримки нормальної мікробної екологічної системи.

Висока частота різних форм патології людини, пов'язаних з мікроекологічними порушеннями, зумовлює зростання уваги дослідників та клініцистів-практиків до препаратів пробіотичного ряду. Ряд сучасних пробіотиків характеризується багатофакторним механізмом біотерапевтичної ефективності. Раціональне їх використання в різних галузях медицини розглядається як один зі стратегічних напрямків, що сприяють підтримці та відновленню здоров'я населення.

Нині мікробна екологія людини розвивається все швидшими темпами. Враховуючи високу зацікавленість у даній проблемі багатьох фахівців, найближчими роками слід очікувати подальшої еволюції знань у цій галузі.

Мікробна екологія людини – це наука, що вивчає склад і функції природної мікрофлори різних біотопів людини, взаємовідношення ендогенної мікрофлори з макроорганізмом і довкіллям, а також взаємозв'язки між окремими компонентами мікробних ценозів у нормі та при патології.

У момент народження людини її організм вперше вступає у безпосередній контакт із мікроорганізмами – спочатку з мікрофлорою пологових шляхів матері, а потім і з мікробним світом оточуючого середовища. Результатом цього контакту є формування нової екологічної системи, що складається з макроорганізму та численних мікробних популяцій, асоційованих із приепітеліальними біоплівками слизових оболонок нестерильних порожнинних органів і шкіри людини.

Мікробна екологічна система людини – це складний динамічний комплекс, що сформувався у процесі онто- і філогенезу. Він включає в себе макроорганізм та різноманітні за кількісним складом і таксономічною приналежністю асоціації бактерій, вірусів, найпростіших (мікробіоту), а також їхні метаболіти, сконцентровані у відносно відкритих біологічних системах організму людини (середовища проживання – біотопах).

Мікробні популяції заселяють всі поверхні тіла людини, які безпосередньо чи опосередковано контактують із зовнішнім середовищем (ротова порожнина, стравохід, шлунок, тонка і товста кишки, піхва, носові ходи, шкіра, верхні та нижні дихальні шляхи).

Відділи організму людини, заселені мікроорганізмами, називають біотопами. Сукупність мікробних популяцій, які мешкають в одному біотопі, об'єднують під терміном “мікробіоценоз”.

Поняття “нормальна мікрофлора” (нормальна мікробіота, нормобіоз) об'єднує багатовидовий комплекс мікроорганізмів, що заселяють біотопи людини у нормофізіологічних умовах. Нормальну мікрофлору слід розглядати як інтегральну, життєво необхідну частину тіла людини, своєрідний мікробний багатофункціональний орган, що виконує самостійно і в кооперації з іншими органами та системами макроорганізму величезну кількість фізіологічних функцій, які забезпечують гомеостатичний стан організму в цілому.

У біологічних системах (біотопах) тіла людини численні мікробні популяції нормальної мікрофлори сконцентровані у специфічній цілісній структурі – приепітеліальній біоплівці (рис. 27.1).

Це феноменальне винайдене Природою утворення формується в онтогенезі у результаті спільної гармонійної діяльності макроорганізму та його фізіологічної мікрофлори. Основний резервуар ендогенної мікрофлори в організмі людини – біоплівка товстої кишки – сумарно містить до 10^{16} життєдіяльних клітин мікроорганізмів у вигляді мікроколоній, поміщених у матрикс. При формуванні біоплівки окремі мікробні клітини, завдяки реалізації складних механізмів комунікативних зв'язків, специфічно об'єднуються шляхом коагезії, формуючи своєрідні клітинні ансамблі – мікроколонії.

Позаклітинний матрикс біоплівки складається переважно з муцину, що синтезується спеціалізованими епітеліоцитами (келихоподібними клітинами), та екзополісахаридів, які продукуються мікробіотою. Цей складний комплекс різних макромолекул утворює підтримуючий каркас для мікроколоній. Позаклітинний матрикс забезпечує не



Рис. 27.1. Біоплівка на стінці кишечника. Електронна мікроскопія

тільки фізичну опору, але й середовище, в якому клітини можуть пересуватися та взаємодіяти. Крім того, він виконує захисну функцію, захищаючи клітини та колонії від впливу несприятливих чинників (антибіотиків, природних бактерицидних сполук біотопу тощо). По специфічних каналах, що пронизують матрикс біоплівки, дифундують поживні речовини, продукти обміну, гази, ферменти, імуноглобуліни, цитокіни, сигнальні молекули та інші біологічно активні сполуки, які сприяють підтримці життєдіяльності та функціональній активності біопліткової мікробіоти, а також її узгодженій взаємодії з макроорганізмом.

Біологічно активна біоплівка, асоційована зі слизовими оболонками біотопів, ілюструє унікальний, пов'язаний широкою мережею міцних симбіотичних зв'язків, взаємовигідний союз людини та її полікомпонентної мікробіоти. Незважаючи на те, що товщина біоплівки не перевищує десятків мікрометрів, у нормі вона виконує величезну кількість функцій. Насамперед, біоплівка являє собою потужний біологічний заслон, специфічний "мікробний фільтр", що попереджає колонізацію епітелію патогенними мікроорганізмами і транслокацію їхніх клітин і токсинів у внутрішнє середовище організму. Крім того, біоплівка є важливою метаболічною системою, яка бере активну участь у синтезі та деградації величезної кількості різноманітних субстанцій. Наявність подібної інтеграції дозволяє говорити про єдиний мікробно-тканинний орган, у межах якого відбувається постійний обмін генетичним матеріалом, продуктами метаболізму та регуляторними молекулами між різними мікробними

популяціями та макроорганізмом. Вона має величезну площу та вирізняється дивовижною багатofункціональністю. Тільки у кишечнику дорослої людини площа біоплівки складає понад 400 м² і відіграє роль потужного захисного бар'єра, що перешкоджає патологічній транслокації у внутрішнє середовище організму мікробів, вірусів, мікробних і харчових токсинів, антигенів та інших шкідливих речовин екзогенного й ендogenous походження.

У виконанні біоплітковою захисної функції ключова роль належить синергічній діяльності популяцій фізіологічної мікрофлори та імунної системи, що стимулюється симбіотичними мікроорганізмами. У стінці кишечника зосереджено близько 85 % *slgA*-продукуючих клітин людини. У первинному визріванні та подальшій підтримці в активному стані локальної імунної системи природна мікрофлора відіграє ключову роль.

Завдяки унікальності структури та фізіології епітеліальних біоплітків у нормі забезпечується довічне збереження облігатної мікробіоти, індивідуальної для кожної людини.

У таблиці 27.1 представлена кількісна характеристика мікрофлори різних біотопів травного тракту людини. Як видно з даних таблиці, тільки у товстій кишці концентрація просвітної і пристінкової мікрофлори практично однакова.

В інших біотопах концентрація пристінкової мікрофлори значно перевищує рівень популяцій, які містяться у порожнині.

Це свідчить про ключову роль біопліткових біоценозів у функціонуванні мікробних екосистем, незалежно від їх локалізації.

Таблиця 27.1. Вміст мікрофлори у різних біотопах травного тракту людини

Біотоп	Кількість клітин мікроорганізмів в 1 г вмісту	
	Порожнинна мікрофлора	Пристінкова мікрофлора
Ротова порожнина	10 ⁸ –10 ⁹	10 ¹¹ –10 ¹²
Шлунок	10 ² –10 ³	10 ⁵ –10 ⁶
Проксимальні відділи тонкої кишки	10 ³ –10 ⁵	10 ¹⁰ –10 ¹¹
Дистальні відділи тонкої кишки	10 ⁸ –10 ¹⁰	10 ¹⁰ –10 ¹²
Товста кишка	10 ¹¹ –10 ¹²	10 ¹¹ –10 ¹²

У мікробіоценозі ротової порожнини виявлені представники близько 500 видів мікроорганізмів. У 1 см³ слини міститься 10⁸–10⁹ клітин різноманітних мікроорганізмів, а у зіскребах із гінгиви – до 10¹² КУО/см³. Індигенна мікрофлора ротоглотки представлена численними видами аеробних і анаеробних мікроорганізмів, серед яких у нормі визначаються стрептококи, лактобацили, біфідобактерії, пропіоновокислі бактерії, бактероїди, актиноміцети, дріжджоподібні гриби та ін.

Незважаючи на таксономічну різноманітність, до 60–90 % нормофлори ротоглотки складають стрептококи, які мають високу біохімічну активність. Анаеробна мікрофлора переважно локалізується у піднебінних кишнях.

Стрептококи, що лідирують у складі облігатної мікрофлори ротової порожнини, представлені видами *S. salivarius*, *S. sanguis*, *S. mitis*, *S. mutans* та іншими оральними стрептококами. У біоценозі ротової порожнини нерідко виявляються молочнокислі стрептококи: *Lactococcus lactis* і *Streptococcus salivarius ssp. thermophilus*. Представники різних видів стрептококів відрізняються один від одного спектром ферментованих вуглеводів, здатністю до синтезу перекису водню та деякими іншими властивостями.

Стрептококи – факультативні анаероби, каталазонегативні, хемоорганотрофи з метаболізмом бродильного типу. Клітини стрептококів сферичні

або овальні, діаметром 0,5–2,0 мкм, розташовані парами або ланцюгами різної довжини, нерухомі, неспоротвірні, грампозитивні, іноді оточені капсулою (рис. 27.2).

Анаеробна мікрофлора ротової порожнини починає швидко розвиватися після прорізування зубів у дітей. У ясенних кишнях концентрація мікробів може сягати 10¹² КУО/см³, причому 99 % з них – анаероби (бактероїди, лактобацили, біфідобактерії, пропіоновокислі бактерії, фузобактерії, превотели, лептотрихії та ін.).

Анаеробна нормофлора, що характеризується високою антагоністичною активністю щодо умовно-патогенної флори, адгезивною здатністю, імуностимулюючою активністю та іншими важливими властивостями, у синергізмі зі стрептококами вносить величезний вклад у реалізацію колонізаційної резистентності ротоглотки. Крім того, анаеробні представники індигенної мікробіоти ротоглотки здатні синтезувати вітаміни й інші фізіологічно активні метаболіти, руйнувати токсини, алергени, мутагени та канцерогени, стимулювати секрецію слинних і слизових залоз.

Ентеробактерії (ешерихії, клебсієли, протеї та ін.) у нормі не населяють ротову порожнину. Виявлення їх або збільшення концентрації грибів роду *Candida* у ротовій порожнині є індикатором зниження рівня колонізаційної резистентності. Докладніше – див. розділ 29.

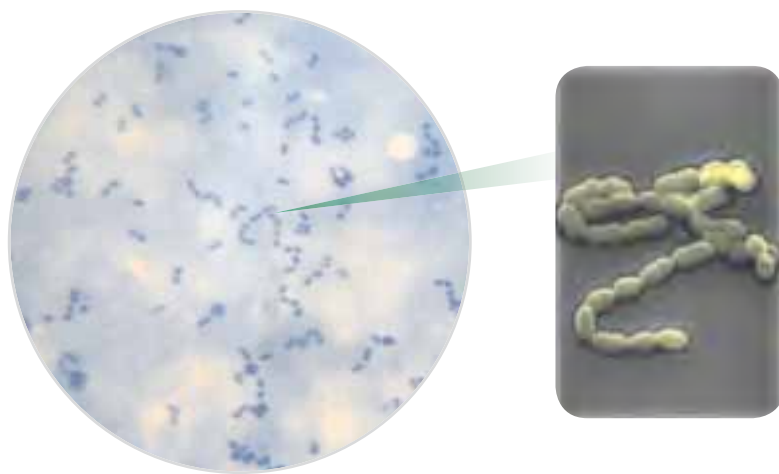


Рис. 27.2. Стрептококи ротової порожнини

27.4.

МІКРОФЛОРА СТРАВОХОДУ

Згідно з даними літератури, стравохід вільний від мікроорганізмів. Це пов'язують із тим, що їжа в цьому відділі травного тракту не затримується у зв'язку з високою пропульсивною активністю. Разом з тим, в останні роки з'являються повідомлен-

ня, що вказують на можливість заселення слизової стравоходу специфічними для даної екосистеми мікроорганізмами та формування ними приєпітеліальних біоплівок.

27.5.

МІКРОФЛОРА ШЛУНКА

Тривалий час вважалося, що шлунок у нормі повинен бути стерильним. Висока концентрація соляної кислоти і протеолітичних ферментів у даному відділі травного тракту не дозволяли припускати можливість заселення його мікроорганізмами.

Проте з використанням гістологічних та мікробіологічних методів встановлено, що в нормі у шлунку виявляється до 30 видів мікроорганізмів. Показано, що на нормальній слизовій шлунка зустрічаються стрептококи, стафілококи, біфідобактерії, лактобацили, еубактерії у концентрації до 6 lg КУО/г. У просвітному шлунковому біоценозі домі-

нують кислоторезистентні варіанти *Lactobacillus*, присутні також біфідобактерії, стрептококи, стафілококи, бактероїди, сарцини, дріжджоподібні гриби та ін. Концентрація мікроорганізмів у шлунковому соку зазвичай не перевищує 10^3 КУО/мл. Однак, як і у випадку інших біотопів, основна популяція мікрофлори шлунку сконцентрована у пристінковій зоні, і головна її функція полягає у захисті слизової оболонки від надлишкової колонізації потенційними патогенами, у першу чергу *Helicobacter pylori* та їхніми симбіонтами, зокрема дріжджоподібними грибами роду *Candida*.

27.6.

МІКРОФЛОРА ТОНКОЇ КИШКИ

Бактеріостатична дія жовчі, висока концентрація імуноглобулінів, лізоциму, травних ферментів, підвищена пропульсивна активність не сприяють активній колонізації тонкої кишки мікроорганізмами. Особливо це стосується верхніх відділів тонкої кишки, де концентрація клітин мікроорганізмів не перевищує 10^4 – 10^5 в 1 мл вмісту. Тут виявляються бактерії родів *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Escherichia*, *Enterococcus* і деякі інші. Дистальний відділ клубової кишки більше насичений мікроорганізмами (10^8 – 10^{10} КУО/мл), склад яких ідентичний мікробному пейзажу товстої кишки.

При оцінці ступеня мікробного обсіменіння тонкої кишки зазвичай досліджують порожнинну мікрофлору, концентрація якої у нормі завжди невелика, що пов'язано з фізіологічним самоочищенням тонкої кишки за рахунок її нормальної пропульсивної функції. Крім того, нормальне функціонування ілеоцекального клапана перешкоджає закиданню вмісту товстої кишки у проксимальні відділи кишечника. Однак основна маса нормальної мікробіоти тонкої кишки концентрується у приєпітеліальній біоплівці. Спеціальними дослідженнями показано, що концентрація пристінкової мікрофлори у порожній

кишці на шість порядків вища, ніж у її порожнині, і складає до 10^{11} клітин в 1 г матеріалу.

Наведені кількісні характеристики свідчать про велике значення тонкокишкового біоценозу, асоційованого з приєпітеліальною біоплівкою, у підтримці нормального функціонування верхніх відділів кишкового тракту та попередженні колонізації його хвороботворними мікробами.

27.7.

МІКРОФЛОРА ТОВСТОЇ КИШКИ

Товста кишка є основним резервуаром мікробіоти людини в цілому і травного тракту зокрема. Тому характеристика товстокишкового біотопу заслуговує особливої уваги.

У товстокишковому біотопі виявлені представники 17 сімейств, 45 родів і понад 400 видів мікроорганізмів. Таким чином, склад нормальної мікробіоти товстої кишки надзвичайно складний. Однак стабільність її композиції та фізіологічних функцій підтримується складними механізмами симбіозу з макроорганізмом, який сформувався у процесі тривалої адаптації спільного існування у формі єдиної екологічної системи.

Слід враховувати, що у будь-якому біоценозі завжди домінують “характеристичні” групи мікроорганізмів, кількість видів яких невелика, однак у чисельному відношенні вони складають основу біоценозу. Це так звана облігатна (домінантна, головна, індигенна, резидентна) мікрофлора, якій відведена провідна роль у підтримці дружніх, симбіотичних відносин між організмом людини та її мікробіотою, а також у регуляції міжмкробних відносин.

Облігатна мікрофлора є ключовою складовою мікробіоценозу. Вона виконує регуляторну функцію, протидіє заселенню біотопу випадковими мікроорганізмами і надлишковому зростанню популяцій умовно-патогенних видів нормобіоти, формує взаємовідносини з макроорганізмом, активно бере участь у процесах ферментації, синтезу, детоксикації та імуностимуляції, тобто виконує основні нормофізіологічні функції. Згідно з сучасними даними, облігатна мікрофлора товстокишкового біотопу переважно представлена грампозитивними і грамнегативними анаеробними цукролітичними бактеріями (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *Bacteroides*).

Відомо також, що в ілеоцекальному відділі клубової кишки концентруються лактобацили, які відрізняються високою антагоністичною активністю щодо багатьох умовно-патогенних мікроорганізмів, особливо гнилісних. За рахунок цього формується додатковий мікробіологічний бар’єр, який перешкоджає висхідній транслокації фекальної флори з товстої кишки.

Друга група представників будь-якого біоценозу – факультативна (додаткова, супутня) мікрофлора, концентрація клітин якої не перевищує 5–10 % від загальної чисельності. Факультативні представники біоценозу товстої кишки (*Escherichia*, *Enterococcus*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium*, *Eubacterium* та ін.), безумовно, мають низку фізіологічних функцій, важливих для біотопу й організму в цілому. Однак переважна частина факультативних мікроорганізмів представлена умовно-патогенними видами, які при патологічному збільшенні популяцій можуть викликати серйозні ускладнення інфекційного характеру. Тому їх представництво у здоровому біоценозі завжди обмежене у кількісному відношенні і перебуває під постійним контролем макроорганізму та його дружньої апатогенної мікрофлори.

І, нарешті, третя група представників біоценозу – транзиторна (алохтонна, випадкова, залишкова) мікрофлора, яка у кількісному відношенні в нормі не повинна перевищувати 0,001 %. Транзиторна мікрофлора (*Citrobacter*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Serratia*, *Hafnia*, *Kluyvera*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Bacillus*, дріжджі та дріжджоподібні гриби тощо), переважно складається з мікробних клітин, занесених іззовні. Серед них можуть зустрічатися варіанти з високим агресивним потенціалом, які при послабленні захисних функцій облігатної мікрофлори здатні збільшувати популяції та викликати розвиток патологічних процесів.

За характером метаболізму мікрофлора товстої кишки поділяється на дві основні групи: цукролітичні та протеолітичні мікроорганізми.

Цукролітичні мікроорганізми (біфідобактерії, лактобацили, лактококи, пропіоновокислі бактерії

та ін.) спрямовують свій метаболізм на ферментацію вуглеводів, які надходять у кишечник з їжею, і полісахаридів слизу, що синтезуються клітинами кишечника. Коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК) – переважно оцтова, молочна, пропіонова, масляна, що продукуються при цьому, є фізіологічними для організму людини, зміцнюють кишковий бар'єр, підтримують на оптимальному рівні баланс різних таксонів мікробіоти, знезаражують середовище кишки, модулюють імунну систему.

Протеолітичні (гнилісні) мікроорганізми (протей, псевдомонади, лактозонегативні ешерихії, деякі види бактероїдів, фузобактерій, клостридій, аеробні спорові бацили та ін.) активно метаболізують білкові субстрати й амінокислоти з утворенням широкого спектра токсичних речовин, таких як аміак, аміни та ін., багато з яких сприяють розвитку діареї, запалення, мають канцерогенні властивості.

За характером локалізації нормальна мікрофлора поділяється на мукозну, пристінкову та про-світну.

Мукозна мікрофлора (М-флора) міцно зв'язана з муциновим шаром, який покриває плівкою епітеліальні клітини слизових оболонок. Вона існує у вигляді мікроколоній і є у фізіологічному, структурному та функціональному відношенні невід'ємним компонентом приепітеліальних біологічно активних плівок. М-флора – найцінніша частина мікробіоти для макроорганізму, сховище популяцій ключових мікробних симбіонтів, індивідуальних для кожної людини. У нормофізіологічних умовах вона представлена облігатними мікроорганізмами, що виконують у синергізмі з іншими компонентами біоплівки (імуноглобулінами, імунними клітинами, ферментами, полісахаридами, лізоцимом та ін.) найбільш значні фізіологічні функції.

Пристінкова мікрофлора об'єднує мікроорганізми, які слабо зв'язані зі стінками порожнин, а просвітна (порожнинна) мікрофлора зовсім не фіксується у біотопі.

У табл. 27.2 показано орієнтовний склад нормальної мікрофлори товстої кишки у дітей і дорослих.

Таблиця 27.2. Склад нормальної мікрофлори біотопу товстої кишки у дітей і дорослих

Мікроорганізми	Кількість клітин мікроорганізмів в 1 г вмісту товстої кишки	
	у дітей грудного віку	у дітей старшого віку та дорослих
Анаеробна асоціація, %	90–99	90–95
<i>Bifidobacterium</i>	$10^{10} - 10^{12}$	$10^9 - 10^{12}$
<i>Lactobacillus</i>	$10^8 - 10^{10}$	$10^7 - 10^{10}$
<i>Propionibacterium</i>	$10^7 - 10^{10}$	$10^7 - 10^{10}$
<i>Bacteroides</i>	0– 10^7	$10^5 - 10^{10}$
<i>Fusobacterium</i>	0– 10^7	$10^5 - 10^{10}$
<i>Peptostreptococcus</i>	0– 10^5	$10^5 - 10^{10}$
<i>Clostridium</i>	0	$10^2 - 10^5$
<i>Eubacterium</i>	0– 10^6	$10^5 - 10^{10}$
Аеробна асоціація (аеробні та факультативно-анаеробні мікроорганізми), %		
<i>Escherichia</i> :	1–10	5–10
– лактозозброджувальні	$10^6 - 10^8$	$10^6 - 10^8$
– атипові	0	не більше 10 %
<i>Enterococcus</i>	$10^3 - 10^7$	$10^5 - 10^7$
<i>Staphylococcus</i>	не більше 10^3	$10^3 - 10^5$
<i>Proteus</i>	0	не більше 10^3
Дріжджі та дріжджоподібні гриби	$10 - 10^3$	$10^2 - 10^4$

27.7.1. АНАЕРОБНА АСОЦІАЦІЯ

Біфідобактерії. Рід *Bifidobacterium* належить до родини Bifidobacteriaceae, порядку Bifidobacteriales і нараховує понад 30 видів. Типовий вид – *Bifidobacterium bifidum*.

З моменту ізоляції з випорожнень грудних дітей (Tissier, 1899) апатогенних безспорових цукролітичних облигатно-анаеробних бактерій, виділених згодом у рід *Bifidobacterium*, ці унікальні, найдружніші людині, мікробні симбіонти не переставали бути об'єктом пильної уваги.

Представники роду *Bifidobacterium* переважають у складі первинної фізіологічної мікробіоти, яка формується у неонатальному віці у здорового немовляти, і є невід'ємним компонентом нормофлори дорослих людей будь-якого віку. Кишковий біоценоз здорових дітей грудного віку, що знаходяться на природному вигодовуванні, в окремих випадках може являти собою монокультуру біфідобактерій. Основна природна функція біфідодомінантної мікрофлори полягає у захисті організму дитини від зовнішніх інфекцій і створенні умов для інтенсивного визрівання ефективних механізмів імунної відповіді.

У здорових дорослих частка біфідофлори у кишковому біоценозі складає не менше 25 % від загальної кількості анаеробних бактерій. У процесі старіння організму спостерігається лише деяке зниження концентрації цукролітичної флори, у тому числі і біфідобактерій, що обумовлено віковими метаболічними, гормональними та імунними змінами.

Рід *Bifidobacterium* являє собою групу морфологічно неоднорідних бактерій, які вражають розма-

їттям клітинних форм. Поліморфізм біфідобактерій чітко простежується у процесі розвитку культур, супроводжуючись послідовною трансформацією паличкоподібних і кокоподібних клітин, які зазвичай спостерігаються на ранній стадії розвитку популяції, у розгалужені мультисептовані філаменти та їх фрагменти із частим утворенням кулястих, аморфних, булавоподібних, веретеноподібних та інших форм. Морфологічні зміни біфідобактерій залежать від умов культивування, складу середовища, віку культури та інших чинників (рис. 27.3).

При розвитку у щільних поживних середовищах біфідобактерії створюють специфічні колонії у вигляді гречаних зернин, гвіздків, комет, грудок або дисків (рис. 27.4).

Біфідофлора активно ферментує вуглеводи з утворенням у процесі ацидогенезу КЛЖК, серед яких зазвичай переважають ацетат і лактат. Окремі штами можуть додатково накопичувати у середовищі культивування різні кількості мурашиної та бурштинової кислот, а також етанолу.

Найбільш значимими фізіологічними функціями біфідобактерій в організмі людини є участь у метаболічних процесах і в реалізації механізмів колонізаційної резистентності. Обмінна функція біфідофлори здійснюється за рахунок різноманітної біосинтетичної активності, участі у травленні, метаболізмі жовчних кислот, холестерину, гормонів, ксенобіотиків, канцерогенів та ін.

Внесок індигенної біфідофлори у протиінфекційний захист організму людини реалізується як через прямий вплив на патогенні та умовно-патогенні мікроорганізми шляхом синтезу антимікробних компонентів (КЛЖК, антибіотиків, бактеріоцинів, лізоциму, перекису водню), конкуренції за поживні

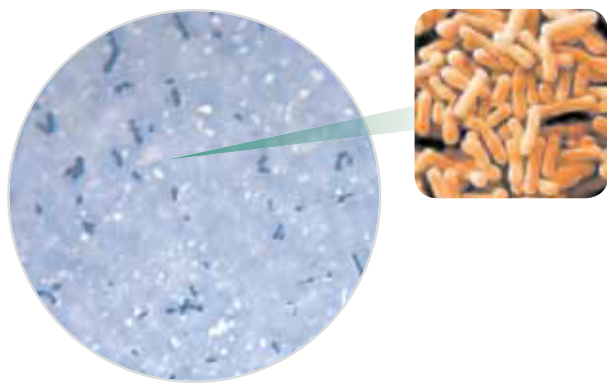


Рис. 27.3. Біфідобактерії



Рис. 27.4. Колонії біфідобактерій

інгредієнти та сайти адгезії, так і непрямо – через стимуляцію імуногенезу.

У результаті закиснення середовища кишечника покращується всмоктування заліза, кальцію, вітаміну D, гальмуються гнилісні процеси, інактивується багато шкідливих ферментів, запобігається всмоктування аміаку та інших токсичних метаболітів.

Крім того, синтезовані біфідобактеріями КЛЖК (переважно оцтова, молочна, мурашина та бурштинова), є цінним енергетичним і трофічним субстратом для колоноцитів, що покращують їх метаболізм.

Велике значення має здатність окремих штамів біфідобактерій синтезувати, крім кислот, інші антимікробні компоненти, зокрема антибіотики, бактеріоцини, перекис водню, лізоцим та ін. Ефективним інгібуючим чинником є активне зростання біфідофлори з накопиченням високого рівня популяцій клітин, конкуренція за лімітовані поживні субстрати та імуностимулююча функція. Біфідобактерії за рахунок активізації ензиматичних систем покращують процеси гідролізу й абсорбції ліпідів, протеїнів, вуглеводів, беруть участь у мінеральному обміні, перешкоджають адгезії та колонізації кишечника умовно-патогенними мікроорганізмами, руйнують токсичні продукти обміну та ін.

У даний час об'єктом інтенсивного вивчення є біологічно активні глікокон'югати біфідобактерій, яким приписуються важливі пробіотичні властивості. Дана група конститутивних компонентів клітини включає полісахариди, глікопротеїни, гліколіпіди, ліпотейхоеві кислоти. Встановлена протипухлинна та імуностимулююча активність глікокон'югатів біфідобактерій та їх захисні властивості щодо бактеріальної клітини. Дослідження *in vitro* показали, що додавання біфідобактерій у середовище культивування макрофагів приводить до збільшення продукції ними окису азоту, перекису водню, інтерлейкіну-6 та фактору некрозу пухлин (ФНП- α).

Із 32 видів, які складають, за сучасною класифікацією, рід *Bifidobacterium*, представники 5 видів частіше за інших виділяються з кишечника здорових людей і вважаються найбільш фізіологічними для організму людини: *B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *B. breve* і *B. adolescentis*. Дослідженнями останніх років встановлено, що у складі кишкової мікрофлори дорослих людей досить часто присутні представники виду *B. catenulatum*.

Великий науковий інтерес викликає виявлення нового таксону біфідобактерій, здатного активно рости у середовищах, які містять вище 5 % кисню, та синтезувати значні кількості форміату.

Лактобацили належать до родини *Lactobacillaceae*, порядку *Lactobacillales*, роду *Lactobacillus*, який включає близько 60 видів. Типовий вид – *Lactobacillus delbrueckii*. Даний таксон облигатно анаеробних або мікроаерофільних молочнокислих бактерій широко розповсюджений у мікробних екосистемах людини. Лактобацили виявляються у всіх біотопах травного тракту, починаючи з ротової порожнини і закінчуючи прямою кишкою, є домінуючою флорою піхвового біотопу. У товстій кишці концентрація лактобацил сягає 10^{10} КУО/г.

Спектр фізіологічних функцій лактобацилярної популяції мікробіоти людини надзвичайно широкий. Індигенні лактобацили мають повноцінний набір властивостей, які дозволяють їм успішно конкурувати з умовно-патогенними мікроорганізмами та колонізувати визначений біотоп організму. Лактобацили, які колонізують товсту кишку людини, характеризуються високою активністю киснеутворення, виразним антагоністичним ефектом щодо шкідливої мікрофлори, здатністю адгезуватися до епітеліоцитів, природною резистентністю до ряду антибіотиків, імуномодуючими властивостями, доброю виживаністю у біотопах людини та безпекою для її здоров'я.

Високі колонізаційні властивості індигенних лактобацил реалізуються за рахунок синтезу молочної кислоти, перекису водню, лізоциму, антибіотико-подібних компонентів, бактеріоцинів, що пригнічують життєдіяльність багатьох патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів.

Надзвичайно широким є спектр синтезованих лактобацилами бактеріоцинів. Більшість бактеріоцинів лактобацил вирізняються широким спектром дії та інгібують ріст численних видів умовно-патогенних грампозитивних мікроорганізмів, зокрема *Listeria monocytogenes*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium sporogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus spp.* Синтез активних бактеріоцинів є одним із чинників, що забезпечують високі колонізаційні властивості лактобацил та їх важливу регулюючу функцію у підтримці фізіологічного мікробного балансу у біоценозах.

Бактеріоцини лактобацил являють собою білкові компоненти, які фіксуються на специфічних клітинних рецепторах клітин-мішеней. Внаслідок цього порушуються процеси транспорту різних катіонів через клітинну мембрану чутливих мікроорганізмів та синтез ДНК. У деяких випадках бактеріоцини викликають лізис клітинних стінок атакуючих мікробів, ущільнення ядерного матеріалу, часткову зміну рибосом.

Найбільш вивченою групою бактеріоцинів молочнокислих бактерій є лантабіотики (низин та ін.). Лантабіотики – це сполуки з молекулярною масою < 5–10 кД, містять у структурі постреплікативно модифіковані амінокислоти, зокрема лантїонін, β-метилантїонін, ненасичені амінокислоти. Лантабіотики мають широкий спектр антимікробної дії. Вони відрізняються від інших класів бактеріоцинів амінокислотним складом і резистентністю до дії протеїназ. Показано, що, крім антимікробної дії, деякі лактобацилярні бактеріоцини затримують ріст пухлинних клітин.

Установлений також синтез лактобацилами неідентифікованих субстанцій, які мають бактеріостатичний ефект. Ці сполуки являють собою низькомолекулярні речовини непептидної природи, що проявляють свою активність у присутності кислоти або перекису водню. Вони інгібують розвиток сальмонел, шигел, клостридій, бацил, псевдомонад, стафілококів, стрептококів, бактероїдів.

Серед антагоністично активних продуктів метаболізму лактобацил особливе місце займає перекис водню, що утворюється в результаті взаємодії кисню з окисно-відновними ферментами бактеріальної клітини. Інгібуючий ефект перекису водню обумовлений сильною окиснювальною дією на клітини чутливих мікробів і руйнуванням молекулярної структури клітинних білків. У клітинах бактерій перекис водню вступає в реакцію з тіоціанатом, у результаті чого утворюється гіпоціанат з вираженою токсичністю для багатьох мікроорганізмів.

Зі здатністю синтезувати перекис водню пов'язують віруліцидну активність лактобацил. Зокрема, виявлено інгібуючу дію ацидофільних лактобацил на реплікацію вірусу імунодефіциту людини (HIV типу 1).

Великий інтерес останніми роками викликає виявлений у представників виду *L. plantarum* метаболічний шлях, що супроводжується утворенням оксиду азоту, який має важливі регуляторні та імуномодулюючі функції.

Крім того, лактобацили активно конкурують із потенційними патогенами за лімітовані поживні субстрати та місця адгезії на епітелії, а також стимулюють діяльність імунної системи господаря. В останні роки виник інтерес до здатності окремих кислоторезистентних лактобацил проліферувати у шлунку та конкурувати з *Helicobacter pylori*, сприяючи елімінації даних мікроорганізмів.

Індигенні лактобацили не тільки відіграють значну роль у підтримці колонізаційної резистентності організму. Вони також активно беруть участь у

травній, біосинтетичній, детоксикуючій та інших функціях нормофлори людини.

Лактобацили, поряд із біфідобактеріями, беруть участь у метаболізмі білків, жирів, вуглеводів, нуклеїнових кислот, жовчних кислот, холестерину, гормонів, оксалатів. Вони здатні викликати деградацію окремих токсинів, канцерогенів, алергенів, перешкоджають всмоктуванню токсичних продуктів метаболізму, наприклад, аміаку та окремих амінів, попереджають надлишковий розвиток гнильних процесів у кишечнику, інактивують шкідливі, у тому числі канцерогенні, ферменти.

Останнім часом з'явилося багато даних на користь протипухлинної активності лактобацил, механізм якої багатогранний і пов'язаний з антимікробними, ферментативними, біосинтетичними та імуностимулюючими властивостями.

Найчастіше з біотопів людини виділяються: *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. fermentum*, *L. brevis*, *L. salivarius*, *L. gasseri* та *L. helveticus* (рис. 27.5 та 27.6).

Індигенні лактобацили мають як міжвидові, так і внутрішньовидові відмінності щодо видів біологічної активності, тому загальна концентрація клітин представників роду *Lactobacillus* у визначеному біотопі не є надійним показником високого фізіологічного потенціалу даної популяції. Важливе значення мають її біологічні властивості, зокрема антагонізм щодо потенційних патогенів і ферментативна активність.

Фізіологічна значимість біфідобактерій і лактобацил для організму людини та їх виняткове значення у функціонуванні мікробної екосистеми доведене численними дослідженнями і не викликає сумнівів. При зменшенні у кишковому біоценозі рівня популяцій біфідобактерій і лактобацил та їх біологічної активності порушуються процеси всмоктування поживних речовин; засвоєння заліза, кальцію, вітаміну D; синтезу та абсорбції ендогенних вітамінів; знижується активність ряду ферментів і біологічно активних сполук; розвивається гіпопротеїнемія, авітаміноз і бактеріємія. При дефіциті даних таксонів облигатної флори зниження стійкості травного тракту до заселення його умовно-патогенними мікроорганізмами є чинником розвитку інфекційно-запальних захворювань. Продуковані умовно-патогенною флорою токсини знижують дезінтоксикаційну здатність печінки, порушують проникність кишкової стінки, пригнічують регенерацію слизового шару, призводять до розвитку диспепсії, діареї та інших морфофункціональних порушень.



Рис. 27.5. Лактобацили

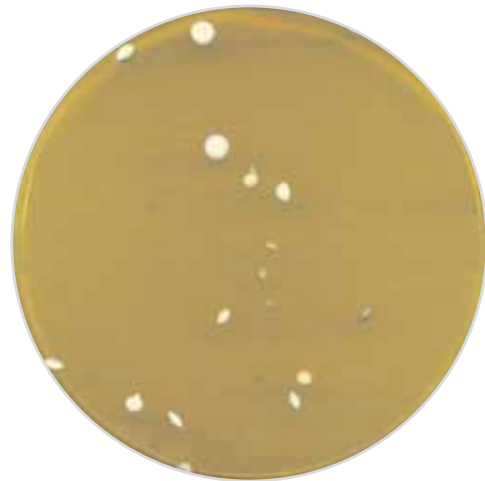


Рис. 27.6. Колонії лактобацил.

Пропіоновокислі бактерії за сучасною класифікацією відносять до порядку Actinomycetales, родини Propionibacteriaceae, роду Propionibacterium. Описано 11 видів роду Propionibacterium. Типовий вид – *Propionibacterium freudenreichii*.

Рід Propionibacterium включає чотири види “класичних” пропіоновокислих бактерій (*P. freudenreichii*, *P. acidipropionici*, *P. thoenii*, *P. jensenii*), п’ять видів так званих “шкірних” пропіоновокислих бактерій, які раніше відносили до анаеробної групи корінебактерій (*P. acnes*, *P. avidum*, *P. granulosum*, *P. propionicum*, *P. limphophilum*), а також нещодавно віднесені до пропіоновокислих бактерій види *Propionibacterium innocum* і *Propionibacterium propionicum*.

“Класичні” види роду Propionibacterium являють собою грампозитивні, нерухомі, неспоротвірні, каталазопозитивні паличкоподібні бактерії. Для них характерна неправильна та мінлива форма клітин, яка залежить від умов культивування та циклу розвитку. Зазвичай клітини булавоподібні з одним округленим і другим конусоподібним або загостреним кінцем. Клітини деяких культур можуть бути кокоподібними, подовженими, роздвоєними і навіть розгалуженими, розташовуються поодиноці, парами (у вигляді букв V або Y), короткими ланцюжками або групами у формі “китайських ієрогліфів” (рис. 27.7).

Серед пропіоновокислих бактерій зустрічаються як облигатні анаероби, так і аеротолерантні, або факультативні анаероби. У пропіоновокислих бактерій виявлені супероксиддисмутаза, каталаза

та пероксидазна активності. Ці мікроорганізми отримують енергію в процесі бродіння, основними продуктами якого є пропіонова та оцтова кислоти та вуглекислий газ.

Незважаючи на переконливі дані, що свідчать про постійну присутність пропіоновокислих бактерій у різних біотопах людини, досліджень, присвячених фізіологічній значимості даної групи прокаріотів як одного з важливих компонентів індигенної мікрофлори, значно менше, ніж щодо лактобацил і біфідобактерій. Це певною мірою пов’язано з тим, що за сучасною класифікацією бактерій до роду Propionibacterium відносять так звані “шкірні” види бактерій, окремі представники яких, наприклад *P. acnes*, *P. granulosum* і *P. avidum*, у ряді випадків можуть відігравати етіологічну роль у розвитку деяких запальних захворювань. Однак ці мікроорганізми значно відрізняються від “класичних” пропіоновокислих бактерій, які ще називають “молочними” через їх широке використання у сираварінні.

Найціннішими і найбезпечнішими представниками анаеробної популяції нормофлори людини з пропіоновокислих бактерій є види *P. freudenreichii* ssp. *shermanii* та *P. acidipropionici*.

Накопичені на даний час дані дозволяють зробити висновок про важливий внесок багатофункціональної біологічної активності пропіоновокислих бактерій у сумарний фізіологічний потенціал нормоаутофлори. Індигенні пропіоновокислі бактерії активно беруть участь у симбіотному травленні за рахунок ферментації широкого спектра вуглеводів.

Утворені при цьому органічні кислоти, переважно пропіонова й оцтова, покращують трофіку та енергетику епітеліоцитів, зміцнюють кишковий бар'єр, перешкоджають розмноженню патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів, сприяють оздоровленню мікробної екосистеми кишечника. Великий інтерес викликає встановлений в останні роки гіпохолестеринемічний ефект пропіонату.

Важливою властивістю пропіонової кислоти є здатність ефективно пригнічувати ріст не тільки популяцій бактеріальних патогенів, але й багатьох умовно-патогенних грибів. Крім того, пропіоново-кислі бактерії синтезують широкий спектр інших антибактеріальних сполук (пропіонінів), активних щодо ентеробактерій, гнилісних бактерій, грибів та інших мікроорганізмів. Особливий інтерес викликає антивірусна активність окремих пропіонінів. Водночас пропіоновокислі бактерії значно стимулюють ріст біфідофлори, проявляють антиоксидантні й антимутагенні властивості.

Велике значення має здатність пропіоновокислих бактерій синтезувати вітамін B_{12} . Представники роду *Propionibacterium* вважаються рекордсменами серед прокаріотів щодо синтезу кобаламінів – унікальних біологічно активних сполук з поліфункціональними властивостями.

Установлена антимутагенна активність пропіоновокислих бактерій, а також їх здатність реагувати ультрафіолетові пошкодження. Доведено, що пропіоновокислі бактерії знижують активність ферментів β -глюкуронідази, нітроредуктази й азо-

редуктази, під дією яких фекальні проканцерогени трансформуються в активні форми канцерогенів. Представники даного цукролітичного таксону створюють і акумулюють при відновленні нітратів і нітритів окис азоту (NO). Як відомо, ця сполука має велике значення для багатьох життєвих функцій, таких як невротрансмісія, розширення судин, перистальтика кишечника, захист слизової оболонки. Припускається, що хронічні кишкові порушення можуть бути пов'язані з недостатнім утворенням окису азоту в організмі.

Пропіоновокислі бактерії є цінним джерелом супероксиддисмутази, що має високий позитивний ефект у лікуванні хворих із серцево-судинною патологією. Великий інтерес викликає також здатність окремих штамів синтезувати порфірини, які відіграють важливу роль у багатьох окисно-відновних процесах.

Бактероїди також зазвичай приєднують до групи облигатної мікрофлори, враховуючи постійне представництво і високу концентрацію даних мікроорганізмів у кишковому біотопі, особливо у дорослих (до 10^{10} КУО/г), та численні корисні властивості. Бактероїди належать до родини Bacteroidaceae, роду Bacteroides. Типовий вид – *Bacteroides fragilis*.

Згідно 9-го видання визначника Bergey's (1994) та пізніших публікацій, рід Bacteroides включає 47 видів облигатно анаеробних грамнегативних бактерій. Клітини часто мають полісахаридну капсулу (рис. 27.8).



Рис. 27.7. *Propionibacterium acidipropionici*: електронна мікроскопія

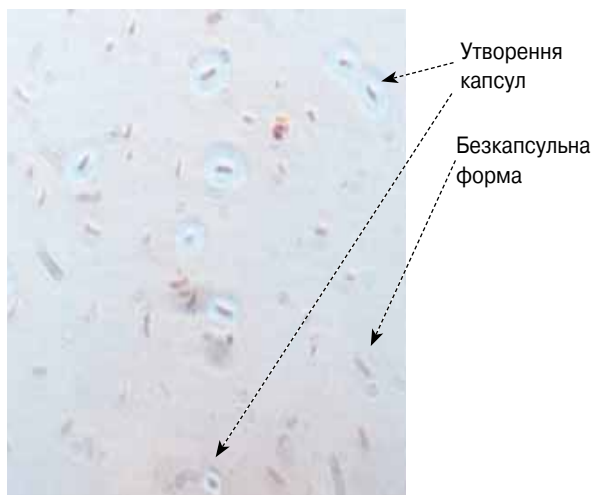


Рис. 27.8. *Bacteroides fragilis*: утворення капсул

У 1990 р. із роду *Bacteroides* 16 видів було виокремлено у новий рід *Prevotella*. Бактероїди та превотели являють собою палички розміром 1–3×0,5–0,8 мкм, часто з вираженим поліморфізмом, нерухомі або рухомі по відношенню до організму людини. Деякі кластери бактероїдної популяції активно ферментують багато вуглеводів і пептонів із накопиченням широкого спектра КЛЖК (оцтова, пропіонова, бурштинова, мурашина, молочна, масляна, ізомасляна, ізовалеріанова кислоти та ін.), метаболізують ліпіди і протеїни, беруть участь у хімічних перетвореннях холестерину, жовчних кислот, стероїдних гормонів, стимулюють імунну систему.

Оселившись у відносно відкритих порожнинах людини, бактероїди здобули екологічні ніші, які найповніше відповідають їх біологічним особливостям, зокрема поживним потребам і анаеробному характеру метаболізму. Причому, будучи облігатними анаеробами, бактероїди виявляються не тільки у практично безкисневій товстій кишці, але й у ротовій порожнині, тонкій кишці, уrogenітальному тракті жінок. Це дозволяє стверджувати, що еволюційно склались досить вигідні симбіотичні відносини між організмом людини та бактероїдами, однак такий тип відносин зберігається тільки в умовах еубіозу, у підтримці якого ключову роль відіграють представники групи ГАЦАБ (грампозитивні анаеробні **цукролітичні аспорогенні бактерії**). До складу ГАЦАБ входять біфідобактерії, лактобацили і пропіоновокислі бактерії. Переважання у біотопі вказаних мікроорганізмів, енергетичний метаболізм яких здебільшого обмежується анаеробною ферментацією вуглеводів з накопиченням КЛЖК, призводить до селективної проліферації кислоторезистентних, цукролітичних варіантів бактероїдів, обмеження безконтрольного росту бактероїдної популяції, особливо її протеолітичних клонів, і прояву агресивних властивостей щодо макроорганізму-партнера.

В умовах мікроекологічних розладів селективних переваг набувають протеолітичні групи бактероїдів, що призводить до накопичення у біотопі широкого спектра токсичних продуктів гниття білка. Інтенсивний синтез протеолітичних ферментів може спричинити послаблення кишкового бар'єра і транслокації токсичних метаболітів та живих клітин їхніх продуцентів у внутрішнє середовище організму. Чинником патогенності бактероїдів є також низка інших шкідливих ферментів, наприклад нейрамінідази, фібринолізин і нуклеази.

Здатність окремих штамів бактероїдів синтезувати полісахаридні капсули захищає їхні клітини від фагоцитозу. Синтезована бурштинова кислота

пригнічує киснезалежну бактерицидність нейтрофілів. Продуковані протеолітичні ферменти руйнують імуноглобуліни та фактори комплементу.

Реалізація бактероїдами некротизуючого ефекту відбувається за рахунок синтезу гістолітичних ферментів (колагенази, ліпаз, фібринолізину, нейрамінідази, нуклеаз та ін.). Розщеплюючи за рахунок цих ензимів тканинні структури, бактероїди успішно в них інвазують. Деякі бактероїди продукують гепариназу, яка за рахунок розщеплення гепарину сприяє тромбоутворенню, посилює тканинну ішемію і, відповідно, анаеробіоз, що активує інфекційний процес.

Оскільки бактероїди належать до грамнегативних бактерій, вони є потужним джерелом ліпополісахаридного ендотоксину, який, у свою чергу, є одним із факторів їх патогенності, що реалізується при транслокації клітин у кровообіг. Ліпополісахариди (ендотоксини) мають властивості найсильніших токсинів. Разом з тим ліпополісахариди – потужний стимулятор імунної системи, один із важливих елементів системи протівірусного та антиканцерогенного захисту організму. Постійна присутність у складі мукозної мікрофлори продуцентів ліпополісахариду формує та підтримує антиендотоксинний імунітет господаря, захищаючи його від ендотоксинового шоку. Досить значимою здатністю ліпополісахариду є неспецифічна стимуляція гуморального та клітинного імунітету, зокрема за рахунок індукції синтезу нейтрофілокінів, які регулюють кооперативну взаємодію фагоцитів, а також синтез ряду прозапальних цитокінів (ФНО- α , IL-1, IL-6 та ін.).

Незважаючи на широкий спектр факторів вірулентності, прагнення бактероїдів до розширення сфери проживання за межі приєпітеліальних біоплівки стримується строгим анаеробіозом даної групи бактерій і неможливістю зберігати життєздатність у кисневмісних тканинах і системах. Однак у патологічних умовах бактероїди здатні реалізувати свій надзвичайно високий вірулентний потенціал. Вони можуть стати причиною гнійно-запальних захворювань різної локалізації (апендициту, перитоніту, сепсису, ендокардиту, парапроктиту, гангрені окремих органів, ранової інфекції, запальних процесів порожнини рота, інфекційно-запальних захворювань статевих органів, післяопераційних ускладнень тощо).

У сприятливих умовах бактероїди атакують глибокі тканини й активно розмножуються у пошкоджених і некротизованих ділянках. Із поширенням інфікування деструкція тканин збільшується,

концентрація кисню зменшується, а розмноження бактеріодної популяції інтенсифікується. У багатьох випадках бактеріоди долають обмеження, пов'язані з анаеробіозом, вступаючи у симбіотичні відносини з іншою агресивною мікрофлорою, толерантною до кисню. Тому бактеріоди є частими учасниками мікст-інфекцій, які вирізняються швидким розвитком, гостротою перебігу, складністю діагностики і лікування. Однак із формуванням сприятливих умов, які призводять до зниження кисню й окисно-відновного потенціалу у тканинах (некрози, травми, звуження судин), а також при хірургічних втручаннях, злоякісних новоутвореннях, діабеті, лейкозі, масивній антибіотикотерапії, застосуванні імунодепресантів, кортикостероїдів тощо, бактеріоди можуть виступати як самостійний етіологічний фактор у розвитку тяжких гнійно-запальних захворювань.

Дослідженнями останніх років встановлено, що найпатогенніші види бактеріодів *B. fragilis* і *B. ureolyticus*, описані раніше як облігатні анаероби, насправді є мікроаерофілами, здатними до кисневого дихання.

Отже, незважаючи на еволюційно сформовані симбіотичні відносини між організмом людини та бактеріодами, вони є достатньо складними і напруженими. Володіючи широким спектром агресивних властивостей, бактеріоди постійно прагнуть до збільшення своєї популяції та розширення сфери проживання, і лише завдяки спільній діяльності макроорганізму та найбільш дружніх до нього симбіонтів, які є найважливішою ланкою функціонування системи антиінфекційної резистентності організму, стримується активізація бактеріодів, їх безконтрольний ріст і реалізація вірулентних властивостей. Тобто макроорганізм у процесі еволюції виробив механізм підтримки дружніх взаємовигідних відношень не тільки із сапрофітами, але й з умовно-патогенними мікроорганізмами. Однак дана форма симбіозу легко переходить у взаємну агресію з розвитком мікроекологічних порушень.

Фузобактерії – грамнегативні анаеробні бактерії, об'єднані у рід *Fusobacterium*, родина *Fusobacteriaceae*. Це плеоморфні палички, часто веретеноподібні, нерухомі, неспортовірі (рис. 27.9).

Фузобактерії метаболізують пептон або вуглеводи; здатність до бродіння зазвичай виражена слабо. Основний кінцевий продукт бродильного метаболізму – бутират, часто у поєднанні з ацетатом і лактатом. У менших кількостях фузобактерії утворюють пропіонат, сукцинат і форміат. Синтез



Рис. 27.9. Фузобактерії

великої кількості масляної кислоти при ферментації вуглеводів за рахунок здатності реалізувати маслянокисле бродіння є, очевидно, одним із механізмів захисту фузобактерій від імунної системи, оскільки добре відома здатність бутирату чинити виражену імуносупресивну дію.

Рід *Porphyromonas* вперше описаний у 1988 р. Спочатку він включав три види, які раніше відносили до роду *Bacteroides*: *Porphyromonas asaccharolytica* (попередня назва – *Bacteroides asaccharolyticus*), *Porphyromonas gingivalis* (попередня назва – *Bacteroides gingivalis*) і *Porphyromonas endodontalis* (попередня назва – *Bacteroides endodontalis*). Зараз виділена родина *Porphyromonadaceae*, до якої належить рід *Porphyromonas*, що включає 13 видів. Типовий вид – *Porphyromonas asaccharolytica*. Представники роду *Porphyromonas* представляють собою короткі палички розміром 0,5–0,8×1,0–3,0 мкм. Неспороутворюючі, нерухомі. Цукри не ферментують. Використовуються як продукти бродіння гідролізати білків, зокрема пептон. Основні продукти бродіння – н-масляна й оцтова кислоти. У незначних кількостях синтезують пропіонову, ізомаляну, ізовалеріанову та іноді фенілоцтову кислоти.

У товстокишковому біотопі здорових людей поширені представники строго анаеробних бактерій **роду *Eubacterium***. Це грампозитивні, аспорогенні, поліморфні, рухомі або нерухомі хемоорганотрофи, об'єднані у родину *Eubacteriaceae*, порядок *Clostridiales*, рід *Eubacterium*, що налічує близько 50 видів. Типовий вид – *Eubacterium limosum* (рис. 27.10).

У дітей в період грудного вигодовування еубактерії висіваються надзвичайно рідко, однак у дорослих виявляються з великою частотою та у високих концентраціях (до 10¹⁰ КУО/г). Роль цих

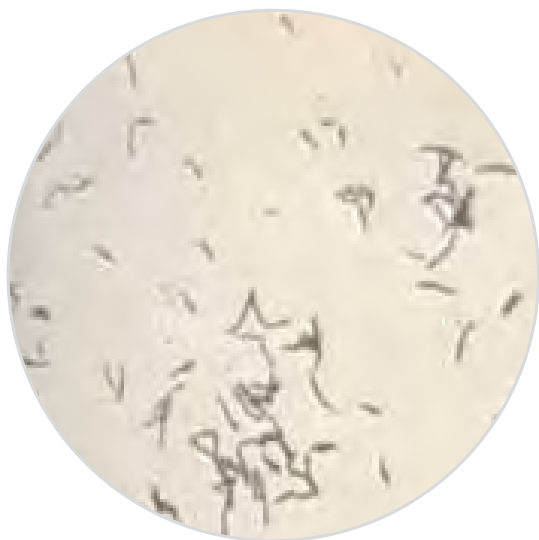


Рис. 27.10. Еубактерії

мікроорганізмів вивчена недостатньо, однак відомо, що окремі види еубактерій можуть перетворювати холестерин у копростанол, брати участь у декон'югації жовчних кислот. Причому головну роль у біологічних перетвореннях стероїдних сполук приписують саме еубактеріям.

Крім того, багато еубактерій метаболізують вуглеводи і пептони з накопиченням масляної, оцтової, мурашиної та інших органічних кислот, які використовуються епітеліоцитами в обмінних процесах. Рід *Eubacterium* у даний час нараховує понад 50 видів, багато з яких є цукролітичними, тобто здатні ферментувати вуглеводи з накопиченням суміші КЛЖК. Саме ця група еубактерій є фізіологічною для макроорганізму-симбіонта і являє собою один із компонентів мікробіоти, що у нормі співіснує з макроорганізмом на основі взаємовигідних симбіотичних відношень. Окремі варіанти цукролітичних еубактерій здатні синтезувати вітаміни, зокрема кобаламіни, амінокислоти (аланін, валін, ізолейцин), розщеплювати целюлозу, брати участь в обміні стероїдних гормонів.

Водночас слід зазначити, що, як і у випадку бактероїдів, цукролітичний кластер еубактерій у кишковому біотопі підтримується завдяки регулюючій діяльності ключових індигенних анаеробів із родів *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, які формують у біотопі умови, що створюють селективні переваги для нешкідливих популяцій досить неоднорідного роду *Eubacterium*, всередині якого

відомо багато патогенів. Установлено, що представники 16 видів еубактерій можуть слугувати етіологічним чинником розвитку в організмі людини різноманітних інфекційних процесів.

Добре відома етіологічна роль еубактерій у розвитку плевро-пульмональних гнійних ускладнень, запальних захворювань ротової порожнини, інфекційних ендокардитів, артритів, інфекцій сечостатевої системи, сепсису, абсцесів мозку та прямої кишки, післяхірургічних ускладнень.

Пептострептококи об'єднані у родину *Peptostreptococcaceae*, рід *Peptostreptococcus*, типовий вид – *Peptostreptococcus anaerobius*. Строго анаеробні грампозитивні коки роду *Peptostreptococcus* (рис. 27.11) часто зустрічаються у високих концентраціях у кишечнику здорових дорослих людей (до 10^9 – 10^{10} КУО/г). Як і еубактерії, вони практично відсутні у біотопах немовлят, які перебувають на природному вигодовуванні.

Рід *Peptostreptococcus* включає п'ять видів. Ще 8 видів на даний момент увійшли до інших таксонів. Чотири види пептострептококів зброджують вуглеводи з утворенням окремо або в різних поєднаннях широкого спектра кислот (оцтова, мурашина, пропіонова, масляна, ізомасляна, валеріанова, капронова, бурштинова) і газу. Слід зазначити, що пептострептококи належать до найпоширеніших збудників анаеробних інфекцій. Їх часто виділяють із вогнищ інфекцій при септицеміях, остеомієлітах, гнійних артритах, апендицитах, гінгівітах, пародонтозах та інших захворюваннях.

Пептококи належать до родини *Peptococcaceae*, роду *Peptococcus*. Типовий (і єдиний) вид – *Peptococcus niger*. Представників роду *Peptococcus* від-

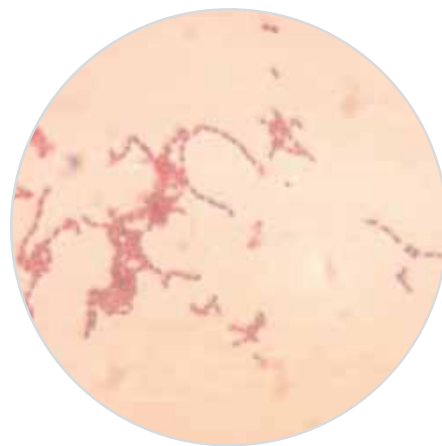


Рис. 27.11. Пептострептококи

різняє від роду *Peptostreptococcus* головним чином вищий вміст у ДНК G + C (50–51 мол. %). Клітини пептококів сферичні, діаметром від 0,3 до 1,2 мкм, розташовуються парами, тетрадами, групами або короткими ланцюжками, грампозитивні, нерухомі, неспороутворюючі.

Пептококи є хемоорганотрофами з метаболізмом бродильного типу, вимагають багатих живильних середовищ. Вуглеводи не зброджують, розкладають пептон з утворенням водню. Концентрація пептококів у біотопах людини у нормофізіологічних умовах незначна. За умови зростання популяції пептококи є етіологічним чинником розвитку інфекційно-запальних захворювань.

Клостридії – бактерії родини Clostridiaceae, роду *Clostridium*, який нараховує більше 150 видів. Типовий вид – *Clostridium butyricum*. Представникам роду *Clostridium* в останні роки надається велике значення як одному з факультативних компонентів нормофлори здорової людини. Відомо, що дана група прокаріотних організмів при еубіозі бере участь у декон'югації жовчних кислот, трофічній підтримці колоніцитів за рахунок постачання їм масляної та інших коротколанцюгових жирних кислот, підтримці колонізаційної резистентності кишкового біотопу за рахунок пригнічення агресивних мікроорганізмів, зокрема патогенних клостридій.

Вегетативні клітини клостридій являють собою палички розміром 0,3–2,0×1,5–20,0 мкм із заокругленими або іноді загостреними кінцями, розташовані у парах або коротких ланцюжках, часто роздуті за рахунок утворення ендоспор овальної або сферичної форми (рис. 27.12).

Більшість представників роду *Clostridium* – грампозитивні рухливі прокаріоти. Рух здійснюється за рахунок перитрихіально розташованих джгутиків. По мірі старіння у процесі циклу розвитку клітини втрачають рухливість, накопичують гранульозу (запасну речовину типу крохмалю) і переходять до спороутворення. Створені спори мають овальну або сферичну форму. Діаметр їх зазвичай перевищує діаметр вегетативної клітини, тому при центральному розташуванні спори у клітині остання змінює форму, стає веретенопо-

дібною; якщо спори утворюються біля клітинних кінців (термінально або субтермінально), клітини набувають форми ракеток чи барабаних паличок.

Метаболізм даної групи анаеробів надзвичайно різноманітний. Залежно від виду зброджуваного субстрату виділяють три групи клостридій: цукролітичні, протеолітичні та пуринолітичні. Цукролітичні види зброджують цукри і багатоатомні спирти; протеолітичні – метаболізують пептони та амінокислоти; пуринолітичні – пурини та інші органічні сполуки. Із вуглеводів або пептону клостридії зазвичай утворюють суміш органічних кислот і спиртів (масляна, оцтова, молочна, мурашина, бурштинова, пропіонова кислоти, етанол, пропанол, CO₂, H₂).

Установлено, що у кишечнику новонароджених клостридії з'являються вже до 6–7 доби життя і можуть сягати рівня 10⁶–10⁷ КУО/г. Надалі частота їх виділення та популяційний рівень різко знижуються у дітей, які знаходяться на природному вигодовуванні, однак може зростати до 10⁸ КУО/г у кишечнику немовлят, які вигодовуються штучними сумішами, причому в клостридіальній популяції у даному випадку часто виявляються патогенні види *Clostridium perfringens* і *C. difficile*.

У здорових дорослих людей концентрація клостридій у кишечнику може сягати 10⁶–10⁷ КУО/г. Із порушенням харчування та особливо з переважанням у дієті м'ясної їжі концентрація даних мікроорганізмів може помітно зростати.

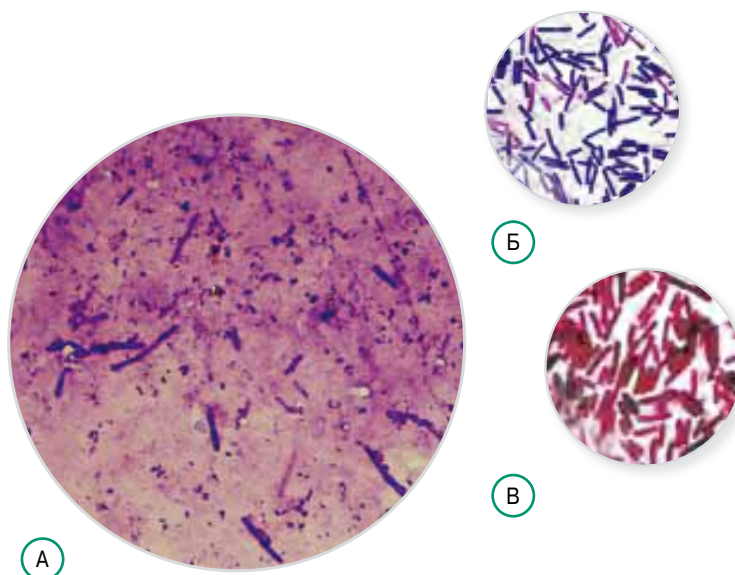


Рис. 27.12. *Clostridium perfringens* (X1000):

А – фарбування метиленовим синім; Б, В – фарбування за Грамом

При еубіозі у кишковому біоценозі переважають цукролітичні клостридії, для розвитку яких у біотопі створюються сприятливі умови за рахунок функціонування захисних індигенних бактерій. Поява та збільшення популяції пептолітичних або пуринолітичних клостридій свідчить про зниження популяційного рівня і захисних функцій індигенної цукролітичної флори.

Особливу небезпеку ендogenousні клостридії становлять як етіологічний фактор розвитку антибіотик-асоційованого псевдомембранозного коліту, збудником якого у 90–100 % випадках є представники виду *Clostridium difficile* (рис. 27.13).

Не менш небезпечні й інші патогенні клостридії, які, потрапляючи у травний тракт людини, можуть тривало зберігатися там і за сприятливих умов різко збільшувати свої популяції та викликати самостійно або в асоціаціях з аеробами багато небезпечних захворювань, зокрема анаеробну ранову інфекцію (“газову гангрену”), правець, ботулізм та інші.

Таким чином, клостридії являють собою надзвичайно різноманітну групу факультативних представників нормофлори людини, які дивують розмаїттям спектра біологічних властивостей. Поряд із фізіологічними для макроорганізму цукролітичними симбіонтами можуть зустрічатися види з високим патогенним потенціалом. Однак нормальне функціонування захисної цукролітичної флори, яка закислоє середовище кишечника, перешкоджає проростанню клостридіальних спор і сприяє їх елімінації з організму. Тому у біотопах здорової людини присутні тільки апатогенні цукролітичні клостридії у вегетативній формі, кількість клітин яких контролюється захисними функціями індигенної флори та макроорганізму і не перевищує 10^7 КУО/г, що складає не більше 0,001 % від усієї мікробіоти людини.

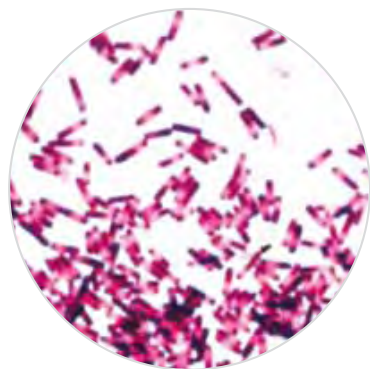
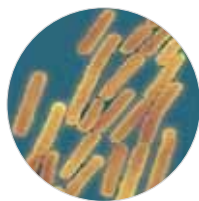


Рис. 27.13. *Clostridium difficile*



Останніми роками все частіше вказується на певну роль у функціонуванні біоценозів тонкої та товстої кишки **актиноміцетів**, які часто зустрічаються у даних біотопах. У зв'язку з тим, що актиноміцети надзвичайно широко розповсюджені у природі, вони постійно потрапляють у травний тракт людини і деякі з видів у процесі філо- та онтогенезу пристосувались до існування в окремих мікробіотопах. Актиноміцети належать до порядку Actinomycetales, родини Actinomycetaceae, роду Actinomyces, який включає близько 30 видів. Типовий вид – *Actinomyces bovis*. Особливо часто представників роду Actinomyces виділяють із ротової порожнини.

За рівнем організації дані мікроорганізми займають проміжне положення між бактеріями та грибами. Із грибами їх об'єднує здатність формувати розгалужений міцелій. Актиноміцети морфологічно надзвичайно поліморфні. Клітини представників роду Actinomyces – тонкі, прямі або злегка зігнуті грампозитивні палички розміром 0,2–1,0×2–5 мкм та нитки довжиною 10–50 мкм з вираженим галузненням. У культурі часто зустрічаються короткі палички V- та Y-подібної форми, іноді у скупченнях, схожі з клітинами пропіоновокислих бактерій, біфідобактерій, мікобактерій або коринібактерій, а також розгалужені ниткоподібні клітини різної довжини (рис. 27.14).

Актиноміцети являють собою грампозитивні, нерухомі, аспорогенні, облігатно або факультативно анаеробні бактерії, з різною кислоточутливістю. Вирізняються невибагливістю до складу середовища завдяки високим власним біосинтетичним можливостям. Ферментативна активність актиноміцетів досить різноманітна. Серед цих мікроорганізмів існують цукролітичні види, що ферментують



Рис. 27.14. Актиноміцети

широкий спектр вуглеводів, використовуючи різні шляхи анаеробного метаболізму та їх комбінації.

Кінцевими продуктами ферментації актиноміцетами глюкози є молочна, оцтова, мурашина та бурштинова кислоти без утворення газу. Багато актиноміцетів здатні до продукції вітамінів групи В, мають антагоністичну активність, обумовлену синтезом активних антибіотиків. Відомо, що серед актиноміцетів зустрічаються суперпродуценти антибіотиків, які успішно використовуються у мікробіологічній промисловості.

Попри корисні властивості окремих актиноміцетів, збільшення концентрації цих мікроорганізмів у біотопах людини слід розглядати як патологічні зміни у складі мікробіоти, оскільки серед актиноміцетів, особливо їхніх облигатно анаеробних груп, є досить багато патогенних для людини видів. Особливу небезпеку становлять збудники актиномікозу – хронічного гранулематозного гнійного ураження різних органів і систем з характерною інфільтрацією тканин, абсцесами та свищами, щільними зернами (друзами) у гної. Найчастіше етіологічним фактором актиномікозу є представники виду *Actinomyces israelii*, рідше – *A. albus*, *A. bovis*, *A. naeslundii* та ін. Практично всі патогенні актиноміцети вирізняються наявністю протеолітичної, амілазної та ліполітичної активності, здатні розщеплювати білки крові і тканин людини. У імунокомпрометованих хворих актиномікоз призводить до подальших серйозних порушень в імунній системі, а при метастазуванні актиноміцетів у головний мозок та інші внутрішні органи захворювання у більшості випадків має летальний кінець.

Із анаеробних представників факультативної мікробіоти товстої кишки людини приблизно у 50 % випадків виділяються **вейлонели**, які належать до родини Acidaminococcaceae, роду *Veillonella*, що включає 7 видів. Грамнегативні облигатно анаеробні коки роду *Veillonella* найчастіше виявляються у кишковому біоценозі. У людини найчастіше зустрічаються представники видів *V. atypica*, *V. dispar*, *V. parvula*.

У нормі рівень вейлонел у товстій кишці не перевищує 10^5 – 10^6 КУО/г. Ці мікроорганізми являють собою коки діаметром від 0,3–0,5 мкм до 2,5 мкм. Клітини розташовуються у вигляді диплококів або скупчень.

Оптимальна температура росту – 30–37 °С. Оптимальний рівень рН – 6,5–8,0. Вейлонели відрізняються складними поживними потребами, здатні метаболізувати лактат з утворенням ацетату, пропіонату, вуглекислого газу та водню. Також

зброджують піруват, малат, фумарат і оксалоацетат. Не зброджують вуглеводи та багатоатомні спирти. При метаболізмі сірковмісних амінокислот утворюють сірководень. Здатність вейлонел синтезувати в процесі своєї життєдіяльності значні кількості газів є причиною диспепсичних розладів при надлишковому розмноженні популяцій цих мікроорганізмів у травному тракті.

27.7.2. АЕРОБНІ І ФАКУЛЬТАТИВНО-АНАЕРОБНІ ПРЕДСТАВНИКИ НОРМАЛЬНОЇ МІКРОБІОТИ ТОВСТОЇ КИШКИ

Ешерихії – представники родини Enterobacteriaceae, роду *Escherichia*, який включає 5 видів. Типовий вид – *Escherichia coli*.

Це найбільш представлена частина факультативно-анаеробного компоненту додаткової ланки нормофлори (до 10^8 КУО/г), яка у нормі сприяє стимуляції імунореактивності організму за рахунок постійного антигенного подразнення системи локального імунітету. Крім того, окремі ешерихії здатні синтезувати вітаміни групи В і К, антибактеріальні речовини (коліцини і мікроцини), коротколанцюгові жирні кислоти. Однак зі зниженням популяції та послабленням протекторних властивостей облигатних цукролітичних анаеробів концентрація клітин ешерихій може різко збільшитися, проявляючи цілу низку патогенних властивостей.

Клітини представників виду *Escherichia coli* грамнегативні, аспорогенні, переважно рухомі, рухаються за допомогою перитрихіальних джгутиків, мають вид прямих паличок розміром 1,1–1,5×2,0–6,0 мкм. Розташовуються окремо або парами (рис. 27.15).

Ешерихії мають широкий спектр ферментативних властивостей. Здатні зброджувати багато вуглеводів і спиртів з утворенням пірувату, який потім перетворюється у молочну, оцтову та мурашину кислоти. Такий тип цукролітичного метаболізму називають мурашинокислим бродінням або бродінням змішаного типу. На відміну від більшості інших факультативних анаеробів, ешерихії мають гемопротейни (цитохроми і каталазу) і можуть активно розвиватися й отримувати енергію як в анаеробних, так і в аеробних умовах. Це значною мірою пояснює унікальний адаптивний механізм цих мікроорганізмів та їхню здатність швидко реагувати на зміни умов життя. У цьому зв'язку ешерихії часто зараховують до аеробних бактерій.



Рис. 27.15. *Escherichia coli*:

А – фарбування за Грамом ($\times 1000$); *Б* – електронна мікроскопія клітин ($\times 10\,000$); *В* – електронограма ($\times 20\,000$) клітини з фімбріями та секс-пілями (червоного кольору)

Здатність ешерихій реалізовувати аеробний метаболізм визначають постійне прагнення ешерихій мігрувати у зони проживання, що містять кисень.

Серйозною небезпекою перевищення концентрації клітин ентеробактерій виду *E. coli* вище допустимої є здатність цих мікроорганізмів певних патогенних груп (див. розділ 19.4) мігрувати у мезентеральні лімфатичні вузли та кров, що супроводжується інфікуванням паренхіматозних органів (печінка, селезінка, мозок, нирки, легені) із розвитком численних екстраінтестинальних інфекцій (сепсис, менінгіт, пієлонефрит, перитоніт та ін.).

Слід зазначити, що інфекційні ускладнення, які викликаються ешерихіями при збільшенні їх популяційного рівня у біоценозі, вже протягом багатьох років є однією з найсерйозніших проблем інфекційної медицини. Зазвичай це спостерігається при зниженні колонізаційної резистентності макроорганізму через зменшення концентрації цукролітичних анаеробних симбіонтів і недостатність імунного захисту. У таких умовах зазвичай збільшується рівень аеробної популяції біоценозу та її агресивні властивості, що дозволяють даній мікрофлорі долати бар'єр приєпітеліального шару і сприяти транслокації їхніх клітин у внутрішнє середовище організму. Найчастіше транслокація ешерихій має місце при масивній антибіотикотерапії, хіміотерапії, гормональній та імунодепресивній терапії, що пригнічують індигенну флору та сприяють селек-

тивній проліферації колі-бактерій з високою лікарською резистентністю.

Характерно, що у нормі не менше 90 % ешерихіозної популяції представляє собою лактозопозитивні варіанти, що зброджують вуглеводи з утворенням КЛЖК, переважно молочної, оцтової, мурашиної та піровиноградної.

Разом із тим межа, яка розділяє фізіологічні та патогенні впливи ешерихій на макроорганізм, дуже тонка, що пов'язано з унікальним фенотипічним поліморфізмом цих мікроорганізмів. У нормальній популяції *E. coli* можуть одночасно зустрічатися клони мутуалістів, які функціонують у кишковому біотопі на основі взаємовигідного симбіозу з організмом людини; коменсали, які одержують вигоду від взаємодії з макроорганізмом, але за певних умов здатні викликати патологічні процеси (потенційні патогени); паразити (істинні патогени) і “випадкові” симбіонти (транзиторна кишкова паличка).

Співвідношення між окремими кластерами ешерихій залежить від мікроекологічної ситуації в кишечнику. Зі зниженням концентрації й активності захисної індигенної мікрофлори у популяції ешерихій можуть відбутися зміни, що сприяють збільшенню клонів облігатних і потенційних патогенів. Найчастіше такі зміни є наслідком збільшення загальної концентрації клітин ешерихіозної популяції. Небезпека такого типу мікроекологічних порушень

стає очевидною, якщо враховувати надзвичайно широкий набір факторів патогенності *E. coli*: ендотоксини; екзотоксини; цитотоксини; фактори адгезії, колонізації й інвазії; антилізоцимна й антикомплементарна активність; здатність пригнічувати фагоцитоз; гістопшкоджуючі ферменти та метаболіти; гемоліз; резистентність до лікарських препаратів; здатність клітин до L-трансформації, синтез коліцинів та ін. Причому чимало з перелічених властивостей кодуються плазмідами і можуть легко передаватися близькоспорідним особинам, формуючи велику популяцію агресивної щодо макроорганізму флори. У захисті макроорганізму від патогенного впливу ешерихій основну роль виконує імунна система у кооперації з асоційованою з нею фізіологічною індигенною мікрофлорою.

Ентерококи – представники родини Enterococcaceae, роду Enterococcus, який включає 28 видів. Типовий вид – *Enterococcus faecalis*. Із роду Enterococcus у біотопі товстої кишки людини найчастіше зустрічаються представники видів *E. faecium* та *E. faecalis*. Ентерококи цих видів морфологічно дуже схожі. Клітини сферичні або овальні розміром 0,6–2,0×0,6–2,5 мкм. Розташовуються парами або короткими ланцюжками. Грампозитивні, спор не утворюють.

Ентерококи – факультативні анаероби, хемоорганотрофи з метаболізмом бродильного типу. Зброджують різноманітні вуглеводи з утворенням молочної кислоти як головного продукту бродіння. Каталазонегативні.

Характерними ознаками ентерококів, що дозволяють їх диференціювати від стрептококів, є: здатність розмножуватися у діапазоні температур від 10 до 45 °C; резистентність до жовчі, стійкість до високих концентрацій NaCl; стійкість до пеніциліну; стійкість до лужного середовища (pH 9,6).

Ентерококи, особливо виду *E. faecium*, так само, як і ешерихії, ще донедавна розглядались виключно як симбіонти людини, що тільки позитивно впливають на здоров'я макроорганізму. Ці мікроорганізми є постійними мешканцями не тільки кишечника, але й ротової порожнини та уrogenітального тракту практично здорових людей. Однак останнім часом ентерококи розглядають як збудників різних інфекційних захворювань із прогресуючою резистентністю до більшості сучасних антибактеріальних препаратів.

За існуючими даними, ентерококи можуть бути етіологічним фактором розвитку інфекцій крові, нирок і сечовидільної системи, черевної порожнини, органів статеві системи, ендокарда, м'яких тканин, вуха, параназальних синусів, очей,

легень, тканин періодонту, жовчовивідних шляхів, післяопераційних і післяпологових гнійно-запальних ускладнень. Як і ешерихії, ентерококи добре пристосовані до життя у біотопах людини, а також володіють широким спектром факторів агресії, що дозволяє їм за певних умов мігрувати у внутрішнє середовище організму, викликаючи в імунodefіцитних хворих бактеріємію, сепсис і септикопоемію.

Властива ентерококам висока природна антибіотикорезистентність, а також такі фактори вірулентності, як синтез цитолізинів, резистентність до нейтрофіл-опосередкованого фагоцитозу та кілінгу, цитотоксичний ефект на поліморфноядерні нейтрофіли та макрофаги, захист від дії молекулярного кисню та перекисів, синтез капсульних полісахаридів, антилізоцимного, антикомплементарного та анти-β-лізинового факторів, забезпечують цим мікроорганізмам можливість тривалої персистенції в осередку ураження.

27.7.3. ТРАНЗИТОРНА МІКРОФЛОРА

Транзиторна (алохтонна, залишкова) мікрофлора товстокишкового біоценозу представлена умовно-патогенними ентеробактеріями родів *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Serratia*, *Hafnia*, *Kluyvera* та іншими, бактеріями родів *Staphylococcus* і *Pseudomonas*, дріжджоподібними грибами роду *Candida* та ін. Сумарний популяційний рівень даної групи мікроорганізмів не повинен перевищувати 0,01 % від загальної кількості мікрофлори. Зі збільшенням концентрації умовно-патогенна мікрофлора здатна реалізувати притаманні їй ознаки вірулентності і стати етіологічним фактором розвитку ендогенного інфекційного процесу різної локалізації.

Слід враховувати, що транзиторна мікрофлора характеризує мікробіологічний фон довкілля, тому її ключова фізіологічна функція, очевидно, полягає в адаптації організму людини до життя у мікросередовищі конкретного регіону за рахунок "ознайомлення" імунної системи зі спектром "місцевих" мікробних антигенів. Умовно-патогенні клони транзитornoї мікрофлори можуть становити небезпеку для здоров'я людини лише на тлі мікроекологічних порушень, особливо тих, які супроводжуються імунodefіцитними станами. Зокрема розвитку такої ситуації сприяє масивна антибактеріальна терапія, в результаті якої різко пригнічується захисна фізіологічна флора, і на цьому фоні починають проліферувати антибіотикорезистентні патогени, як у монокультури, так і в асоціаціях.

У здоровому організмі мікробіоценоз, основою якого є мукозна біоплівка, що містить високу концентрацію популяцій клітин апатогенної дружньої флори та незначну кількість умовно-патогенних мікроорганізмів, є досить стабільною, саморегульованою екосистемою, здатною самостійно підтримувати структуру біоплівки, її функціональну активність, оптимальне співвідношення між окремими групами мікробіоти та симбіотичний зв'язок із макроорганізмом за рахунок реалізації специ-

фічної системи комунікативних зв'язків. У таблиці 27.3 наведені фізіологічні функції індигенної мікробіоти травного тракту.

Мікробіота товстої кишки виконує надзвичайно широкий спектр функцій, які локально та системно впливають на життєдіяльність макроорганізму. Проте, визнаючи ключову роль у функціонуванні мікробної екологічної системи людини мікробіоценозів травного тракту, не можна не враховувати значимість інших локальних екосистем.

Таблиця 27.3. Фізіологічні функції нормальної мікрофлори травного тракту

Функція	Механізм реалізації
Протиінфекційний захист (колонізаційна резистентність)	Антагоністична активність (синтез кислот, перекису водню, бактеріоцинів, лізоциму, конкуренція за їжу та місця адгезії, висока швидкість зростання популяції та ін.); противірусний захист; імуномодуюча активність
Біосинтетична	Синтез вітамінів, жирних кислот, амінокислот, амінів, пептидів, гормонів, екзополісахаридів, сигнальних молекул тощо
Травна	Участь у метаболізмі вуглеводів, протеїнів, ліпідів, нуклеїнових кислот, холестерину та ін.; транзиті нутрієнтів; регуляції м'язового тону та газового складу кишечника; регенерації епітеліальної тканини
Детоксикаційна	Інактивація та виведення отруйних сполук, руйнування мутагенів, канцерогенів тощо
Трофічна	Забезпечення епітелію субстратами гліюконеогенезу та ліпогенезу
Енергетична	Участь у забезпеченні еукаріотичних клітин енергією
Фізико-хімічна	Підтримка у приепітеліальній зоні оптимальних значень рН, редокс-потенціалу, іонного складу, в'язкості глікокаліксу
Процесинг харчових продуктів	Забезпечення первинної імунологічної толерантності до харчових антигенів
Терморегулююча	Підтримка у біотопі оптимальної температури
Регуляторна	Регуляція рециркуляції жовчних кислот та інших макромолекул; регуляція симбіозів прокаріотичних і прокаріото-еукаріотичних клітин; регуляція поведінкових реакцій, у тому числі апетиту, сну, настрою; регуляція реплікації та фенотипової експресії генів прокаріотичних і еукаріотичних клітин; регуляція апоптозу
Генетична	Сховище мікробного генетичного матеріалу

Шкірні покриви людини знаходяться у постійному безпосередньому контакті із зовнішнім середовищем, у тому числі з екзогенною мікрофлорою. Це потужний фізичний та екологічний бар'єр, який перешкоджає проникненню токсичних речовин та інфекційних агентів у внутрішнє середовище організму. Зовнішній шар шкіри представлений міцним багатошаровим роговючим епітелієм – епідермісом. Невисокий вміст вологи та бактерицидний вплив секретів залоз шкіри перешкоджає надмірному розмноженню мікроорганізмів. Епідерміс непроникний для вологи, протидіє пошкоджуючим механічним факторам і перешкоджає транслокації мікроорганізмів.

Разом із тим, шкірні покриви рясно заселені мікроорганізмами. Мікробне обсіменіння варіює від кількох одиниць до сотень тисяч клітин на 1 см², залежно від ділянки шкіри. На поверхні шкіри виявляються як аеробна, так і анаеробна мікрофлора. Поверхнева мікрофлора шкіри зазвичай має випадковий характер. Індигенна флора концентрується у глибших шарах, в ділянці устя сально-волосяних фолікулів, потових і сальних залоз, створюючи скупчення.

Концентрація та видовий пейзаж мікрофлори шкіри залежать від вмісту шкірного жиру, вологості та кислотності середовища. Секреція потових залоз, нейтральне значення pH і тепло сприяють збільшенню ступеня обсіменіння мікроорганізмами.

Найчастіше представниками шкірної мікрофлори є різноманітні види роду *Corynebacterium*, стафілококи (*S. epidermidis* і *S. saprophyticus*), мікрококи, пропіоновікислі бактерії (переважно видів *P. acnes*, *P. granulosum* і *P. avidum*).

На шкірі здорових людей зазвичай не вегетують ентеробактерії, бактерії та гриби роду *Candida*.

Шкірний біоценоз зазнає суттєвих змін з віком людини. У новонароджених поверхневий жировий шар досить щільний, потім він зменшується. Відповідно, з віком знижується щільність нормальної мікрофлори та відсотковий вміст у ній ліпофільних представників роду *Corynebacterium*.

Найбільшу антагоністичну активність щодо випадкових УПМ проявляють коринібактерії та сапрофітні стафілококи. Основні фактори їх антагонізму – ненасичені жирні кислоти, що утворюються при мікробному розщепленні шкірного жиру, та інші антибактеріальні метаболіти.

Вагінальний біоценоз містить близько 10 % мікрофлори організму жінки та відіграє провідну роль у підтримці її здоров'я. Нормальний вагінальний біоценоз жінки – специфічний, життєво важливий орган, який виконує надзвичайно широкий спектр захисних, метаболічних, регуляторних та інших функцій.

Піхва вкрита багатошаровим пласким нероговючим епітелієм, який зазнає циклічних змін у відповідь на дію статевих гормонів. Естрогенні гормони сприяють насиченню циліндричного епітелію вагіни глікогеном, який утилізується вагінальними біоваріантами цукролітичних бактерій групи *Doderlein*. Із розвитком цих мікроорганізмів утворюється значна

кількість молочної кислоти. Кисле середовище з pH 4,0–5,0 перешкоджає колонізації біотопу кислото-чутливими мікроорганізмами, тому видовий склад біоценозу досить одноманітний. Основне місце у ньому займають молочнокислі бактерії (до 97 % від загальної кількості мікроорганізмів). Частка усіх інших численних представників піхвового біоценозу у нормі не перевищує 3–4 %.

Основними механізмами контролю за складом та функціональною активністю піхвового біоценозу групою *Doderlein* є: синтез КЛЖК, які підтримують високий рівень кислотності піхвового середовища; висока адгезивна спроможність до епітеліоцитів, яка перешкоджає колонізації біото-

пу уропатогенними мікроорганізмами; продукція перекису водню, лізоциму, бактеріоцинів, що подавляють ріст інших мікроорганізмів; неспецифічна стимуляція локальної системи імунітету, активація макрофагів; підвищення рівня секреторних імуноглобулінів; накопичення нейтрофілів, активація їх секреторної та фагоцитарної функції за рахунок стимулюючої дії пептидоглікану та ліпополісахаридів клітинної стінки бактерій групи Doderlein. Індигенні бактерії сприяють оздоровленню жіночої статеві сфери також за рахунок вивільнення її від мутагенів, канцерогенів, токсинів, оксидантів і шкідливих ферментів.

З моменту першого опису у 1892 р. (А. Doderlein) лактобактерій як переважаючого мікроба нормального піхового біоценозу їхня значимість у підтримці колонізаційної резистентності жіночого уrogenітального тракту й дотепер залишається незаперечною. Відомо, що першими ознаками вагінальних дисбіотичних розладів є зниження концентрації анаеробної цукролітичної флори або втрата нею біологічних властивостей.

Із лактобацил у уrogenітальному тракті жінок частіше виявляються представники видів *L. fermentum*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. brevis* і *L. jensenii*. Зазвичай у піхві здорової жінки одночасно присутні декілька видів лактобацил, що сприяє розширенню спектра захисних біологічних властивостей біоценозу. Крім того, встановлено, що у здорових жінок лактобацили є домінуючою мікрофлорою не тільки піхви, але й уретри, що зберігає нижні відділи сечостатевого тракту від колонізації уропатогенами та їх висхідної транслокації. Кон-

центрація лактобацил у вагінальному секреті здорової жінки становить до 10^9 КУО/см³.

Ймовірно, нормофлора піхви бере участь і у противірусному захисті даного біотопу. За рахунок механізму молекулярної мімікрії адгезовані до епітелію індигенні бактерії можуть набувати у епітеліальних клітин рецепторів, комплементарних вірусним лігандам, і внаслідок цього сорбувати на своїй поверхні вірусні частинки та виводити їх із генітального тракту.

Крім облігатної, фізіологічної мікрофлори, у складі піхового біоценозу завжди містяться факультативні мікроорганізми, популяційний рівень яких у нормі не перевищує 3–4 %, хоча їх видовий склад досить різноманітний (до 20 видів). Усі ці мікроорганізми є умовно-патогенними, і при зниженні активності та популяційного рівня бактерій групи Doderlein, а також інших факторів колонізаційної резистентності жіночого організму, можуть викликати різні захворювання.

Існує цілий ряд ендогенних факторів, які прямо чи опосередковано впливають на склад вагінальної мікрофлори в організмі жінки. У нормі ці фактори компенсуються природними захисними механізмами, і склад піхового біоценозу є відносно постійним протягом усього репродуктивного періоду життя.

Однак зі зниженням резистентності організму в різні, залежні від гормональних або метаболічних змін, періоди життя жінки можливий розвиток глибоких мікроекологічних розладів генітального тракту, які можуть стати причиною вторинних, серйозних патологічних змін.

27.11.

МІКРОФЛОРА ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ І КОН'ЮНКТИВИ

У верхні дихальні шляхи мікроорганізми переважно потрапляють із пиловими частинками, що навантажені мікроорганізмами. Частина мікрофлори механічно виводиться ворсинками миготливого епітелію. Інша частина екзогенної мікрофлори затримується у носо- та ротоглотці і там гине за рахунок природних механізмів колонізаційної резистентності. Тому трахеї, бронхи та альвеоли у здорової людини зазвичай стерильні. У верхніх дихальних шляхах переважають стрептококи, лактобацили, коринформні бактерії. Також присутні

бактероїди, пептококи, пептострептококи, стафілококи та ін.

На кон'юнктиві ока є невелика кількість коринформних бактерій і стафілококів. Висока активність лізоциму та інших бактерицидних факторів слюзової рідини перешкоджає надмірній мікробній колонізації кон'юнктиви.

Таким чином, еволюційно сформовані в результаті тривалої адаптації людини до життя у світі мікробів симбіотичні взаємовідносини між макроорганізмом та його аутофлорою передбачають

наявність складного і багатогранного механізму підтримання їх стабільності. Цей механізм реалізується на метаболічному, регуляторному, внутрішньоклітинному та молекулярно-генетичному рівнях. Взаємовигідні відносини життєво важливі як для людини, так і для мікробних популяцій, що заселя-

ють її організм. Усі локальні мікробні екосистеми тісно взаємодіють між собою і з макроорганізмом, утворюючи єдину симбіотичну систему, що стабільно існує за рахунок наявності складних і різноманітних механізмів регуляції.

27.12.

ЕУБІОЗ І ЙОГО ПОРУШЕННЯ

Стан динамічної рівноваги між організмом людини, його мікробіотою та оточуючим середовищем, при якому здоров'я людини перебуває на оптимальному рівні, прийнято називати еубіозом. Еубіоз (нормобіоз) характеризується стабільним складом мікробіоценозів і повноцінним об'ємом їхніх фізіологічних функцій. Стан еубіозу є проявом гармонійного симбіозу макроорганізму з його природною симбіотичною мікрофлорою, що відображає рухому рівновагу між ними.

Існує величезна кількість чинників, які впливають на склад і функціональні властивості індивідуальних мікробних ценозів. До них, зокрема, належать генетичні характеристики кожного індивідуума, особливості становлення первинного біоценозу в неонатальному періоді, вік людини, кліматично-географічні умови проживання, побутові умови, традиції харчування тощо.

Порушення еубіозу, що виражається у розвитку мікроекологічних розладів у різних біотопах, які асоціюються зі змінами нормального складу та функцій ендогенної мікрофлори, прийнято називати дисбіозами (дисбактеріозами). У сучасних умовах мікроекологічні порушення спостерігаються у пацієнтів практично усіх клінік і стаціонарів.

У клінічній практиці дотепер широко використовується термін “дисбактеріоз”, запропонований ще у 1916 р. А. Nissle для позначення гнилісної та бродильної кишкової диспепсії, зумовленої зменшенням концентрації у кишковому вмісті “нормальної” кишкової палички. Цей термін уже давно застарів і не відповідає сучасним уявленням про характер мікроекологічних порушень у біотопі. Він обмежується констатуванням змін у бактеріальній складовій біоценозу.

Однак порушення мікробної екології супроводжується не лише зміною кількісної рівноваги між окремими таксонами бактерій. Це глибокі про-

цеси, при яких змінюється співвідношення між різними представниками біоценозу (бактеріями, грибами, вірусами, найпростішими), а також їхні біологічні особливості. Тому все частіше у професійну мову лікарів входить термін “дисбіоз”, який характеризує зміни в угрупованні мікроскопічних мешканців біотопів у цілому, що передують порушенню функціональної діяльності біоценозів і розвитку асоційованих із ним патологічних процесів. Однак принципове питання полягає не стільки у використуваних термінах, скільки у розумінні сутності проблеми та її загальнобіологічного і клінічного значення, що сприятиме більш обґрунтованому, ефективному та націленому проведенню біоценозкорегуючої терапії.

При дисбіозі (дисбактеріозі) товстої кишки значно порушується баланс між облігатною, факультативною і транзитною мікрофлорою біотопу. Це супроводжується зниженням фізіологічної активності нормальної мікрофлори, що виражається у появі різноманітних дисфункцій кишечника. Із формуванням дисбіозу насамперед зменшується концентрація у біотопі облігатних представників анаеробної цукролітичної флори (біфідобактерій, лактобацил тощо), і на цьому фоні спостерігається зростання рівня популяцій УПМ (ешерихій, ентерококів, клостридій, стафілококів, протей, дріжджоподібних грибів та ін.) і збільшення їх агресивного потенціалу.

Накопичення “критичного рівня” УПМ, яке супроводжується закономірною активізацією її вірулентних властивостей, може призвести до розвитку серйозних патологічних розладів. Поглиблення дисбіозу асоціюється з порушеннями метаболічних, морфокінетичних, функціональних, а іноді й структурних змін товстої кишки, з активацією процесів перекисного окислення ліпідів, пригніченням антиоксидантного захисту, зменшенням активнос-

ті ретикулоендотеліальної системи та імунологічних процесів, зниженням детоксикуючої функції печінки, порушенням ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот, синтезу вітамінів, ферментів, медіаторів, КЛЖК, накопиченням токсичних сполук. Одночасно знижуються процеси ферментації та засвоєння поживних речовин, у яких активну участь бере біоплівкова індигенна мікробіота, пригнічується фізіологічна регенерація колоноцитів, ушкоджуються міжклітинні мембрани, утворюються тканинні антигени, підвищується проникність кишкового бар'єра для білкових макромолекул із розвитком харчової алергії.

При дисбіозі (дисбактеріозі) тонкої кишки спостерігається значне збільшення концентрації просвітної мікрофлори, що призводить до передчасної декон'югації жовчних кислот і втрати їх з калом, утворення гідроокисів жирних і жовчних кислот. Надлишок жовчних кислот у товстій кишці посилює її моторику, викликає діарею і стеаторею, а їх дефіцит у тонкій кишці призводить до порушення всмоктування жиророзчинних вітамінів і розвитку жовчнокам'яної хвороби. Окремі бактеріальні токсини та метаболіти, наприклад, феноли та біогенні аміни, можуть зв'язувати вітамін B_{12} . Із порушенням ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот відбуваються зміни у метаболізмі холестерину та стероїдних гормонів.

У фізіологічних умовах потраплянню мікроорганізмів до тонкої кишки зверху перешкоджають екстремально кислий шлунковий сік, лізоцим, жовчні кислоти, секреторний імуноглобулін А. Висхідна транслокація з товстої кишки обмежується активною пропульсивною моторикою тонкої кишки, захисною функцією ілеоцекального клапана і механізмами колонізаційної резистентності макроорганізму та фізіологічної мікрофлори.

Надмірна проліферація мікробів у тонкій кишці може виступати як один із патогенетичних факторів хронічної рецидивуючої діареї, призводити до стеатореї та B_{12} -дефіцитної анемії, гіпо-авітамінозу та білкової недостатності, транслокації бактерій та їх токсинів із кишечника у кров'яне русло, виникнення ендотоксинемії з можливою генералізацією інфекції.

Деякі представники дисбіозної флори мають цитотоксичні властивості і пошкоджують епітелій тонкої кишки. Це спричинює зменшення висоти ворсинок і поглиблення крипт, дегенерацію мікроворсинок, мітохондрій та ендоплазматичної мережі. Проникність слизової оболонки тонкої кишки для мікробів та їхніх токсинів вища, ніж товстої,

особливо в умовах запалення, що сприяє патологічній транслокації живих клітин та їхніх метаболітів з просвіту кишки у кров і лімфу та може спричинити ендогенні інфекції.

При дисбіозі (дисбактеріозі) урогенітального тракту спостерігається проліферація умовно-патогенної флори за рахунок зниження концентрації та захисних функцій бактерій групи Doderlein. Це може бути пусковим механізмом для розвитку цілої низки серйозних патологічних змін у біотопі, а також в інших органах.

Дисбіоз (дисбактеріоз) ротоглотки часто провокує розвиток не тільки запальних захворювань ротової порожнини, але й дихальних шляхів, стравоходу, шлунка і кишечника. Розташування даного біотопу поблизу головного мозку викликає великий ризик розвитку інфекційних захворювань центральної нервової системи.

Незважаючи на певну специфіку мікроекологічних розладів у різних біотопах, слід враховувати тісний зв'язок між локальними мікробними системами, кожна з яких являє собою частину загальної мікроекологічної системи, що зв'язана в єдине ціле складними, розгалуженими ланцюгами взаємодії між окремими біоценозами та кожною мікробною екосистемою з макроорганізмом у цілому. Тому порушення мікробної екології у будь-якому з біотопів неминуче буде залучати у патологічний процес інші біотопи, а також взаємозалежні від мікробної екології стерильні органи та системи.

Мікробна екосистема людини, з одного боку, виділяється серед інших систем феноменально багатофункціональною, життєзабезпечуючою активністю, але з іншого – вирізняється надзвичайно високою вразливістю, є специфічним біологічним індикатором будь-яких змін в організмі. Складні, багатогранні механізми тісного взаємозв'язку між окремими мікробними популяціями біоценозів у нормі наділяють їх широким спектром біологічної активності і забезпечують стійкість даних мікроекологічних систем. Водночас ці самі механізми є причиною високої чутливості мікробної системи до різних факторів ендогенного та екзогенного характеру, оскільки пригнічення однієї з індигенних складових може призвести до розбалансування та дестабілізації всього багатокomпонентного мікробіоценозу.

Причини розладів у мікробному статусі людини дуже різноманітні. Відомо безліч різних факторів ендогенної та екзогенної природи, які суттєво впливають на мікробну екологію біотопів людини та сприяють розвитку дисбіозів.

Найпоширеніші фактори розвитку дисбіозів

• Екзогенні:

- техногенне забруднення довкілля (іонізуюче випромінювання, важкі метали та інші токсичні сполуки);
- несприятливі санітарно-гігієнічні умови життя;
- кліматично-географічні зміни;
- професійна діяльність, пов'язана з впливом шкідливих факторів (промислові отрути тощо);
- травми та інші фактори, пов'язані з фізичним або хімічним впливом на організм.

• Ендогенні:

- первинні порушення процесу формування біоценозу у період новонародженості (перинатальні інфекції, погіршення репродуктивного здоров'я населення, патологія вагітних і роділь, штучне вигодовування дітей, порушення умов утримання новонароджених, неадекватна терапія, вроджені анатомічні аномалії тощо);
- стресові стани;
- нераціональне харчування;
- вікові зміни;
- нераціональна медикаментозна терапія (антибіотики, цитостатики, імунодепресанти, променева та хіміотерапія, гормональні препарати, обволікаючі, відхаркувальні, проносні препарати тощо).

Особливу роль у збільшенні числа пацієнтів із дисбіозами відіграє широке розповсюдження факторів, які викликають порушення первинного становлення мікроекологічної системи. Зокрема, етіологія дисбіозів пов'язана з погіршенням репродуктивного здоров'я жінок і чоловіків, порушеннями умов утримання новонароджених, зі штучним вигодовуванням немовлят і нераціональним застосуванням у неонатології медикаментозної терапії. Патологічні зміни процесу первинного становлення мікробної екологічної системи в антенатальному і неонатальному періодах є основною причиною розвитку мікроекологічних розладів у дітей, а також формування популяції дорослих із дисбіозами та асоційованими з ними захворюваннями.

Великий вплив на стан мікробних екосистем людини чинять несприятливі зміни навколишнього середовища. Його техногенне забруднення, що супроводжується підвищенням токсичності атмос-

ферного повітря, природних вод, продуктів харчування тощо, виражено негативно впливає на мікробні біоценози. Зокрема, промислові отрути, пестициди, важкі метали та інші хімічні сполуки, потрапляючи в організм людини з водою, їжею, повітрям, здатні викликати порушення мікроекологічного характеру.

Потужний негативний вплив на мікробну екосистему чинить масивне, часто неадекватне, застосування антибіотиків, особливо з профілактичною метою.

Висока небезпека нераціонального застосування антибіотиків значною мірою пов'язана зі штучною селекцією УПМ із множинною лікарською стійкістю та їх широким розповсюдженням не лише у медичних закладах, але й накопиченням у довкіллі. Це вимагає раціонального, обґрунтованого та адекватного підходу до застосування антибактеріальної терапії.

Дисбіотичні розлади у великій кількості випадків є пусковим механізмом розвитку широкого спектра інфекційних і соматичних захворювань. Нижче наведено перелік захворювань, етіопатогенез яких пов'язується з дисбіотичними розладами.

Захворювання і патологічні стани, етіопатогенез яких може бути зумовлений порушеннями мікробної екосистеми

- Діареї, закрепи, коліти, синдром подразненої кишки
- Гастрити, дуоденіти, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки
- Гіпо- та гіпертензія
- Гостра мезентеріальна ішемія
- Гіпо- та гіперхолестеринемія
- Коагулопатії
- Ревматоїдні артрити, спондилоартрити, інші ураження суглобів і сполучної тканини
- Злоякісні новоутворення шлунка, товстої кишки, грудної залози
- Порушення менструального циклу
- Карієс
- Сечокам'яна та жовчнокам'яна хвороби
- Бронхіальна астма, atopічні дерматити, харчова алергія, інші алергічні прояви
- Портальна системна енцефалопатія
- Опортуністичні ендо- та суперінфекції різної локалізації
- Подагра та інші порушення водно-сольового обміну
- Інсуліннезалежний цукровий діабет
- Синдром "трансплантат проти господаря"

- Безпліддя, передчасні пологи
- Неонатальна анемія, кахексія
- Зниження ефективності гормональних проти-заплідних засобів

Оскільки дисбіози характеризуються не тільки якісними та кількісними змінами у складі нормофлори, але й порушеннями структури та функціональної активності біоплівки в цілому, вони маніфестують широким спектром клінічних проявів, як мікробіологічного, так і клінічного характеру. Наприклад, дисбіотичні розлади товстої кишки спочатку проявляються у формі порушень процесів травлення та всмоктування, метаболічних та імунних розладів, порушень моторної функції кишечника, морфофункціональних змін слизової тощо. Надалі конфлікт у системі “макроорганізм – мікрофлора”, що розвивається та поглиблюється при дисбіозі, може супроводжуватися різними локальними і системними порушеннями в організмі.

Мікроекологічні порушення настають задовго до клінічних проявів, і їх своєчасна діагностика та усунення можуть попередити подальші відхилення у гомеостазі людини. Інакше дисбіотичні зміни скоро проявляють себе місцевими симптомами, а потім і важкими вторинними розладами, оскільки неминуче тягнуть за собою поступове розгортання цілого ланцюга патогенетичних ланок, розвиток яких призводить до формування хронічних запальних за-

хворювань у різних тканинах, органах і системах. Перебіг захворювань ускладнюється підвищенням при дисбіозах вірулентності мікроорганізмів, що може бути причиною гематогенного та лімфогенного обсіменіння організму та переходу локального патологічного процесу в генералізовану форму.

Таким чином, мікроекологічні розлади являють собою серйозні порушення у системі філогенетично сформованого симбіозу людини з її аутофлорою і часто бувають причиною розвитку і підтримки численних патологічних процесів у різних органах і системах людини. Тому питання профілактики та лікування дисбіотичних розладів уже протягом кількох десятиліть залишаються у центрі уваги сучасної медицини, мікробної екології людини та клінічної мікробіології.

Своєчасна діагностика дисбіозу дозволяє обрати правильну тактику лікування, попередити поглиблення дисбіотичних розладів, а також розвиток і ускладнення інших захворювань.

Нині розроблено широкий спектр загальних і специфічних методів оцінки стану мікробної екології людини. До них належать мікробіологічні дослідження біологічних секретів різних біотопів (фекалій, слини, вагінального вмісту, секрету тонкої кишки, шлункового соку, жовчі тощо), гістохімічні, морфологічні, молекулярно-генетичні методи дослідження мікроорганізмів, методи дослідження біоматеріалу, навантажувальні тести і багато інших.

27.13.

ЗАСОБИ БАКТЕРІАЛЬНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ І ТЕРАПІЇ

Сучасні методи корекції порушень у мікробній екосистемі людини базуються на використанні широкого спектра біологічних препаратів і спеціальних харчових продуктів. Основні групи засобів пробіотичної дії наведені у табл. 27.4.

Серед засобів, які використовуються у лікуванні хворих на дисбіози, пріоритетне місце займають пробіотики.

Пробіотики включають у себе фармацевтичні препарати, спеціальні продукти та біологічно активні добавки на основі живих клітин цілющої мікрофлори, котрі за природного способу введення здійснюють позитивні ефекти на фізіологічні, біохімічні та імунні реакції організму господаря через

оптимізацію та стабілізацію функції його нормальної мікрофлори.

У літературі ще часто зустрічається термін “еубіотики”, яким раніше називали бактерійні препарати на основі живої мікрофлори кишкового походження (“Біфідумбактерин”, “Колібактерин”, “Біфікол” та інші).

В Україні перші засоби бактеріальної терапії на основі живих клітин кишкової мікрофлори під назвою еубіотики отримали широке розповсюдження у середині 70-х років минулого століття. Це одностамові або двокомпонентні бактерійні препарати на основі ліофілізованої біомаси біфідобактерій, кишкової палички та лактобацил (“Біфідумбакте-

Таблиця 27.4. Класифікація сучасних засобів для відновлення нормальної мікрофлори

Група препаратів (продуктів)	Діючі компоненти
1. Пробіотики (фармацевтичні препарати, спеціальні продукти та біологічно активні добавки)	Жива біомаса фізіологічної мікрофлори
2. Препарати на основі інактивованих мікроорганізмів	Інактивована біомаса пробіотичної мікрофлори
3. Пребіотики	Речовини, що сприяють селективному збільшенню популяції фізіологічної мікрофлори у кишечнику
4. Синбіотики	Комплекс пробіотика та пребіотика
5. Препарати метаболітного типу	Фізіологічно активні метаболіти пробіотичної мікрофлори
6. Продукти функціонального харчування	Живі мікроорганізми, їхні метаболіти та/або інші сполуки, що позитивно впливають на кишкову мікрофлору
7. Нутрицевтики	Поживні субстрати, що сприяють оздоровленню кишечника

рин”, “Біфікол”, “Колібактерин” і “Лактобактерин”), які ще й досі часто використовуються у лікуванні хворих на дисбіози.

Останніми роками асортимент пробіотиків значно розширився.

Препарати пробіотичного ряду, що використовуються зараз у клінічній практиці, можна поділити на 7 поколінь: I – пробіотики на основі монокультур облигатної нормофлори кишечника (Біфідум-бактерин, Колібактерин, Лактобактерин та ін.); II – 2–4-компонентні пробіотики на основі облигатної або факультативної нормофлори кишечника (Біфіформ, Біфікол, Лінекс, Капсули йогурту та ін.); III – пробіотики на основі транзитних мікроорганізмів, що не властиві для нормофлори людини (Бактисубтил, Біоспорин, Ентерол, А-бактерин, Лактовіт форте та ін.); IV – синбіотики (Екстралакт, Біфілакт-екстра, Вітабаланс-3000 та ін.); V – препарати на основі рекомбінантних генноінженерних штамів (Субалін); VI – полікомпонентні пробіотики на основі комплексу ліофілізатів штамів лактобацил і біфідобактерій (Полібактерин, Біфідум-мульти, Symbiolact, Probiotic та ін.); VII – мультипробіотики на основі “живих” мутуалістичних симбіозів фізіологічних цукролітичних бактерій (пробіотики групи Симбітер і Апібакт).

Позитивний вплив пробіотика на організм базується на багатогранності властивостей фізіологічної мікрофлори. Механізм реалізації пробіотичного ефекту передбачає здатність пробіотика активно пригнічувати життєдіяльність патогенної

й умовно-патогенної мікрофлори, зміцнювати бар’єрну функцію слизових оболонок, активізувати природну мікробіоту, позитивно впливати на її метаболічну активність, стимулювати імунну систему, брати участь у покращенні травної функції, проявляти антитоксичні, антимутагенні й антиоксидантні властивості та ін.

Нижче представлені механізми позитивного ефекту препаратів і продуктів пробіотичного ряду:

Механізми позитивного ефекту пробіотиків на основі фізіологічних мікроорганізмів

- Інгібування росту потенційно шкідливих мікроорганізмів у результаті продукції антимікробних субстанцій, конкуренції з ними за рецептори адгезії та поживні речовини, активації імунокомпетентних клітин і стимуляції імунітету
- Стимуляція росту представників індигенної флори в результаті продукції вітамінів та інших рістстимулюючих факторів, нормалізації рН, еН-потенціалу, нейтралізації токсинів
- Відновлення й оптимізація функціонування біоплівки, що вистилає слизову біотопів
- Зміна мікробного метаболізму, що веде до підвищення або зниження синтезу й активності бактеріальних ферментів і, як наслідок, продукції відповідних метаболітів (ЛЖК, глютаміну, аргініну, вітамінів, пептидогліканів та ін.), які мають здатність місцево або після проникнення у кров та інші біологічні рідини

макроорганізму безпосередньо втручатися у метаболічну активність клітин відповідних органів і тканин, модулювати їхні морфокінетичні характеристики, фізіологічні функції, біохімічні та поведінкові реакції

- Інші механізми (прямі ефекти компонентів мікробних клітин або їх метаболітів після їх всмоктування з травного тракту на ферментативні та інші клітинні реакції гормональних, нервових, видільних, імунних та інших систем, органів і тканин)

Одним із широко застосовуваних підходів до відновлення нормофлори кишечника є використання різних сполук, які вибірково стимулюють ріст популяцій фізіологічних індигенних бактерій і отримали назву “пребіотики”. Пребіотики – це речовини, що не гідролізуються і не абсорбуються у верхніх відділах травного тракту; вони повинні бути селективним субстратом одного або кількох видів корисної мікрофлори кишечника за рахунок стимуляції їх росту та/або метаболічної активності, внаслідок чого покращувати склад кишкової мікрофлори, а отже, й здоров'я господаря.

Найвідомішими пребіотиками є наступні сполуки: фруктозо-олігосахариди; фруктани; галакто-олігосахариди; лактулоза; харчові волокна; різні рослинні та мікробні екстракти (морквяний, картопляний, кукурудзяний, рисовий, гарбузовий, часниковий, дріжджовий та ін.); пектини; екстракти водоростей та ін.

На основі цих сполук створено широкий асортимент лікарських препаратів та біологічно активних добавок до їжі, що рекомендовані для застосування у схемах лікування хворих із порушеннями у мікрофлорі кишечника.

Накопичено чимало інформації щодо сприятливого впливу окремих пребіотиків на стан здоров'я хворих на шлунково-кишкові, гепатобіліарні, серцево-судинні та інші захворювання.

З використанням пребіотиків необхідно враховувати можливість (при неадекватному використанні препаратів) надмірної проліферації у травному тракті популяцій потенційно шкідливих цукролітичних мікробів і небезпеки розвитку пов'язаних із цим негативних патологічних процесів. Зокрема, враховуючи функцію лактулози та інших олігосахаридів як осмотичного проносного, їх не можна призначати при діареях. Пребіотики можуть також підсилювати синдром надлишкової мікробної колонізації тонкої кишки та пов'язані з цим дисфункції. Вказується, що деякі пребіотики можуть викликати

ферментативні порушення у товстій кишці, породжувати кишкові кольки, метеоризм, діарею.

Широке застосування в гастроентерології отримали в останні роки харчові волокна. Використання даного виду субстратної терапії дозволяє у деяких випадках досягти позитивного ефекту при різних захворюваннях шлунково-кишкового тракту, гепатобіліарної системи та ін. Слід враховувати, що харчові волокна можуть слугувати сорбентом для цукролітичної флори, що розщеплює поліглікани, і сприяти затримці даної мікрофлори в кишечнику.

Найраціональнішим є комплексне застосування пребіотиків і пробіотиків. Такий спосіб біотерапії дозволить попередити можливі негативні ефекти використання пребіотиків завдяки збільшенню популяції індигенної фізіологічної флори за рахунок активності екзогенних пробіотичних бактерій.

Частково комплексне використання позитивних властивостей пробіотиків і пребіотиків реалізоване у розробці та використанні комбінованих препаратів – “синбіотиків”, які містять комплекс живих клітин пробіотичних мікроорганізмів і сполук, що стимулюють їх ріст. Недостатню ефективність багатьох із цих препаратів можна пояснити тим, що ліофілізована біомаса пробіотика значно довше активізується в агресивному середовищі травного тракту, ніж відбувається знищення пребіотика транзитною та індигенною мікрофлорою травного тракту. Більш раціональними є схеми комплексного використання пробіотиків і пребіотиків з урахуванням індивідуального механізму дії *in vivo* кожного з цих препаратів з метою досягнення синергізму їх активності.

Ще одну групу засобів біологічної терапії, використовуваних для модуляції складу та функцій кишкового біоценозу, становлять препарати на основі метаболітів нормофлори та структурних компонентів клітин. Встановлена здатність окремих препаратів такого типу підвищувати протипухлинний імунітет.

Відомі також препарати на основі інактивованих клітин молочнокислої мікрофлори. Один із припустимих механізмів їхньої дії полягає у пригніченні адгезивних властивостей потенційно небезпечної мікрофлори за рахунок екранування інактивованими пробіотичними клітинами специфічних рецепторів на епітелії. Встановлено, що для прояву антагоністичної ефективності вбитим пробіотиком його необхідно використовувати у десятикратному об'ємі порівняно з живим препаратом. Найвірогідніше основний пробіотичний ефект інактивованої

пробіотичної мікрофлори полягає у стимулюючому впливі на імунну систему, оскільки інактивовані бактерії є потужним джерелом імуногенних сполук, зокрема пептидоглікану.

Великі надії у вирішенні питань покращення мікроекологічного здоров'я населення покладаються на продукти функціонального харчування. Це група продуктів, які при систематичному використанні здатні нормалізувати і регулювати окремі функції та біохімічні реакції як певних органів і систем, так і організму людини в цілому. Критеріями "функціональності" продуктів є наявність у них живих клітин біфідофлори та інших пробіотичних мікроорганізмів, біфідогенних факторів рослинного, мікробно-

го та тваринного походження, харчових волокон, антиоксидантів тощо.

Таким чином, нині пропонується широкий арсенал засобів для підтримання та відновлення складу і функціональної активності фізіологічних мікробних систем людини. Раціональне та цілеспрямоване їх застосування, з урахуванням індивідуальних особливостей кожного хворого, характеру мікроекологічних порушень і супутніх хвороб, а також складу та біологічної активності використовуваного препарату, є вельми перспективним і, ймовірно, у найближчому майбутньому стане одним з ефективних методів покращення здоров'я населення.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ:

1. Яке значення має нормальна мікрофлора тіла людини?
2. Дайте визначення мікробної екології людини.
3. Дайте визначення нормальної мікрофлори тіла людини.
4. Як функціонують біоплівки?
5. Охарактеризуйте біотоп кишкового тракту людини.
6. Яка мікрофлора називається транзиторною?
7. Опишіть фізіологічні функції нормальної мікрофлори травного тракту.
8. Що таке еубіоз та які наслідки має його порушення?
9. Як можна поновити стан еубіозу?
10. Що таке пребіотики, пробіотики та який механізм їх дії?

28 РОЗДІЛ

САНІТАРНА МІКРОБІОЛОГІЯ

Санітарна мікробіологія – це наука про мікрофлору довкілля (води, повітря, ґрунту) і пов'язані з нею процеси, які можуть несприятливо впливати на здоров'я людей. Предметом вивчення санітарної мікробіології є мікрофлора навколишнього середовища та її вплив на здоров'я людей. Нині санітарна мікробіологія – це самостійна наука, яка стоїть на стику трьох дисциплін: мікробіології, гігієни, епідеміології, але рівною мірою необхідна спеціалістам різних профілів.

Початком розвитку санітарної мікробіології можна вважати 1888 рік, коли вперше французький лікар Є. Масе запропонував розглядати кишкову па личку як показник фекального забруднення води.

Задачі санітарної мікробіології:

1. Розробка, удосконалення, оцінка мікробіологічних методів дослідження об'єктів навколишнього середовища. При цьому санітарна мікробіологія базується на класичних методах загальної мікробіології, широко використовуються останні досягнення медичної, ветеринарної мікробіології, гігієни, епідеміології, імунології, хімії та інших наук, а також комп'ютерної техніки.

2. Оцінка шляхів впливу людини і тварин на оточуюче середовище. Ця проблема цікавить санітарних мікробіологів у зв'язку з тим, що і людина, і тварини є джерелом забруднення навколишнього середовища як патогенними мікроорганізмами, так і іншими мікробами, які можуть шкідливо впливати на об'єкти довкілля.
3. Вивчення умов потрапляння, надходження, тривалості виживання патогенних мікробів у навколишньому середовищі.
4. Розробка рекомендацій щодо оздоровлення навколишнього середовища шляхом впливу на його мікрофлору і оцінка ефективності заходів, проведених у цьому напрямку.
5. Використання корисних мікроорганізмів (мікробів-деструкторів) для очистки навколишнього середовища від шкідливих речовин.

Санітарна мікробіологія обґрунтовує нормативи, за якими можна судити про відповідність мікрофлори навколишнього середовища та його окремих об'єктів мікробіологічним вимогам. Мікробіологічні нормативи повинні бути узгоджені із загально-гігієнічними вимогами, бо мікроби перебувають у сукупності з іншими факторами довкілля.

Основні принципи регламентації мікробного забруднення об'єктів навколишнього середовища на сучасному етапі розвитку мікробіологічної науки та методів санітарно-мікробіологічних досліджень такі: 1. Відсутність збудників бактеріальної та вірусної етіології у певних об'ємах (води, повітря) і масі (ґрунту, харчових продуктів). 2. Обґрунтування мікробіологічних показників та їх допустимих рівнів, при яких об'єкти навколишнього середовища вважаються безпечними в епідемічному відношенні. 3. Використання в якості регламентуючих показників індикаторних (санітарно-показових) мікроорганізмів.

Індикаторний принцип був і залишається провідним при оцінці як бактеріального, так і вірусного забруднення. Необхідність використання індикаторних санітарно-показових мікроорганізмів зумовлена труднощами, які мають місце при безпосередньому визначенні патогенних мікроорганізмів: їх нерівномірним розповсюдженням, трудоемкістю та недостатньою ефективністю існуючих методів для визначення кількості всіх можливих збудників захворювань бактеріальної та вірусної природи.

Санітарно-показовими мікроорганізмами (СПМ) називають мікроби, які є представниками нор-

мальної мікрофлори тіла людини і служать показниками санітарного неблагополуччя об'єкта, тобто його забруднення виділеннями людини.

При виборі санітарно-показового мікроорганізму приймають до уваги індикаторну цінність того чи іншого мікроорганізму по відношенню до відповідних патогенних бактерій та вірусів і ступінь розробки методів їх визначення. При цьому необхідно враховувати критерії санітарно-показових мікроорганізмів.

Критерії санітарно-показових мікроорганізмів:

- 1) вони повинні постійно перебувати в організмі людини і тварин і постійно виділятися в зовнішнє середовище;
- 2) не повинні розмножуватися у зовнішньому середовищі;
- 3) стійкість і час виживання повинні перевищувати такі у патогенних мікроорганізмів;
- 4) у зовнішньому середовищі не повинно бути схожих мікроорганізмів;
- 5) вони не повинні змінюватися у зовнішньому середовищі;
- 6) повинні легко ідентифікуватися та диференціюватися.

Серед факторів довкілля, які впливають на життя людини, повітря займає одне з провідних місць. Наука, яка вивчає мікрофлору повітря, називається аеромікробіологією. Біологічні об'єкти, які перебувають у зваженому стані, називаються аеропланктоном. Повітря – несприятливе середовище для життя мікробів. Відсутність поживних речовин, вологи, оптимальної температури, згубна дія сонячного опромінення та висушування не створюють умов для збереження мікробів, і більша частина їх гине. Але у повітрі існує “власна повітряна мікрофлора”, для якої повітря є природним середовищем мешкання. Ця гіпотеза вперше була

висунута академіком М. Г. Холодним, який вказав на те, що деякі леткі речовини повітря можуть бути поживним субстратом для мікробів повітря. Наявність у повітрі пігментних форм мікроорганізмів, найбільш резистентних до впливу сонячних променів, також підтверджує гіпотезу про існування у повітрі власної мікрофлори.

Мікрофлора атмосферного повітря формується в основному за рахунок мікроорганізмів ґрунту, води і рослин. У повітрі закритих приміщень, як і в атмосферному повітрі, більшість мікроорганізмів перебуває у пиловій фазі аерозолі (діаметр часток 10 мкм – 1 мм). Максимальну кількість мікро-

організмів в атмосферному повітрі можна знайти у червні – серпні, а мінімальну – в грудні – січні. Присутність санітарно-показових мікроорганізмів в атмосферному повітрі – досить рідкісне явище. Лише іноді в місцях масового скупчення людей із атмосферного повітря можна виділити стафілококи і стрептококи.

У повітря можуть потрапити з дихальних шляхів хворої людини збудники кору, скарлатини, вітряної віспи, натуральної віспи, грипу, епідемічного паротиту, кашлюку, цереброспінального менінгіту, туберкульозу та ін. Але безпосередньо визначити їх у повітрі дуже складно. Про пряму епідеміологічну небезпеку роблять висновок за кількістю гемолітичних стрептококів і стафілококів у повітрі. При оцінці санітарного стану закритих приміщень, залежно від задач дослідження, визначають: загальне мікробне число, санітарно-показові мікроорганізми (стафілококи, альфа- і бета-гемолітичні стрептококи, які є показниками контамінації повітря мікрофлорою носоглотки людини). Нормативи бактеріального забруднення і вмісту санітарно-показових мікроорганізмів у повітрі закритих приміщень ще до кінця не розроблені. Вони повинні бути обґрунтовані з урахуванням типу, призначення приміщення і класу чистоти. Особливо важливо проводити санітарно-мікробіологічні дослідження повітря в хірургічних і дитячих відділеннях лікарень, операційних, пологових будинках – там, де різні мі-

кроорганізми (патогенні, умовно-патогенні та деякі сапрофіти) можуть викликати внутрішньолікарняні інфекції або тяжкі ускладнення після операцій, пологів у людей з низькою опірністю організму. У повітрі лікарняних приміщень, крім звичайних показників, визначають присутність патогенних стафілококів, а також синьогнійної палички та інших грамнегативних умовно-патогенних бактерій, залежно від класу чистоти приміщення:

- особливо чисті (А) – операційні зали для пологів, асептичні бокси;
- чисті (Б) – процедурні, палати і зали реанімації, дитячі палати, асистентські і фасувальні аптек, приміщення бактеріологічних і клінічних лабораторій;
- умовно чисті (В) – палати хірургічних відділень, коридори, які ведуть до операційних, пологових залів, бокси і палати інфекційних відділень, ординаторські тощо;
- брудні (Г) – коридори і приміщення адміністративних будівель, санітарні кімнати, туалети, кімнати для брудної білизни та ін.

Деякі санітарно-бактеріологічні показники при дослідженні повітря лікарняних закладів наведені у табл. 28.1.

Для повітря приміщень, які відносять до брудних (клас Г), санітарно-мікробіологічні показники не нормуються.

Таблиця 28.1. Граничнодопустимі рівні бактеріального обсіменіння повітря приміщень лікарняних закладів, залежно від їх функціонального призначення і класу чистоти (СанПіН 2.1.3.1375–03)

Назва приміщення, клас чистоти	Час відбору проб	Загальна кількість мікроорганізмів в 1 м ³ повітря, КУО/м ³	Кількість колоній <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 м ³ повітря, КУО/м ³	Кількість плісневих і дріжджоподібних грибів в 1 дм ³ повітря
Операційний блок (клас А)	до роботи	≤ 100	0	0
	під час роботи	≤ 200	0	0
Процедурні, реанімаційне відділення (клас Б)	до роботи	≤ 500	0	0
	під час роботи	≤ 750	0	0
Палати хірургічних відділень (клас В)	до роботи	≤ 750	0	0
	під час роботи	≤ 1000	≤ 2	0

Санітарно-мікробіологічне дослідження повітря включає 4 етапи:

- 1) відбір проб повітря;
- 2) обробку, транспортування, концентрацію мікроорганізмів;
- 3) виділення мікробів;
- 4) ідентифікацію виділених бактерій і вірусів.

Останні два етапи виконуються за допомогою звичайних санітарно-бактеріологічних і вірусологічних методів дослідження. Проби повітря для дослідження необхідно відбирати на рівні дихання людини, яка сидить чи стоїть.

Усі методи відбору повітря можна поділити на седиментаційні і аспіраційні. Седиментаційний – метод Коха – полягає у здатності мікроорганізмів завдяки силі тяжіння і під дією руху повітря (разом з частками пилу і краплями аерозолі) осідати на поверхню поживного середовища у відкритій чашці Петрі. Аспіраційні методи ґрунтуються на примусовому осадженні мікроорганізмів із повітря на по-

верхню твердого середовища або в рідину (МПБ, ізотонічний розчин хлориду натрію та ін.). Для цього використовують пробовідбірник аерозолі бактеріологічний (ПАБ-1) і апарат Кротова.

Основні показники санітарного стану повітря:

1. Загальне мікробне число – кількість одиниць мікроорганізмів, що утворюють колонії (КУО), в 1 м³ повітря.
2. Присутність золотистого стафілокока (повітря засівають на жовтково-сольовий агар, де виростають характерні колонії грампозитивних коків, що мають фермент лецитовіте-лазу).
3. Присутність грибів (дріжджоподібних і плісневих) – це кількість колоній грибів, що виростають на середовищі Сабуро за 96 годин інкубації при температурі 22–28 °С.
4. За епідеміологічними вимогами у повітрі визначають патогенні мікрорганізми (сальмонели, мікобактерії, віруси).

28.3.

МІКРОБІОЛОГІЧНИЙ КОНТРОЛЬ ВОДИ

Основна мета санітарно-мікробіологічного дослідження води – забезпечення населення доброякісною водою, для чого проводять оцінку води з точки зору інфекційної безпеки для здоров'я людини. Епідемічну безпеку води оцінюють шляхом непрямої індикації можливої присутності збудника. Відповідно до чинних нормативних документів, контролю підлягають: вода питна (централізовано-го і місцевого водопостачання, тобто з водопроводу, криниць, джерел і свердловин); вода плавальних басейнів, вода відкритих водоймищ (із річок, водосховищ); стічні води; вода для виготовлення ліків.

Питну воду одержують із поверхневих чи ґрунтових вод. Вода водоймищ містить розчинені гази, мінеральні та органічні сполуки і завис (сестон). До складу сестону можуть входити мертві частки рослинного чи тваринного походження (абіосестон) і живі організми (біосестон).

Всю мікрофлору водоймищ із екологічних позицій можна поділити на дві групи: автохтонна (водна, власна мікрофлора екосистеми) і алохтонна, яка іззовні потрапляє при забрудненні із різних

джерел. Кількість бактерій становить від десятків і сотень до десятків мільйонів мікробів в 1 см³, залежно від типу водоймища, метеорологічних умов і пори року. Особливо багато мікроорганізмів у морській воді і мулі прісних водоймищ (від 100 до 3 млрд. в 1 см³). На глибині до 1000 м зустрічаються лише поодинокі мікроорганізми. Крім того, у підземних водах, океанах зустрічаються “ультрамікроби” (розмір біля 0,3 мкм), що перебувають в анабіотичному стані. При достатньому вмісті поживних речовин вони швидко відновлюються до розмірів нормальних бактерій. Склад мікрофлори води відкритих водоймищ різноманітний, виділено і визначено сотні видів мікроорганізмів, але й це не відображає всього їх різноманіття. Сучасні молекулярно-біологічні методи діагностики підтверджують присутність у морях і озерах великої кількості форм бактерій, що не культивуються. Звичайними методами визначають пігментні, флуоресцентні, протеолітичні, спороутворюючі бактерії. Різноманітні анаеробні мікроорганізми, присутні у воді та мулі водоймищ, беруть участь у кругообігу біогенних елементів,

розкладають клітковину, спричиняють процеси амоніфікації і бродіння. Основними процесами мікробного очищення водоймищ є гниття і бродіння. Гниття – розпад азотовмісних органічних сполук під впливом мікробів. Гниття зумовлюють: бацили (*B. mycoides*, *B. mesentericus*, *B. subtilis*), ентеробактерії (*Proteus*, *Escherichia*, *Klebsiella* та ін.), клостридії (*C. botulinum*, *C. sporogenes* та ін.). Кінцеві продукти розпаду білків: скатол, індол, жирні кислоти, аміак, сірководень. Бродіння – розпад органічних речовин, що не містять азоту, під впливом мікробів. У процесах очищення водоймищ від мікроорганізмів беруть участь представники різних фізіологічних груп, бактеріофаги, бактерії-хижаки (*Bdellovibrio bacteriovorus*), найпростіші, черви. Основне джерело забруднення водоймищ мікробами – стічні води. Зі стічними водами у водоймища потрапляють мешканці кишечника людини і тварин – представники нормальної, умовно-патогенної флори і патогени (збудники кишкових інфекцій, ієрсиніозів, лептоспірозів, віруси гепатиту А і В, поліомієліту тощо). За ступенем мікробного забруднення розрізняють чотири категорії вод – сапробні (грецьк. *sapros* – гнилий) зони водоймища: полісапробна, мезосапробна, олігосапробна і катаробна.

1. Полісапробна зона (від грец. *polys* – багато) – вода, найбільше забруднена органічними сполуками, в ній мало кисню. Кількість бактерій в 1 мл води – від 1 млн і більше. Серед них багато анаеробних бактерій, актиноміцетів, грибів. Під впливом цих бактерій складні органічні сполуки розкладаються до простих речовин з утворенням аміаку, сірководню, вуглекислоти, індолу, скатолу, метану.
2. Мезосапробна зона (альфа- і бета-) – зона помірного забруднення, характеризується тим, що мінералізуються органічні речовини з окисненням і нітрифікацією. В 1 мл води до сотні тисяч мікробів. Якісний склад різноманітний. В основному це нітрифікуючі бактерії – грамнегативні палички, коки, які є облигатними аеробами.
3. Олігосапробна зона (від грец. *oligos* – малий, невеликий) – зона чистої води; характеризується тим, що процеси самоочищення закінчуються. Кількість мікробів в 1 мл – від 10 до 1000. Вода має високий ступінь чистоти, кишкова паличка відсутня.

4. Катаробна зона – зона дуже чистої води, яка буває у водоймищах в осінньо-зимовому періоді, далеко від населених пунктів і берегів.

Найбільшу кількість патогенних мікроорганізмів, які потрапляють у водоймища, визначають у полісапробній зоні і практично не знаходять в олігосапробній і катаробній зонах. Незважаючи на те, що патогенні бактерії не пристосовані до тривалого існування у воді, багато з них достатньо довго зберігаються в ній.

Методи санітарно-мікробіологічного дослідження води використовують для визначення загальної кількості мікроорганізмів в 1 мл води і виявлення патогенних мікроорганізмів (сальмонел, холерних вібріонів, лептоспір, шигел і ентеровірусів). Крім того, оскільки пряме виділення патогенних бактерій з води потребує спеціальних досліджень, існують непрямі методи, які дають якісну і кількісну оцінку ступеня фекального забруднення води. Для цього використовують два непрямі санітарно-мікробіологічні показники – загальне мікробне число і вміст санітарно-показових мікроорганізмів. Загальне мікробне число – це кількість колоній, які виростають при посіві 1мл води на 1,5 % м'ясопептонному агарі після 24 год. вирощування при температурі 37 °С. Питна вода безпечна в епідемічному плані, якщо мікробне число не перевищує 100 в 1 мл. Цей показник було прийнято у стандартах багатьох країн, у тому числі й в Україні. Важливим є виявлення у воді бактерій групи кишкової палички (БГКП), які містяться у випорожненнях людини і тварин. Кількісно наявність БГКП характеризується двома показниками: індексом БГКП і титром БГКП. Індекс БГКП (колі-індекс) – це кількість бактерій групи кишкових паличок в 1 літрі води. Титр БГКП (колі-титр) – це найменша кількість досліджуваної води (в мілілітрах), у якій виявляють одну БГКП. Питна вода повинна мати коли-індекс, не вищий за 3, що відображено в державному стандарті – ДСанПін “Вода питна...”(2010 р.).

Фекальні колиформні палички швидко гинуть у зовнішньому середовищі, тому їх виявлення свідчить про свіже фекальне забруднення води. Вони зброджують лактозу при $t^{\circ} = 43\text{--}44,5^{\circ}\text{C}$ через 24 години, не здатні утилізувати цитрат. Додатковими критеріями санітарного стану води є титр ентерококів (рекомендовано в тих випадках, коли дослідження на кишкову паличку дає нечіткі результати), титр *Clostridium perfringens*, титр бактеріофагів.

Морська вода в системах басейнів повинна відповідати вимогам, які висуваються до прибережних

вод морів у містах водокористування населення, і в ній не повинно бути більше 10^3 КУО коліформних бактерій в 1 л. Лабораторний контроль за якістю води у ванні басейну включає дослідження з визначення основних мікробіологічних показників: БГКП, термотолерантні коліформні бактерії, коліфаги, золотистий стафілокок. Нормативи для води плавальних басейнів наступні: основні – загальні коліформні бактерії в 100 мл – ≤ 1 ; термотолерантні коліформні бактерії, коліфаги, золотистий стафілокок відсутні в 100 мл і додаткові показники – збудники кишкових інфекцій, синьогнійна паличка в 100 мл, цисти лямблій у 50 л води – відсутні (СанПіН 2.1.2.1188-03). Визначення у пробах води збудників кишкових інфекцій, паразитарних захворювань або синьогнійної палички є підставою для заміни води у басейні. При появі випадків пневмоній, гострих респіраторних захворювань серед відвідувачів басейну проводять дослідження на наявність легіонел (*Legionella pneumophila*).

Санітарно-мікробіологічне дослідження стічних вод, їх осадів проводять для оцінки ефективності їх очистки і знезаражування перед спуском у водоймища і на поля зрошення. Відповідно до директив

ЄЕС (1975), показники якості знезаражених стічних вод, які відводяться у водні об'єкти, такі: термотолерантні коліформні бактерії, КУО/100мл – ≤ 100 ; фекальні стрептококи, КУО/100мл – ≤ 100 ; патогенні мікроорганізми – відсутні.

Мікробіологічний контроль води здійснюють при запобіжному і поточному санітарному нагляді.

Запобіжний нагляд проводять:

- 1) при вирішенні питань водопостачання і каналізації населених територій;
- 2) при санітарній оцінці басейнів, пляжів, місць колективного відпочинку.

Поточний контроль здійснюють:

- 1) при оцінці якості питного водопостачання населених місць;
- 2) при оцінці санітарного стану поверхневих вод для встановлення ступеня впливу біологічної контамінації на процеси самоочищення;
- 3) при контролі над знешкодженням стічних вод;
- 4) за епідемічними показаннями для з'ясування можливого шляху передачі інфекційних захворювань (проводять виявлення санітарно-показових і патогенних мікроорганізмів).

28.4.

МІКРОБІОЛОГІЧНИЙ КОНТРОЛЬ ҐРУНТУ

Мікробне обсіменіння ґрунту дуже різноманітне. Це головний резервуар мікроорганізмів у природі, бо ґрунт є сприятливим середовищем для збереження та розмноження мікробів. Кількість їх дорівнює мільярдам чи сотням мільйонів в 1 грамі ґрунту. Жива вага мікробів у ґрунті на 1 га в середньому перевищує 1000 кг. В одних типах ґрунтів мікробів більше, а в інших – менше. Розповсюдження мікробів у ґрунті нерівномірне. Поверхневі шари, товщиною 1–2 мм, небагаті мікробами, незважаючи на велике їх надходження іззовні, що зумовлено згубною дією на мікрофлору сонячних променів, висиханням бактерій та дією антагоністів і фагів. Наступний шар, глибиною 10–20 см, вміщує різні види мікроорганізмів, і в ньому відбуваються дуже інтенсивні біохімічні процеси. На глибині 4–5 метрів від поверхні зустрічаються поодинокі мікроби.

З мікробіологічної точки зору найбільший інтерес представляє мікрофлора поверхневих шарів

ґрунту, приблизно до глибини 50–70 см. Найважливішими групами мікробів ґрунту є вільноживучі сапрофіти, які приймають участь у геохімічних циклах: у кругообігу азоту, вуглецю, сірки, фосфору та інших речовин; синтезі і трансформації органічних речовин, підтриманні планетарного радіаційного балансу.

Роль ґрунту як фактора передачі збудників захворювань не така основна, як це вважалося раніше, бо в ґрунті патогенні мікроби стикаються з цілим рядом несприятливих для їх розвитку умов:

- 1) недостатня кількість поживних речовин;
- 2) антагонізм сапрофітів, найпростіших (в 1 грамі ґрунту їх від 500 до 5000) та інших мікробів;
- 3) висихання;
- 4) дія сонячного світла;
- 5) дія фагів тощо.

У ґрунті зустрічається три групи мікроорганізмів:

Перша група мікробів об'єднує постійних мешканців ґрунту, які здатні в ньому зберігатися протягом необмеженого часу (паличка ботулізму, збудники глибоких мікозів, актиноміцети, багато фітопатогенних мікробів (бактерій, грибів).

Друга група – це патогенні мікроби, які представлені споровими бактеріями; характеризуються тим, що ґрунт для них не першоджерело, а тільки вторинний резервуар, у якому збудники інфекцій зберігаються на протязі тривалого часу. Спори сибірки зберігаються в ґрунті скотомогильників і полів десятиріччями. У ґрунтах, в які потрапляє фекальне забруднення, постійно знаходяться збудники правця й анаеробної ранової інфекції.

Третя група – це патогенні мікроби, які потрапляють у ґрунт із випорожненнями людини і тварин, але зберігаються від кількох годин до кількох місяців (сальмонели, шигели, вібріони, бруцели, францісели, мікобактерії, лептоспіри, ентеровіруси та інші). Всі ці патогенні мікроби не утворюють спор і тому швидко гинуть під дією різних фізичних та біологічних факторів.

Наявність патогенних мікробів у ґрунті являє собою потенційну епідемічну загрозу.

Для проведення поточного санітарного нагляду необхідно здійснювати санітарно-мікробіологічний контроль ґрунту. Для санітарно-мікробіологічного контролю може бути використаний скорочений чи повний аналіз.

При скороченому аналізі ґрунту визначають загальне число сапрофітних бактерій, титр БГКП (колі-титр), титр анаеробів (перфрінгенс-титр), титр термофільних бактерій.

При повному аналізі визначають загальне число ґрунтових мікроорганізмів, титри амоніфікаторів, нітрифікаторів, протея, сапрофітних аеробів, термофільних, ентерококів та інших груп бактерій. Додатково сюди входить визначення кількості і процентного відношення спор до загальної кількості мікроорганізмів, кількості актиноміцетів, грибів.

Оцінку санітарного стану ґрунту проводять з урахуванням наступних показників: підраховують

загальну кількість сапрофітних мікроорганізмів, визначають присутність санітарно-показових мікроорганізмів (БГКП, фекальні ентерококи, *Clostridium perfringens*, термофільні мікроорганізми, *Proteus*). При необхідності вивчають склад нітрифікуючих та амоніфікуючих бактерій, азотфіксаторів, актиноміцетів, грибів, целюлозолітичних мікроорганізмів, спорових бактерій та ін. Також, досліджують токсичність ґрунтів для мікроорганізмів. За епідемічними показаннями виявляють збудників кишкових інфекцій, патогенні ентеробактерії, ентеровіруси. Якщо пряме визначення ентеробактерій та ентеровірусів у ґрунті неможливе, то проводять орієнтовну оцінку за СПМ. Так, ґрунт вважається чистим при відсутності патогенів та індексі СПМ до 10 клітин на 1 г ґрунту. Індекс БГКП та ентерококів сягає 10 і більше клітин на 1 г ґрунту при забрудненні його сальмонелами. На забруднення ґрунту вказує також концентрація колі-фага в 10 і більше БУО на 1 г.

Важливим критерієм санітарного стану ґрунту та його здатності до самоочищення є перфрінгенс-титр (мінімальна кількість ґрунту, у якому ще визначаються *Clostridium perfringens*). При фекальному забрудненні ґрунту вже через 4–5 місяців ешерихії зникають, а клостридії виявляють у титрі 0,01 г.

На свіже фекальне забруднення вказують: виявлення ентерококів, велика кількість БГКП при відсутності нітрифікуючих бактерій і термофільних, відносно високий вміст вегетативних форм клостридій. Визначення термофільних бактерій допомагає оцінити забруднення ґрунту гноєм, компостом або стічними водами і стадію розкладання їх органічного субстрату. Поява нітрифікуючих бактерій вказує на розвиток процесів самоочищення. Для повнішої оцінки процесу самоочищення визначають групи мікроорганізмів, які швидко руйнують органічний субстрат: бацили, актиноміцети, гриби. Виходячи із санітарно-мікробіологічних показників, розроблена схема санітарної оцінки ґрунту (табл. 28.2). Низькі титри БГКП свідчать, що самоочищення закінчене, ґрунт вільний від патогенних ентеробактерій та органічних забруднень. Отримані дані порівнюють із гельмінтологічними та хімічними показниками.

Таблиця 28.2. Шкала оцінювання ступеня забруднення ґрунту за мікробіологічними показниками

Ступінь забруднення ґрунту	Титр БГКП*	Титр <i>Cl. perfringens</i> (анаеробів)	Титр нітрифікуючих бактерій	Титр термофільних мікроорганізмів
Чистий	≥ 1,0	≥ 0,01	≥ 0,1	10 ² –10 ³

Продовження таблиці 28.2.

Ступінь забруднення ґрунту	Титр БГКП*	Титр <i>Cl. perfringens</i> (анаеробів)	Титр нітрифікуючих бактерій	Титр термофільних мікроорганізмів
Забруднений	0,9–0,1	0,009–0,0001	0,01–0,001	від 10^3 до 10^5
Дуже забруднений	$\leq 0,0009$	$\leq 0,00009$	$\leq 0,0001$	від 10^5 до $4,0 \cdot 10^6$

28.5.

МІКРОБІОЛОГІЧНИЙ КОНТРОЛЬ ПРЕДМЕТІВ ПОБУТУ

Санітарно-мікробіологічне дослідження предметів побуту проводиться під час здійснення контролю за загальним гігієнічним станом (поточний санітарний нагляд), визначення фекального забруднення і контамінації патогенними мікроорганізмами об'єктів навколишнього середовища, як можливих факторів при передачі збудників інфекційних хвороб.

Санітарно-мікробіологічні дослідження здійснюються при:

- 1) поточному санітарному нагляду у дитячих закладах і на харчових підприємствах;
- 2) мікробіологічному контролю санітарно-гігієнічного режиму лікувальних закладів;
- 3) обстеженні у вогнищах при гострих інфекційних хворобах за епідемічними показаннями;
- 4) запобіжному санітарному нагляду;
- 5) з'ясуванні причин руйнування деяких об'єктів.

Мікробіологічний контроль предметів побуту за епідемічними показаннями, тобто у конкретному інфекційному вогнищі, необхідний для з'ясування можливих шляхів передачі інфекції. Дослідження проводиться у двох напрямках. Перше – визначення ступеня біологічної контамінації – фекальної і орально-крапельної, і друге – визначення патогенних мікроорганізмів – збудників інфекційних хвороб. Об'єкти дослідження у цьому випадку – інвентар, одяг, постільна білизна, ковдри, іграшки, посуд, ручки дверей, поверхня столів, руки людей та інші предмети.

Для оцінки санітарно-гігієнічного стану предметів повсякденного використання та обладнання можна орієнтуватися на такі критерії: чистий об'єкт, якщо мікробне число до 10^4 , титр БГКП > 1 , титр ентерококів > 1 ; забруднений – мікробне число понад 10^5 , титр БГКП $< 0,1$ і титр ентерококів < 1 . Вимоги до мікробіологічної чистоти: присутність синьої палички, протей, стафілокока у змивах не допускається.

28.6.

МІКРОБІОЛОГІЧНИЙ КОНТРОЛЬ ХАРЧОВИХ ПРОДУКТІВ

Харчові продукти – найскладніший об'єкт у санітарній мікробіології. Харчові продукти є сприятливим середовищем для розмноження не тільки сапрофітів, але й патогенних і умовно-патогенних мікробів.

Через харчові продукти можуть передаватися збудники кишкових, вірусних та інших інфекцій.

Вживання у їжу харчів, контамінованих патогенними та умовно-патогенними мікробами (БГКП, протей, сальмонели, шигели, клебсієли, галофільні вібриони) можуть викликати харчові токсикоінфекції, а при наявності у продуктах токсину – інтоксикації (клостридії ботулізму і перфрінгенс, спорові аеробні бактерії, ентеротоксигенні стафілококи).

У харчових продуктах розрізняють специфічну і неспецифічну мікрофлору.

Специфічна мікрофлора – це культурна раса мікроорганізмів, яка використовується для виготовлення того чи іншого продукту і є обов'язковою ланкою в технології його отримання. Такі мікроби вивчаються мікробіологами відповідних підприємств харчової промисловості. Специфічна мікрофлора використовується при виготовленні всіх кисломолочних продуктів, хліба, пива, вина, у квашенні капусти, овочів тощо.

До неспецифічної мікрофлори відносять мікроби, які потрапляють у харчові продукти випадково із навколишнього середовища, забруднюючи їх. Серед них розрізняють мікроби-сапрофіти, патогенні та умовно-патогенні, а також мікроби, які викликають псування харчових продуктів.

Санітарно-мікробіологічне дослідження харчових продуктів проводиться при систематичному плановому контролі. При цьому визначають відповідність якості продукту, харчової сировини, з якої їх виготовляють, вимогам нормативних документів – це відповідні стандарти (держстандарти), критерії санітарної якості, а у випадку їх відсутності притримуються гігієнічних вимог до якості.

Дослідження проводять також за епідемічними показаннями при розшифровці випадків інфекційних захворювань, харчових токсикоінфекцій з метою виділення збудників, знаходження патогенних і умовно-патогенних мікробів (чи їх токсинів). Мікроби, які свідчать про санітарне неблагополуччя, такі: БГКП, бактерії роду *Proteus*, ентерококи, *Cl. perfringens*.

Знаходження в 1 г необробленого продукту 10 БГКП і 1 БГКП у випадках, коли продукти проходили термічну обробку, свідчить про санітарне неблагополуччя. В 1 г продуктів, які безпосередньо вживають у їжу, зазвичай знаходиться 10^3 – 10^4 бактерій. Їжа, яка містить 10^6 – 10^7 бактерій в 1 г (мл), потенційно небезпечна для здоров'я і може спричиняти харчові отруєння.

Показниками загальної забрудненості харчових продуктів сторонньою неспецифічною мікрофлорою є: загальне мікробне число, вміст санітарно-показових мікроорганізмів (БГКП, ентерококів), присутність умовно-патогенних бактерій (кишкової палички, золотистого стафілокока, антракоїдної бацили, протейів, клостридій).

Мікробіологічні критерії безпечності продуктів харчування включають 5 груп показників:

I група – санітарно-показові мікроорганізми. Визначають мезофільні і факультативно анаеробні мікроорганізми (МАФАМ); їх вміст виражають в КУО на 1 г чи 1 см³); бактерії родини *Enterobacteriaceae*, ентерококи.

II група – потенційно патогенні мікроорганізми. Визначають *E. coli*, коагулазопозитивний *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Vibrio parahaemolyticus*.

III група – патогенні мікроорганізми (сальмонели, *Listeria monocytogenes*, бактерії роду *Yersinia*).

IV група – показники мікробіологічної стабільності продукту (дріжджі, мікроскопічні гриби, молочнокислі бактерії).

V група – мікроорганізми заквасочної мікрофлори і пробіотичні мікроорганізми (молочнокислі і пропіоновокислі бактерії, біфідобактерії, ацидофільні бактерії, дріжджі та ін.) визначають у продуктах з нормованим рівнем біотехнологічної мікрофлори і в пробіотичних продуктах.

Лабораторні дослідження харчових продуктів треба проводити за методами, зазначеними в ДТСУ, ТУ, методами, погодженими з Головним державним санітарним лікарем України. Основними показниками якості харчових продуктів є мікробне обсіменіння і наявність патогенних мікроорганізмів. Виявлення останніх, з огляду на трудомісткість процедури, проводять лише при первинній обробці м'яса, аналізі м'ясних продуктів, молока, а також при контролі консервного виробництва.

М'ясо і вироби з нього можуть бути причиною різноманітних харчових токсикоінфекцій. Згідно з МБВ і СН № 5061-89 та ДСП 4.4.5.078-2001, для м'яса і м'ясопродуктів нормованими показниками є кількість МАФАМ, вміст БГКП і патогенних мікроорганізмів. За мікробіологічними показниками безпеки риба повинна відповідати встановленим нормативам з МБВ і СН № 5061-89, масло – ДСТУ 4399:2005. Особливим об'єктом санітарно-мікробіологічного дослідження є консерви. Ці продукти герметично закриті, і в разі недостатньої промислової обробки в них можуть залишатися термостійкі спори бацил або клостридій. Серед залишкової мікрофлори консервів – лактобактерії, дріжджові і плісневі гриби. Перед дослідженням оглядають упаковку і консерви, що розкриті, на промислову стерильність не досліджують. Для стимуляції розмноження мезо- і термофільної мікрофлори консерви термостатують при відповідній температурі 3–7 діб. Після розкриття вміст

упаковки досліджують мікробіологічним методом відповідно до чинних інструкцій. У нестерильних консервах визначають загальне мікробне число, виявляють наявність лактобактерій, бацил групи *Bacillus subtilis*, клостридій, коків, дріжджових і плісневих грибів. Оскільки хімічний склад продуктів і засоби консервування, а також їх вихідна і залишкова мікрофлора дуже варіабельні, істотно відрізняються і критерії доброякісності різних консервів. Так, у газованих напоях загальне мікробне число не повинне перевищувати 50 і в 1 мл не допускається наявність лактобактерій і дріжджів, а у квашеній капусті і фруктових консервах із рН мен-

ше 3,8 недопустима присутність коків, дріжджових і плісневих грибів.

Основні показники якості харчових продуктів наведені у табл. 28.3.

Останнім часом постає питання про визначення генетично модифікованих продуктів (ГМП) або їх компонентів. Всього у світі на сьогодні зареєстровано і активно використовується понад 100 ГМП (різні лінії сої, кукурудзи, картоплі, рису, цукрового буряку та ін.). Основним методом визначення генетично модифікованих джерел є полімеразно-ланцюгова реакція, а додатковим – імуноферментний метод.

Таблиця 28.3. Вимоги до мікробіологічних показників деяких харчових продуктів

Вид продукту	МАФАМ, КУО/г(мл)	Маса продукту, в якій не допускаються			
		БГКП (колі-форми)	<i>Staphylococcus aureus</i>	Клостридії	Патогенні, у т.ч. сальмонели
М'ясо свіже	10,0	1,0	–	–	25
М'ясо заморожене	$1 \cdot 10^4$	0,001	–	–	25
Риба свіжа	$5 \cdot 10^4$	0,001	0,01	–	25
Молоко пастеризоване	$1 \cdot 10^5$	0,1 мл	1 мл	–	25
Масло вершкове	$1 \cdot 10^5$	0,01 мл	1,0	–	25
Кисломолочні напої (кефір)	–	0,001	1,0	–	25
Яйця курячі (дієтичні)	$5 \cdot 10^2$ – $5 \cdot 10^3$	0,1 мл	–	–	25

28.7.

САНІТАРНО-ВІРУСОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

У відношенні багатьох захворювань вірусної етіології відсутні ефективні заходи специфічної профілактики. У зв'язку з цим набувають більшої актуальності питання розробки неспецифічних профілактичних заходів, спрямованих на обмеження циркуляції в об'єктах довкілля вірусів, патогенних для людини. Вирішення цих питань є завданням

санітарної вірусології – нової галузі медичної науки. Таким чином, предметом санітарної вірусології є вивчення закономірностей циркуляції різноманітних патогенних для людини вірусів в об'єктах довкілля (повітря, ґрунт, вода), у харчових продуктах тощо, розробка методів їх індикації в об'єктах довкілля та ефективних заходів щодо їх санації.

Основні розділи санітарної вірусології:

1. Санітарна вірусологія води.
2. Санітарна вірусологія ґрунту.
3. Санітарна вірусологія повітря.

28.7.1. САНІТАРНА ВІРУСОЛОГІЯ ВОДИ І ҐРУНТУ

Вода дуже часто може бути фактором розповсюдження кишкових вірусних інфекцій. Це підтверджують епідемії зазначених інфекцій, що виникають повсюдно у світі. Епідемічне значення при потраплянні у водне середовище мають ентеровіруси (поліомієліту, Коксакі, ЕСНО), ентеровіруси типів 68–71, ротавіруси, аденовіруси 40 та 41 типів, норовіруси, каліцівіруси, астровіруси, кишкові коронавіруси та віруси гепатиту А.

Основними джерелами питного та господарського водопостачання є поверхневі водойми, в яких можна виявити майже 100 видів вірусів, патогенних для людини, які можуть передаватися водним шляхом, якщо коли-індекс буде перевищувати 3. Доведено, що стосовно багатьох вірусів малоефективні не тільки сучасні очисні споруди, а й окремі види знезаражування. Вміст тільки ентеровірусів у стічних водах може сягати тисяч або десятків тисяч бляшкоутворюючих одиниць (БУО) на 1 літр. Ці цифри не постійні. За даними проф. В. М. Гиріна, максимальна кількість ентеровірусів в літньо-осінній період (із червня по листопад) до 20 000 і більше в 1 л господарсько-побутових стічних вод біля міста Києва. Мінімальна кількість ентеровірусів у зимовий період – 100 БУО/л. Кількість вірусів у неочищених стічних водах залежить від норми водоспоживання, рівня санітарної культури населення, захворюваності в окремих групах населення, соціально-економічного рівня життя і пори року. Віруси довго зберігаються у воді – до 120 діб і більше. На тривалість виживання впливають: загальнобіологічні властивості вірусів; початкова їх концентрація; температура; рН води; ступінь органічного, мікробного й хімічного забруднення води. Найдовше зберігаються у воді ентеровіруси, вірус гепатиту А, аденовіруси, вірус ящуру. Чим вища концентрація вірусів у воді, тим довше залишаються вони живими. В умовах різко лужних рН (> 8,0), кислих (4,0 і менше) строки виживання зменшуються, а при зниженні температури води – збільшуються. В присутності органічних речовин у воді ентеровіруси стабілізуються.

Основними об'єктами санітарно-вірусологічного дослідження є: стічні води; стічні води на етапах очищення та знезаражування; вода відкритих водойм, що використовуються як джерела водопостачання; водопровідна вода; вода підземних джерел; питна вода у розвідній водопровідній мережі; вода питна доочищена; вода питна бутильована; вода морських і прісних водойм, що використовуються для рекреаційних потреб; вода плавальних басейнів та аквапарків.

Санітарно-вірусологічне дослідження водних об'єктів здійснюється під час проведення попереджувального та поточного санітарного нагляду, а також за епідемічними показаннями.

Санітарно-вірусологічне дослідження складається з наступних етапів: відбір проб на дослідження; підготовка проб для дослідження; концентрація вірусів у пробах води; деконтамінація вірусного концентрату (звільнення від супутніх мікробів); вірусологічне дослідження (виділення вірусу або виявлення його антигенів та фрагментів геному). Алгоритми санітарно-вірусологічного дослідження води проводяться згідно з Методичними вказівками "Санітарно-вірусологічний контроль водних об'єктів" № 284 від 30.05.2007, затвердженими МОЗ України. При проведенні поточного санітарного нагляду якості водних об'єктів у відношенні вірусного забруднення використовуються індикаторні (санітарно-показові) мікроорганізми. В якості найбільш адекватного індикатора вірусного забруднення водних та інших об'єктів докільля використовують бактеріофаги апатогенних ешерихій (колі-фаги). Колі-фаги є вірусами бактерій. Вони схожі до вірусів людини за своїми біологічними властивостями і механізмом реплікації. Колі-фаги постійно присутні у кишечнику людини і з фекаліями у великій кількості потрапляють у стічні води. У водойми віруси надходять зі стічними водами та поверхневим стоком і як наслідок – у питну воду (водопровідну, колодязну та інші джерела). Методи визначення колі-фагів доступні лабораторіям різного рівня, не потребують спеціального обладнання і дають можливість отримати результати вже через 6–24 години. Кількість колі-фагів у стічній воді знаходиться на рівні сотень і сотень тисяч в одному мл, залежно від характеру стічних вод та ступеня їх очистки. Допустимий рівень колі-фагів в очищеній стічній воді, яку дозволено скидати у водоймище, повинен дорівнювати 1000 бляшкоутворюючих одиниць в літрі води (СанПиН 4630-888 "Охрана поверхностных вод от загрязнения", Мо-

сква, 1988). Воду поверхневих водоймищ досліджують об'ємом 10–100 мл, залежно від ступеня їх забруднення. Нижня границя досліджуваного об'єму (10 мл) обумовлена нормативом допустимого рівня коли-фагів води поверхневих водоймищ, який дорівнює 100 БУО/л води. Питна вода з різних джерел водопостачання досліджується об'ємом 1 л. У разі необхідності концентрації коли-фагів досліджують пробу об'ємом 10 л. У відповідності з діючою нормативною документацією, коли-фаги повинні бути відсутні в об'ємі 1 л питної води (ДСанПіН “Вода питна. Гігієнічні вимоги до якості води централізованого господарсько-питного водопостачання”, Київ, 2010). Для дослідження коли-фагів використовується титраційний метод у

відповідності з розділом 11.1 Методичних вказівок МВ 10.2.1.-113-2005 “Санітарно-мікробіологічний контроль якості питної води”, Київ, 2005.

Господарсько-фекальні стічні води не тільки випускають у водоймища, а й широко використовують після біологічної очистки для поливу і зрошення земель. У таких випадках ці води часто забруднюють вірусами овочі, які вирощуються на поливних землях. Установлено, що віруси проникають у тканину овочевих культур і створюють загрозу для людей, які їх споживають. Тому нами була розроблена орієнтовна шкала кількісного допустимого вмісту ентеровірусів і коли-фагів у ґрунті, рекомендована для практичного використання органами санітарного нагляду (табл. 28.4)

Таблиця 28.4. Орієнтовна шкала вмісту вірусів у біологічно очищеній стічній воді та ґрунті

Ступінь забруднення об'єкта	Стічна вода		Ґрунт	
	Ентеровіруси, БУО/мл	Колі-фаги, БУО/мл	Ентеровіруси, БУО/г	Колі-фаги, БУО/г
Малозабруднений	75–80	380–400	0,01–0,1	55–60
Забруднений	8–240	400–1000	0,1–0,5	60–300
Дуже забруднений	> 240	> 1000	> 0,5	> 300

Тривалий час можуть зберігатися в ґрунті не лише бактерії, а й патогенні віруси. Ґрунтова фільтрація – ефективний засіб очистки стічних вод від ентеровірусів, але дуже погано адсорбуються на ґрунті віруси ЕСНО 1, 12 і 29 серотипів. Таким чином, різноманітні віруси мають різну спорідненість до ґрунтів. У ґрунті ентеровіруси (поліовіруси, Коксакі, ЕСНО) можуть виживати від 10–13 тижнів до 6 місяців. У цей час вони можуть забруднювати підземні джерела водопостачання і заражати людину.

28.7.2. САНІТАРНА ВІРУСОЛОГІЯ ПОВІТРЯ

В інфекційній патології людини респіраторні віруси відіграють основну роль, викликають масові захворювання. Інфікування респіраторними вірусами відбувається крапельною фазою аерозолі у закритих приміщеннях, де знаходяться хворі. У ві-

русному аерозолі віріони, якщо вони не зв'язані з клітинами чи фрагментами зруйнованої клітини, знаходяться всередині краплин, які складаються зі слини, муцину і солі. На підставі стійкості вірусів в аерозолях і на поверхнях їх поділяють на 2 групи:

1. Малостійкі у повітрі віруси, такі як респіраторно-синцитіальний, парагрипу, грипу, які передаються від хворих здоровим повітряним шляхом у вигляді крапельної фази аерозолі.
2. Стійкі в аерозолях і на поверхнях віруси: це аденовіруси, ЕСНО, які проникають в організм чутливих людей у вигляді пилової фази аерозолі.

Індикація вірусних аерозолів складається з таких етапів: концентрація вірусу із повітря; транспортування проб у лабораторію; культивування вірусів на чутливих тваринах, культурах клітин, в курячих ембріонах; індикація виділених вірусів. Специфічними для санітарної вірусології є питання концен-

трації вірусів із повітря, тоді як транспортування, виділення вірусів, їх ідентифікація не відрізняються від загальних методичних прийомів у вірусології. Найбільш сприятливі умови для уловлювання вірусного аерозолію і збереження інфекційних властивостей вірусу створюються при використанні методів і приладів для дослідження повітря, в яких уловлювання і концентрація вірусів відбуваються в рідкому середовищі; менш придатні тверді поживні середовища і фільтри різноманітних марок. На виживаність вірусів в аерозольному стані впливають: температура, відносна вологість повітря, наявність чи відсутність світла, склад суспендуючої рідини. Підвищена температура призводить до швидкої інактивації вірусів. Так, було встановлено, що при 7 °С віруси грипу, вісповакцини визначаються на протязі двадцяти трьох годин, тоді як при 32 °С – тільки одну годину. Не всі віруси однозначно реагують на вологість повітря.

Так, захворюваність грипом і кором найвища в осінньо-зимовий період. У зв'язку з опаленням у

приміщеннях зменшується відносна вологість повітря, що сприяє довшому виживанню вірусів грипу і кору і, таким чином, збільшенню можливості інфікування чутливих контингентів. Спалахи поліомієліту спостерігаються частіше в літній період, що може бути зумовлено впливом високої відносної вологості на виживаність вірусів поліомієліту. Таким чином, в умовах закритих приміщень відносна вологість повітря є основним фактором, який діє на швидкість інактивації вірусів в аерозолі. Механізм інактивуючого впливу відносної вологості повітря на віруси залишається нез'ясованим. Можливо, відбувається зневоднення нуклеїнових кислот внаслідок усування зв'язаної води. Існує зв'язок з будовою віріонів, з наявністю чи відсутністю в їх складі ліпідів. Ліпідвмісна оболонка складних вірусів захищає їх від згубної дії низької відносної вологості повітря. З метою зменшення розповсюдження збудників різних інфекцій аерогенним шляхом необхідно систематично проводити знезаражування повітря закритих приміщень.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ:

1. Що таке санітарна мікробіологія?
2. Які задачі санітарної мікробіології?
3. Що таке санітарно-показові мікроорганізми?
4. Які критерії відбору санітарно-показових мікроорганізмів?
5. Перечисліть класи чистоти лікарняних приміщень.
6. Назвіть етапи санітарно-біологічного дослідження повітря.
7. Які показники санітарного стану повітря?
8. Що таке колі-титр та колі-індекс?
9. Які існують критерії санітарного стану ґрунту?
10. Як відбувається мікробіологічний контроль предметів побуту і харчових продуктів?

29 РОЗДІЛ

МІКРОФЛОРА РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ

29.1.

МІКРОФЛОРА РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ У НОРМІ

Ротова порожнина – унікальна мікроекологічна система, у складі якої нараховують до 350 видів мікроорганізмів – бактерій, грибів, мікоплазм, найпростіших, вірусів. Розрізняють постійну (резидентну, автохтонну) і тимчасову (алохтонну) мікрофлору, до якої входять види-імігранти з інших біотопів організму та із зовнішнього середовища.

Значення нормальної мікрофлори:

- Антагоністична дія щодо патогенної мікрофлори.
- Стимуляція імунобіологічних механізмів захисту.
- Участь і вплив на фізіологічні процеси, що відбуваються у порожнині рота.

Проте представники резидентної мікрофлори порожнини рота можуть брати участь у розвитку патологічних процесів (аутоінфекція), викликаючи як місцеві зміни, так і важкі ураження різних органів і систем. Стійкі зміни мікрофлори ротової

порожнини часто є відображенням глибоких змін імунного статусу організму.

На стан і склад нормальної мікрофлори ротової порожнини впливають анатомічні особливості, час доби, пори року, характер харчування, особливо з високим вмістом вуглеводів, шкідливі звички (куріння), гігієнічні навички.

Найважливішим фактором, який впливає на стан мікрофлори ротової порожнини, є слина. При достатній секреції вона сприяє механічному очищенню слизової, містить антимікробні фактори (лізоцим, комлемент, імуноглобуліни) та речовини, за які конкурують мікроорганізми при живленні та розмноженні.

Існують особливості складу мікрофлори у слині, на поверхні слизових, на язика в ділянці кореня. На коронці зуба мікроорганізми утворюють стійкий мікробіоценоз – зубну бляшку, яка за видовим складом відрізняється від мікроорганізмів гінгивальних борозен.

Своєрідний мікробний комплекс утворюється на зубних протезах, особливо на пластинках, що контактують із слизовою рота.

У слині кількість мікроорганізмів становить близько 1 млрд мікробних клітин на 1 мл, у вмісті зубної бляшки і гінгівальних борозен – у десятки й сотні разів більше.

Основні види мікроорганізмів порожнини рота

Рід стрептококи. У ротовій порожнині виявлено більше 20 видів стрептококів. Їх поділяють на 4 основні групи: *mutans*, *salivarius*, *anginosus*, *mitis*. До групи *mutans* відносяться види *Streptococcus mutans*, серотипи с, е, f; *S. sorbinus*, серотипи d, g; *S. cricetus*, серотип а; *S. rattus*, *S. ferus*, *S. masacae*, *S. downei*. Продукують позаклітинний полісахарид декстрин (фактор адгезії), велику кількість органічних кислот. Основний біотоп – поверхня зубів. Є основним мікробним фактором розвитку карієсу зубів.

До групи *salivarius* належать види *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus vestibularis*. Продукують позаклітинний полісахарид із фруктози – фруктан, уреазу, перекис водню. Основний біотоп – спинка язика, слина частини порожнини рота. Патогенна дія достеменно не встановлена.

До групи *anginosus* належать види *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus anginosus*. Основний біотоп – ясенна щілина. Патогенна дія – беруть участь у розвитку гнійно-запальних процесів (пульпіт, ураження тканин альвеолярних відростків).

До групи *mitis* належать види *Streptococcus mitis*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus cristatus*. Біотопи у порожнині рота – зубна бляшка, поверхня язика, слизова внутрішньої поверхні щік. Можлива участь у розвитку карієсу зубів. За винятком *Streptococcus mitis*, є основними агентами, що спричиняють одонтогенний ендокардит з ураженням клапанів серця.

Для анаеробних стрептококів (**пептострептоки**) основним біотопом є ясенна щілина, каріозні порожнини у дентині. В симбіозі з іншими бактеріями беруть участь у розвитку гнійно-запальних процесів (пульпіт, ураження тканин пародонту).

Рід стафілококи. У ротовій порожнині та на шкірі обличчя доволі часто зустрічається *Staphylococcus epidermidis* – типовий умовно-патогенний вид, може спричиняти гнійно-запальні

процеси залоз шкіри обличчя (аснае), інфікувати глибокі тканини при травмі, у т.ч. і при стоматологічних маніпуляціях. *Staphylococcus aureus*, патогенний вид, у ротовій порожнині виявляється при порушеннях нормальних мікробіоценозів, може інфікувати тканини після стоматологічних імплантацій.

Представники **роду Lactobacillus** (*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus salivarius*) у ротовій порожнині зустрічаються постійно, але у невеликій кількості – менше ніж 1 % від усієї мікрофлори. Входять до складу мікрофлори зубної бляшки, внаслідок продукції молочної кислоти вважаються активними учасниками каріозного процесу, який залежить від особливостей дієти.

Рід Propionibacterium. Входять до складу мікрофлори зубної бляшки, беруть участь у розвитку прикореневого карієсу і спричиняють гнійно-запальні процеси пародонту. Основні види – *Propionibacterium acnes*, *Propionibacterium (Arachnina) propionica*.

Рід Eubacterium. Їх роль у мікробіоценозах значна – вони становлять до 50 % анаеробної під'ясенної мікрофлори. Еубактерії започатковують формування зубної бляшки: адсорбують на своїй поверхні кокову мікрофлору, утворюючи характерні мікроструктури – “кукурудзяні качани”. Беруть участь у розвитку карієсу, особливо прикореневого, та викликають запальні процеси пародонту. Основні види – *Eubacterium brachy*, *Eubacterium timidum*, *Eubacterium nodatum*, *Eubacterium sapheum*.

Актиноміцети та інші грампозитивні палички. Актиноміцети відносяться до основних видів мікроорганізмів, які утворюють зубну бляшку й беруть участь у патологічних процесах ротової порожнини – розвитку карієсу на початкових етапах демінералізації емалі з поступовим переходом процесу на дентин та у запаленні тканин пародонту. *Actinomyces israeli* є умовно-патогенним видом, у людини спричиняє актиномікоз, найчастіша локалізація процесу – ротова порожнина й тканини обличчя та шиї.

Rothia dentocariosa. Входять до складу зубної бляшки, виділяються з каріозних порожнин. В окремих випадках є причиною септичного ендокардиту одонтогенного походження.

Біфідобактерії. Постійно виділяються із зубної бляшки, проте їхня роль у патології невідома.

Грамнегативні коки – представлені родами *Neisseria* та *Veillonella*.

Нейсерії у невеликих кількостях виявляються на слизовій оболонці щік, на язика і на поверхні зубів. На початкових стадіях формування зубної бляшки поглинають кисень і сприяють розвитку анаеробної мікрофлори. Патогенна дія остаточно не встановлена.

Представники **роду *Veillonella*** – анаеробні коки, їх біотоп у ротовій порожнині – зубна бляшка, поверхня язика, слина. Як джерело вуглецю використовують органічні кислоти, що утворюються іншими мікроорганізмами зубної бляшки, внаслідок чого рН середовища змінюється в лужну сторону. Вважається, що такі особливості метаболізму зумовлюють антикарієсогенну дію вейлонел.

Грамнегативні палички, факультативні анаероби, представлені родами *Haemophilus*, *Eikenella*, *Carnocytophaga*.

До **роду *Haemophilus*** віднесено бактерії *Actinobacillus actinomycetocomitans*, які тепер називають *Haemophilus actinomycetocomitans*. Вони утворюють важливі фактори вірулентності: лейкотоксин, колагеназу, протеазу, яка розщеплює молекули IgG. Основний біотоп – під'ясенна зубна бляшка, ясенні щілини. Викликають агресивний ювенільний періодонтит.

Представники **роду *Eikenella*** є можливою причиною хронічного запалення періодонту.

Палички роду ***Carnocytophaga*** здатні викликати в осіб із зниженою опірністю деструктивний запальний процес періодонту.

Грамнегативні палички, **строгі анаероби**, є одними з основних елементів мікрофлори зубної бляшки та ясенних кишень. Більшість їх належить до родини *Bacteroidaceae* – роди *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Fusobacterium* та інші. Сприяють запалення періодонту та гнійно-запальні процеси тканин альвеолярних відростків. Фузобактерії в комбінації зі спірохетами (фузоспірохетозний комплекс) можуть спричинити важкі некротичні процеси тканин ротової порожнини.

Спірохети, виявлені у ротовій порожнині, віднесені до роду *Treponema* (*Treponema denticola*, *Treponema macrodentinum* та інші). *Treponema denticola* має виражені протеолітичні властивості, виділяє пролінпептидазу та специфічну аргінінпроtease, розкладає колаген. Є умовно-патогенним видом, що бере участь у запально-некротичних процесах періодонту в комплексі з анаеробними бактеріями.

Серед грибкової мікрофлори порожнини рота найбільше значення має рід ***Candida***, основний вид – *Candida albicans*. Входить до складу нормальної мікрофлори порожнини рота, проте при порушенні мікробіоценозів спричиняє різні форми кандидозу порожнини рота.

У складі мікрофлори порожнини рота присутні також мікоплазми, найпростіші та інші мікроорганізми, кількість яких залежить від характеру захворювання зубів та пародонту.

Мікроорганізми та продукти їх життєдіяльності утворюють на поверхні зубів своєрідну мікроекологічну структуру – зубну бляшку. Це утворення є головним у патомеханізмі розвитку хвороб зубів (карієс) і пародонту. Виражена бляшка утворюється в природних анатомічних заглибинах поверхні зуба, у мікрощілинах та міжзубних проміжках. На вільній поверхні зубів у складі зубної бляшки переважають аеробні мікроорганізми, в ясенній щілині і поверхні зуба, що контактує з нею, – переважають анаероби. Зубна бляшка значно відрізняється за складом мікроорганізмів у здорових людей порівняно з хворими на карієс. Інтенсивність утворення і склад зубної бляшки істотно залежать від гігієни порожнини рота і догляду за зубами. Мікроорганізми зубної бляшки включені у матрикс – органічний субстрат, що становить до 30 % маси бляшки. Матрикс утворений позаклітинними полісахаридами, глікопептидами слини та білками ясенної рідини.

Формування зубної бляшки починається з утворення пелікули – тонкого шару органічних речовин, переважно глікопротеїдів слини, яка утворюється протягом кількох хвилин після повного очищення поверхні зуба. Бактерії спочатку прикріплюються до пелікули, а не до поверхні емалі.

На наступній стадії ступінь зв'язку бактерій з поверхнею зуба збільшується завдяки синтезу позаклітинних полісахаридів; після цього починається розмноження мікроорганізмів.

У результаті процесів розмноження мікроорганізмів, агрегації та колонізації утворюється біологічна плівка. Мікроорганізми, з яких розпочинається формування зубної бляшки, – це грампозитивні палички та коки. Потім приєднуються грамнегативні палички, ниткоподібні бактерії, спірохети.

У розвинутій зубній бляшці можуть відкладатися іони кальцію та фосфору, цей процес посилюється внаслідок ферментативної активності бактеріальних фосфатаз та протеаз, які руйнують інгібітори слини – стеарини та білки, збагачені проліном. Утворюються нерозчинні кристали фосфату кальцію,

які формують у біоплівці тверді відкладення зубного каменю. Зубний камінь має шорстку поверхню і пористу структуру, що сприяє адсорбції бактері-

альних токсинів і токсичних метаболітів та розвитку патологічних процесів у тканинах пародонту.

29.2.

МІСЦЕВИЙ ІМУНІТЕТ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ

Слизова порожнина рота є достатньо надійним бар'єром, через який більшість мікроорганізмів не проникає в глибину тканини. На поверхні зуба неушкоджені емаль та цемент непроникні для бактерій. У забезпеченні імунітету порожнини рота та щелепно-лицевої ділянки велику роль відіграють скупчення лімфоїдної тканини, асоційованої зі слизовою оболонкою (MALT), у мигдаликах, носоглотковому лімфоїдному кільці, лімфатичних вузлах шиї. У порожнині і на слизовій фагоцити обмежують проникнення мікроорганізмів у глибину тканин.

НК-клітини (натуральні кілери), імунні цитотоксичні кілери, є істотними факторами протівірусного та протипухлинного імунітету порожнини рота.

У порожнині рота важливим фізіологічним фактором захисту від інфекції є слина. У слині містяться антимікробні фактори, такі як лізоцим, лактоферин, лактопероксидаза, окремі фракції комплементу, антитіла. Певне значення має механічне змивання мікрофлори з поверхні слизової рота, видалення

змертвілих клітин слизової разом з адсорбованими на них мікроорганізмами. При фізіологічному зменшенні слиновиділення, наприклад, під час сну, кількість бактерій на поверхні слизової різко зростає.

Істотне значення у захисті тканин пародонту від мікроорганізмів має ясенна рідина, що збирається в ясенних борозенках і кишнях. За своїм складом вона близька до плазми крові, містить комплемент, лізоцим, специфічні антитіла.

В імунітеті порожнини рота особлива роль належить секреторним імуноглобулінам класу A – IgA. Ці імуноглобуліни виділяються зі слиною, де їх рівень значно вищий, ніж у крові, тоді як у гінгівальній рідині їх кількість така ж, як у сироватці крові. IgA блокують адгезію мікроорганізмів на поверхні слизової і на зубах, вони можуть утворювати макромолекулярні агрегати, які активують комплемент і сприяють лізису бактерій.

Основні захисні механізми та їх функції у порожнині рота представлені у таблиці 29.1.

Таблиця 29.1. Фактори захисту порожнини рота

Фактори захисту	Основні функції
Епітелій слизової Слина	Злущування і видалення разом з адсорбованими мікроорганізмами Змивання і видалення мікроорганізмів, обмеження їх розвитку завдяки факторам захисту
Муцин слини Лізоцим Лактоферин, аполактоферин Сіалопероксидаза Гістидинові пептиди Білок SLPI (<i>salivary leucocyte protease inhibitor</i>), інгібітор протеази лейкоцитів слини Фагоцити НК-кілери Т-лімфоцити Комплемент Специфічні імуноглобуліни (антитіла)	Захист клітин слизової, видалення мікроорганізмів Лізис клітинної стінки грампозитивних бактерій Обмеження розмноження мікроорганізмів завдяки зв'язуванню заліза Антибактеріальна та протигрибкова дія завдяки утворенню гіпотіоціанатів Антимікробна дія Блокування зовнішньоклітинних рецепторів, необхідних для проникнення ВІЛ Фагоцитоз мікробних клітин Протівірусний і протипухлинний імунітет Лізис і опсонізація бактеріальних клітин Нейтралізація токсинів, вірусів, опсонізація мікробних клітин

Карієс зубів

В основі патогенезу карієсу зубів лежить хронічна ендогенна інфекція, спричинена мікрофлорою ротової порожнини, насамперед зубної бляшки. Карієс розвивається внаслідок демінералізації емалі та дентину кислими продуктами мікробного метаболізму вуглеводів, що містяться у слині чи надходять із харчовими продуктами. Після руйнування емалі процес поширюється на дентин, а пізніше – на пульпу зуба з розвитком її запалення та некрозу.

У молодому віці переважають каріозні процеси, що починаються на емалі зуба; у старших осіб уражуються шийка та корені, які стають доступними карієсогенній дії мікроорганізмів унаслідок змін тканин пародонту.

До етіологічних і патогенетичних чинників карієсу належать фактори макроорганізму, дієта і фактори зовнішнього середовища, мікроорганізми зубної бляшки.

Фактори макроорганізму. Структура емалі та дентину, мінеральний склад тканини зуба, зокрема вміст фтору, зумовлюють підвищену чутливість або стійкість окремих ділянок поверхні зуба до каріозного процесу. Дуже важливим, якщо не визначальним, фактором розвитку карієсу є слина.

Серед факторів дієти найбільше значення у розвитку карієсу надається вуглеводам, зокрема сахарозі. Цей цукор активно метаболізується карієсогенними мікроорганізмами з утворенням кислот та нерозчинного полісахариду глікану, який сприяє прилипанню (адгезії) мікроорганізмів до поверхні зубів на початковій стадії формування зубної бляшки і формує органічну основу бляшки – строму. Крім того, глікан може бути поживним субстратом для мікроорганізмів зубної бляшки.

Як підвищений, так і знижений вміст фтору у питній воді суттєво впливає на стан зубної емалі та її чутливість до інших карієсогенних факторів.

Мікроорганізми зубної бляшки є основним фактором у розвитку карієсу, тобто карієс не розвивається без участі мікроорганізмів, проте вони є “необхідною, але недостатньою причиною”. Найбільш вірогідним “кандидатом” на роль специфічного етіологічного фактора карієсу є комплекс видів

Streptococcus mutans. При високій активності каріозного процесу кількість КУО *S. mutans* $> 10^6$ /мл, а лактобацил – $> 10^5$ /мл. У людини найчастіше виділяють *S. mutans*, серотип с. Вони здатні колонізувати поверхню зуба завдяки синтезу позаклітинних і внутрішньоклітинних полісахаридів, активно розмножуватись на поверхні зуба, метаболізувати вуглеводи з утворенням молочної та інших органічних кислот і внаслідок цього знижувати рН до такого рівня, коли починається демінералізація емалі – утворення “білої плями”. Бактерії роду *Lactobacillus* беруть участь у розвитку процесу в глибоких зонах каріозної порожнини. Із поглибленням каріозної порожнини у процес поступово залучаються інші представники мікрофлори порожнини рота.

Встановлено, що карієс може передаватися як заразна хвороба від людини до людини у невеликих закритих колективах. З метою профілактики карієсу ведуться дослідження зі створення молекулярних вакцин, які б об’єднували специфічні детермінанти протективних антигенів різних карієсогенних мікроорганізмів.

Пульпіт. При глибокому карієсі процес переходить з емалі на дентин, а далі – на пульпу зуба, викликаючи гострий пульпіт – запалення м’яких тканин зуба. Характер запального процесу залежить від складу мікрофлори. При серозному запаленні домінують стрептококи, лактобацили, бактероїди, при гнійному – стрептококи та золотистий стафілокок.

Захворювання періодонту зумовлені патологічними процесами, що розвиваються у тканинах, які утримують зуби в альвеолах, а також ясен, зв’язкового апарату та прилеглих до зубів тканин альвеолярних відростків щелеп. Хвороби періодонту, поряд з карієсом, відносяться до патологічних процесів, найпоширеніших серед людей. У розвитку цих хвороб основне значення мають мікроорганізми під’ясенної зубної бляшки, які потрапляють у періодонт по каналу зуба при пульпітах, або між стінкою альвеол та коренем зуба. В результаті розвивається періодонтит – запальний процес, який може призвести до руйнування зв’язкового апарату і втрати зуба.

У табл. 29.2 наведено назви мікроорганізмів, які домінують при хворобах періодонту.

Таблиця 29.2. Мікроорганізми, пов'язані з хворобами періодонту (періодонтопатогени)

Стан періодонту	Види мікроорганізмів	Примітка
Здоров'я	<i>Streptococcus sanguis</i> , <i>Str. oralis</i> , <i>Actinomyces naeslundii</i> , <i>Ac. viscosus</i> , <i>Veillonella spp.</i>	Переважають грампозитивні коки з незначною кількістю спірохет та рухомих паличок
Хронічне запалення ясен	<i>Streptococcus sanguis</i> , <i>Str. milleri</i> , <i>Actinomyces israeli</i> , <i>Ac. naeslundii</i> , <i>Ac. viscosus</i> , <i>Prevotella intermedia</i> , <i>Capnocytophaga spp.</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Veillonella spp.</i>	Понад половину видів становлять грампозитивні мікроорганізми, незначна кількість спірохет та рухомих паличок
Хронічний періодонтит	<i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Prevotella intermedia</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>bacteroides forsythus</i> , <i>Actinobacillus actinomycetocomitans</i> , <i>Selenomonas spp.</i> , <i>Capnocytophaga spp.</i> , <i>Veillonella spp.</i>	Біля 75 % становлять грамнегативні палички (90 % – анаеробні види)
Агресивний періодонтит	<i>Actinobacillus actinomycetocomitans</i> , <i>Capnocytophaga spp.</i> , <i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Prevotella intermedia</i>	Біля 70 % становлять грамнегативні палички, присутні спірохети та рухомі палички. Хвороба розвивається на фоні імунодефіциту

У під'ясенній зубній бляшці виявлено багато факторів патогенності мікроорганізмів (гіалуронідаза, колагеназа, кисла фосфатаза, лейкоцидин, мембранотоксин), які, проникаючи у тканини періодонту, спричиняють розвиток процесу. Проте дія цих факторів значною мірою нейтралізується захисними механізмами тканин періодонту, що вивчені недостатньо. Лише при подоланні цих бар'єрів мікроорганізми та їхні токсини здатні викликати запальний процес.

До захворювань пародонту відносять запально-дистрофічні процеси, які відбуваються у тканинах, що оточують зуби. Основними клінічними ознаками пародонтопатії є запалення слизової оболонки (гінгівіт) та утворення нориць. Як етіологічні фактори переважають анаеробні мікроорганізми родів

Porphyromonas, *Prevotella*, *Fusobacterium*. Часто зустрічаються коки – *S. milleri* та *S. sanguis*. При важкому перебігу захворювань найчастіше виділяють види *Porphyromonas gingivalis* та *Fusobacterium nucleatum*, які виявляють синергічну дію на тканини. Значна роль у розвитку захворювань пародонту належить імунопатологічним процесам.

Остеомієліт щелеп – запалення кісткової тканини внаслідок поширення інфекції з тканин пародонту. Захворювання починається як гострий запальний процес, а може перейти у хронічну форму. Наслідком може бути некроз кісткової тканини з утворенням секвестру – уламка змертвілої кістки. Збудниками є переважно анаеробні мікроорганізми – пептострептококи, бактероїди.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ:

1. Яке значення має нормальна мікрофлора рота?
2. Перечисліть основні види мікроорганізмів ротової порожнини.
3. Опишіть механізм утворення зубної бляшки.
4. Як забезпечується місцевий імунітет ротової порожнини?
5. Охарактеризуйте патогенез карієсу зубів.
6. Як впливає фактор дієти на розвиток карієсу?
7. Охарактеризуйте патогенез періодонтиту.
8. Охарактеризуйте патогенез пульпіту.
9. Які етіологічні фактори переважають у пародонтопатії?
10. Як розвивається остеомієліт щелеп?

30 РОЗДІЛ

МІКРОБІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ У ФАРМАЦІЇ

Мікроорганізми є обов'язковим елементом рослинних біоценозів, основна їх роль – біодеградація рослинних залишків до органічних та неорганічних сполук, які зумовлюють родючість ґрунту. Мікроорганізми виступають також як симбіонти рослин. Достатньо відоме значення так званих мікоризних грибів. Вони поселяються у тканинах кореня, вступають у симбіотичні взаємостосунки з вищими рослинами, посилюючи процеси всмоктування поживних речовин. Але, як і у світі тварин, багато мікроорганізмів виступають як паразити рослин, значно впливаючи на процеси їх життєдіяльності, і можуть стати причиною загибелі як окремих рослин, так і цілих рослинних популяцій. Такі мікроорганізми називають фітопатогенними. Мікроорганізми-паразити

рослин поширені у дикій природі, але набувають особливого економічного значення в агрокультурі. Якщо не вживати спеціальних заходів щодо захисту рослин від фітопатогенних мікроорганізмів, то урожайність може знизитись у кілька разів. Масове поширення хвороб рослин на певній території називають епіфітіями (епіфітотіями). В історії людства відомі катастрофічні неврожаї, що призводили до голоду, пов'язані саме з епіфітіями серед культурних рослин. Крім того, паразитуючи на рослинах, деякі мікроорганізми виділяють токсичні продукти, які можуть викликати отруєння людей і тварин.

Фітопатогени належать до всіх основних груп мікроорганізмів – грибів, бактерій, актиноміцетів, мікоплазм, вірусів та віроїдів.

Загальна характеристика. Фітопатогенні бактерії відносяться до кількох родів. Морфологічно – це палички, більшість видів має джгутики, деякі мають капсулу. Відомі грампозитивні та грамнегативні види. Аероби, добре ростуть на штучних поживних середовищах, часто утворюють пігментовані колонії. Характерна особливість – продукція ферментів, що руйнують тканини рослин (целюлази, пектинази, галактуроназа) або певні рослинні субстрати (хлорофілаза, тирозиназа).

Фітопатогенні бактерії **роду Pseudomonas**. Грамнегативні бактерії з полярними джгутиками. Викликають у рослин гнилі, плямистості, опіки. *P. solanacearum* викликає судинні ураження у пасльонових. Уражується картопля при зберіганні, перець, капуста, злакові, бобові, технічні та плодові культури. *P. solanacearum* уражає чорний паслін, викликаючи в'янення рослин.

Фітопатогенні бактерії **роду Xanthomonas**. Грамнегативні палички з полярними джгутиками. На поживних середовищах утворюють колонії, забарвлені у різні відтінки жовтого кольору. Часто зустрічаються на рослинах як сапрофіти. Патогенні види викликають плямистості та пухлини, уражують судинну систему рослин. Викликають бактеріози злакових, бобових, багатьох технічних культур (гомоз бавовнику, що має велике економічне значення). Часто є причиною ураження плодових дерев (цитрусові, абрикоси, персики) та овочевих культур (томати, морква, капуста й інші хрестоцвіті, буряки). Посіви маку уражуються *X. papavericola*. Хвороба проявляється на листках та коробочках у вигляді круглих темно-сірих плям, оточених темною облямівкою. Листки скручуються і засихають. Сильно уражені рослини гинуть. Урожай різко знижується. *X. citri* викликає ураження лопуха (рак), а *X. heteroca* – бактеріоз цієї рослини. *X. heteroca* викликає бактеріоз беладонни.

Фітопатогенні бактерії **родів Corynebacterium та Aphlanobacterium**. Короткі нерухомі грампозитивні бактерії (афланобактерії – грамнегативні). На твердих середовищах утворюють забарвлені або незабарвлені колонії. У рослин викликають судинні ураження або пухлини. Викликають бактеріальний рак томатів, кільцеву гниль картоплі, в'янення бобових, кукурудзи. *C. insidiosum* викликає в'янення донника.

Фітопатогенні бактерії інших родів

Рід Pectobacterium. Мають виражені пектинолітичні властивості. Викликають мокрі гнилі (чорна ніжка картоплі).

Рід Erwinia. Викликають опіки плодових дерев з ураженням кори, паростків і квіток.

Рід Agrobacterium індукує пухлини у багатьох видів рослин. *E. amylovora* уражає глід (американський опік глоду).

Рід Bacillus. Спорозносні палички, часто сапрофіти, мають пектиназну активність. *B. mesentericus* викликає ураження квітів гарбузів, плодів кабачків, спричиняє псування картоплі при зберіганні.

Резервуаром фітопатогенних бактерій можуть бути рослини певного виду або близьких до нього видів. Відомо, що джерелом зараження можуть стати рослини-бур'яни. Передаються бактерії через насіння, вегетативні органи (бульби, живці), через розсаду. Мертві залишки хворих рослин – одне з основних джерел зараження. У ґрунті фітопатогенні бактерії досить швидко гинуть, але є види, що в ньому зберігаються, передаючись рослинам у наступних поколіннях.

Шляхи поширення. Через повітря бактерії далеко не поширюються, більше значення має передача збудників з краплями дощової води, що ввібрали аерозольні частинки з бактеріями. Передача через воду здійснюється досить інтенсивно – при цьому мають значення дощові потоки, талі та поливні води. Членистоногі передають бактерії механічно (передача збудників опіку плодових дерев бджолами, хвороб картоплі дротяниками). Передаються фітопатогенні бактерії машинами і приладами для обробки ґрунту і догляду за рослинами.

Фітопатогенні мікоплазми. Мікоплазми – окрема група прокаріотичних мікроорганізмів, які не мають клітинної стінки (Mollicutes). Це найдрібніші клітинні організми, здатні до автономного існування, за розмірами близькі до вірусів – 150–200 нм. На спеціальних середовищах утворюють характерні колонії. У рослин викликають різні хвороби, ознаками яких є зміна кольору тканин (пожовтіння листків, позеленіння пелюстків квіток), зміна морфології всієї рослини (карликовість) або окремих органів та плодів. Передаються мікоплаз-

ми комахами-переносниками (цикадками) або рослинами-паразитами (пови́тиця). За поширеністю найбільше значення мають мікоплазмові хвороби плодкових і ягідних культур, зокрема некроз груш.

Відомі ураження мікоплазмами барвінку на плантаціях, що веде до зниження врожаю, зменшення кількості алкалоїду вінбластину, заради якого вирощують цю рослину.

30.2.

ФІТОПАТОГЕННІ ВІРУСИ

Віруси, як особлива форма живого світу, були відкриті саме при вивченні хвороби рослин – мозаїки тютюну (роботи Д. Й. Івановського). Загальні властивості вірусів рослин такі ж, як і вірусів тварин – субмікроскопічні розміри, наявність одного типу нуклеїнової кислоти, відсутність бінарного поділу, абсолютний внутрішньоклітинний паразитизм. Багато вірусів рослин одержано в кристалічному вигляді. За сучасною класифікацією виділено 2 родини ДНК-вірусів і 26 родин РНК-вірусів, що уражують вищі рослини. Деякі з них за будовою віріона ідентичні до вірусів тварин і людини – рабдо-віруси, реовіруси, проте взаємозв'язку між вірусними хворобами рослин і тварин не встановлено.

Симптоми вірусних хвороб рослин. Хвороби рослин, спричинені вірусами, мають деякі специфічні ознаки, проте відомі вірусні ураження, які не відрізняються від хвороб, спричинених іншими агентами.

Мозаїки. Характеризуються нерівномірним, строкатим забарвленням тканин, зокрема листків та квіток, які при цьому часто деформуються. Най-

поширенішими хворобами цього типу є мозаїки картоплі, тютюну, огірків, томатів. Типовим представником, що викликає мозаїку, є вірус тютюнової мозаїки (рис. 30.1–30.2).

Жовтяниці. Характеризуються рівномірною зміною природного кольору листків (пожовтіння), часто спостерігається деформація уражених листків або всієї рослини. Найчастіше уражуються злакові та пасльонові (картопля). Ранові пухлини рослин викликаються реовірусами. Розвиваються у місцях механічного пошкодження рослин.

Віроїди. Належать до біологічних структур, що здатні до самовідтворення, але позбавлені білкової оболонки. Існують у вигляді кільцевих молекул РНК. Віроїди передаються рослинними паразитами – тлями, цикадами, клопами. Після проникнення у клітини віроїд репродукується, викликаючи порушення функцій. Найвідоміший віроїд – збудник хвороби картоплі (веретеноподібності бульб), яка має назву “готика” через особливу форму листків і самої рослини.

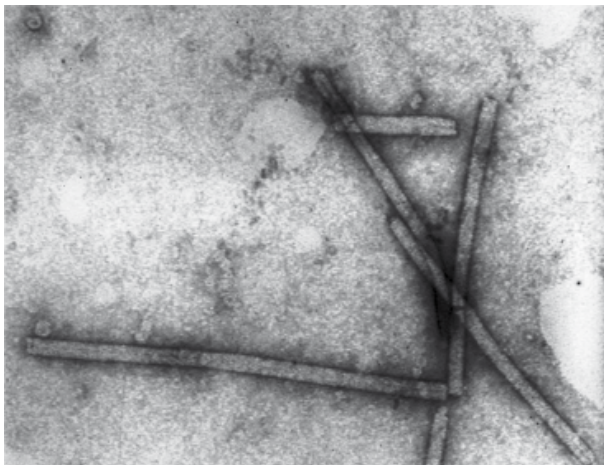


Рис. 30.1. Вірус тютюнової мозаїки. Електронोगрама



Рис. 30.2. Вірус тютюнової мозаїки. Ураження листків

Віруси передаються від рослини до рослини всередині виду, хоча відома й міжвидова передача. Для багатьох вірусів резервуаром є бур'яни. Відома механічна передача інструментами при обробці ґрунту чи догляді за рослинами. Передача через ґрунт здійснюється з ґрунтовим розчином при його засвоєнні рослинами. Деякі віруси здатні зберігатися в ґрунті роками. Передача через

насіння встановлена для багатьох вірусів. Вірус може зберігатися на поверхні насіння, всередині його або в клітинах зародка. Через вегетативні органи – корені, бульби, живці – передається багато вірусів, зокрема збудники хвороб картоплі. Віруси передаються також через паразитів рослин – членистоногих (тлі, цикадки, трипси, кліщі, нематоди), а також через паразитичні гриби.

30.3.

ФІТОПАТОГЕННІ ГРИБИ

Гриби – найпоширеніша група фітопатогенів. Захворювання рослин викликають представники усіх таксономічних груп грибів. Морфологічно відомі одноклітинні та багатоклітинні гриби. Морфологічні елементи гриба – гіфи. Гіфи утворюють міцелій. Вегетативне тіло гриба має назву талом. У нижчих грибів талом одноклітинний (амебоподібна клітина без оболонки або ниткоподібний міцелій, не розділений на клітини). У вищих грибів талом багатоклітинний. Гриби розмножуються спорами; відоме статеве і нестатеве спороутворення. Спороутворення відбувається різними способами, зокрема в спеціальних органах – асках, конідіях, спорангіях.

Хітридіоміцети. Нижчі гриби. Вегетативне тіло має амебоїдну форму. Нестатеві зооспори мають джгутик. Виступають як внутрішньоклітинні облигатні паразити рослин. Ураження характеризується розростанням тканин, зокрема коренів, з утворенням наростів. Уражують хрестоцвіті (кила капусти), пасльонові (рак картоплі).

Ооміцети. Нижчі гриби. Вегетативне тіло у вигляді несептованого міцелію. Їм властивий складний статевий процес розмноження з утворенням зигот – ооспор. Нестатеві спори – зооспори із джгутиком. Спори утворюються в тканинах ураженої рослини і здатні зберігатися в рослинних залишках. Уражують багато рослин, відомі хвороби сіянців капусти, буряків, гороху, хрестоцвітих під назвою “чорна ніжка”. Величезне економічне значення мають хвороби картоплі – фітофтороз, захворювання злаків (іржа), винограду (несправжня мучниста роса).

Зигоміцети. Нижчі гриби. Міцелій несептований. Зооспор не утворюють. Розмножуються зигоспорами, які утворюються внаслідок злиття гамет. До зигоміцетів відносяться мукові гриби

(чорна пліснявина). Викликають запліснявіння та загнивання коренеплодів, ягід, лікарської сировини, особливо при підвищеній вологості.

Аскоміцети. Вищі гриби. Характерна ознака – спеціальні органи розмноження (аски, сумки). До них відносяться дріжджові гриби, що широко застосовуються в біотехнологічних процесах. Представники родів *Penicillium* та *Aspergillus* можуть викликати хвороби у людей, а певні види застосовують як продуценти біологічно активних речовин (антибіотики), органічних кислот. Викликають запліснявіння насіння, харчових продуктів, лікарської сировини (зелена або чорна пліснявина). Фітопатогенні види викликають дуже поширену хворобу рослин – справжню мучнисту росу. Фітопатогенна дія аскоміцетів проявляється щодо широкого кола рослин, уражуються стовбур (рак дерев), стебла, гілки, листя та плоди. Вид *Claviceps purpurea* викликає ураження зернівок злаків у вигляді характерних “ріжків” (житні ріжки), що утворені склероцієм гриба. Ці ріжки є сировиною для фармацевтичної промисловості, з них добувають препарати, які діють на гладеньку мускулатуру і застосовуються в акушерстві.

Базидіоміцети. Вищі гриби. Їм властиве утворення спеціальних органів спороутворення – базидій. До базидіоміцетів належать усім відомі шапкові гриби. Викликають хвороби дерев (трутові гриби, опеньки) і ряд хвороб вищих рослин під назвою “головня”. Уражуючи колосся злаків, вони формують особливі утворення, заповнені величезною кількістю чорних спор. Звідси народна назва цих хвороб – “сажка”. Без спеціальних засобів захисту хвороба може призвести до майже повного знищення урожаю. Велику шкоду посівам різних культур наносять

гриби, що викликають іржу рослин. Багато видів базидіоміцетів продукують сильні токсини – це відомі отруйні гриби (бліда поганка, несправжні опеньки, мухомори).

Дейтеромицети. Недосконалі гриби. Об'єднують види, для яких невідоме статеве спороутворення. Багато видів є паразитами людей і тварин. Фітопатогенні види викликають гниття плодів на деревах (моніліоз), ураження бобових, хрестоцвітих, бавовнику (фузаріоз), пасльонових. Гриби роду *Fusarium* уражують злаки та бобові, продукують токсичні речовини, що можуть спричинити хвороби людей (агранулоцитарна ангіна). Афлатоксини продукуються грибами, що паразитують на арахісі, вони

мають канцерогенну дію. Гриб *Fusarium oxysporum ricini* уражає посіви кліщовини (рицини) – джерела одержання рицинової олії.

Джерелом зараження грибами найчастіше є залишки хворих рослин. Через ґрунт спори передаються наступним поколінням. Спори грибів розносяться вітром, часто зараження відбувається через дощові краплі, що увібрали аерозольні частинки зі спорами. Поширюються спори через воду. Велике значення має передача спор грибів через насінний матеріал – зерно, бульби, а також через розсаду. Для попередження передачі грибів через насіння обов'язково проводять його обробку протигрибковими препаратами.

30.4.

ПРОЯВИ ПАТОГЕННІЇ ДІЇ НА РОСЛИНИ ФІТОПАТОГЕННИХ МІКРООРГАНІЗМІВ

Гнилі. Цей тип уражень зустрічається в органах і тканинах рослин, багатих водою. Під дією ферментів мікроорганізмів руйнуються тканини рослин з утворенням рідкуватої маси, часто з характерним запахом і гірким смаком. Уражена тканина може набувати різного кольору (біла, рожева, сіра, чорна гниль). За локалізацією розрізняють вершинні, кореневі, кільцеві, плодові, стеблові та шийкові гнилі. За консистенцією виділяють водянисті, мокрі та сухі гнилі. Викликаються грибами та бактеріями, але не вірусами.

В'янення (вілт). Загальна хвороба рослин, що розвивається внаслідок ураження судинної системи. Спричиняється грибами (трахеомікози), бактеріями (трахеобактеріози), вірусами.

Некрози. Відмирання окремих ділянок тканин або органів. Плямистості характеризуються відмиранням паренхіматозної тканини з утворенням обмежених плям із зміненням забарвленням. Опіком називають некроз листя, гілок, пагонів, суцвіть та інших органів рослин. Викликаються грибами, бактеріями, вірусами.

Пухлини. Надмірне розростання тканин внаслідок поділу клітин з утворенням наростів називають раком рослин. Для туберкульозних пухлин характерне утворення внутрішніх порожнин – каверн. Гали – порушення структури тканин із збільшенням клітин та міжклітинних просторів. Мають вигляд на-

ростів, потовщень, гупь. Викликаються грибами, бактеріями, вірусами.

Деформація органів рослин. Зміна форми ураженого органа спричиняється усіма типами фітопатогенів. Деформація листя спостерігається як кучерявість. Пагони можуть надмірно галузитися, утворюючи так звані “відьомські мітли”. Збудники – віруси та гриби. Деформація плодів спричиняє зміну їх вигляду до невпізнанності, насіння при цьому не утворюється (стовбур томатів). Інколи деформується вся рослина, набуваючи карликових розмірів з великою кількістю стебел та коренів; такі рослини безплідні. Інколи листя і вся рослина набувають характерної загостреної форми, відомої під назвою “готика”. Викликаються вірусами та віроїдами.

Муміфікація. Уражені плоди або насіння пронизуються міцелієм гриба, підсихають і перетворюються у щільний склеротій – своєрідну форму збереження патогена протягом зимівлі.

Нальоти і зміни поверхні. На листі, стеблах та інших частинах рослини з'являється наліт різного кольору – сірий, чорний, бурий у вигляді суцільної плівки або павутинки, що легко стирається. Інколи листки ніби присипані мукою, звідси походить назва поширених хвороб рослин – мучниста і псевдомучниста роса. Спричиняється грибами. На уражених грибами частинах рослин утворюються випуклі подушечки – пустули, що містять спороутворюючі

органи. Камедетеча (гомоз) – хвороба, пов’язана з руйнуванням оболонок клітин з виділенням густої тягучої рідини – камеді, що застигає на поверхні у вигляді напливів та крапель. Інколи на стовбурах рослин з’являються копитоподібні нарости – плодові тіла грибів, міцелій яких пронизує деревину і руйнує її. Багато патогенів – грибів, бактерій – ви-

кликають зміну кольору тканин (листя, стебел), що нагадують іржу. Віруси викликають вогнищеві зміни кольору тканин – мозаїку.

Руйнування органів рослин. Спричиняється головними грибами. Уражені органи перетворюються у порошокоподібну масу, інколи – у пил чорного кольору.

30.5.

ДІАГНОСТИКА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ РОСЛИН

Діагностика мікозів рослин. Характерні грибові ураження виявляють візуально. Ідентифікація грибів можлива при мікроскопічному дослідженні репродуктивних органів, плодових тіл та спор. При потребі виділяють культуру гриба, щоб провести її докладне вивчення та ідентифікацію.

Діагностика бактеріозів рослин. Для виявлення бактерій у зрізах тканин застосовують метод Грама. Найбільш достовірна діагностика здійснюється методом виділення чистої культури з наступною ідентифікацією за морфологічними та біохімічними властивостями. Розроблені методи серологічної діагностики бактеріозів рослин на основі виявлення їхніх антигенів за допомогою специфічних антитіл (реакція преципітації).

Методи діагностики вірусних хвороб рослин. Вірусні ураження діагностують за зовнішніми проявами хвороби. В уражених клітинах мікроскопічним методом можна виявити вірусні включення. Віріони у клітинному соку виявляють методом електронної мікроскопії. При великій концентрації вірусів у матеріалі можна виявити його нуклеїнову кислоту методом фенольного осадження – так досліджують бульби картоплі на наявність деяких вірусів. Серологічні методи застосовують для виявлення вірусних білків-антигенів. Сучасні методи діагностики вірусних хвороб рослин передбачають виділення вірусів на рослинах-індикаторах або в рослинних культурах клітин. Останніми роками розроблено методи специфічного виявлення вірусних нуклеїнових кислот у рослин методами молекулярної гібридизації та ланцюгової полімеразної реакції.

Попередження хвороб рослин

Для боротьби з мікозами рослин застосовують обробку посівів і насаджень протигрибковими пре-

паратами (пестицидами). Цей метод ефективний, проте спричинює ряд екологічних, гігієнічних та медичних проблем. Залишки пестицидів у харчових продуктах строго регламентуються гігієнічними нормами. Враховуючи можливість міграції пестицидів, необхідно контролювати лікарську рослинну сировину.

Основні заходи боротьби з бактеріозами рослин – попередження передачі збудників на основі агротехнічних прийомів. Широко застосовуються антибактерійні препарати, в т.ч. антибіотики, найчастіше шляхом обприскування. Слід зауважити, що широке застосування антибіотиків для боротьби з бактеріозами рослин спричиняє поширення штамів, що мають гени множинної стійкості до антибактерійних препаратів. Встановлено, що такі гени внаслідок генетичної взаємодії можуть передаватися навіть патогенним для людини бактеріям.

Щоб попередити передачу вірусів через насіння або вегетативні органи, їх прогрівають при 35–54 °С. Відомі способи обробки органів у стадії спокою гарячою водою або рослин у стадії росту за допомогою гарячого повітря.

Для одержання розсади безвірусних рослин застосовують метод тканинних культур. Для цього клітини рослин вирощують на спеціальних середовищах, відбираючи серед них вільні від вірусів. Із таких клітин можна виростити вільну від вірусів рослину.

Для боротьби з вірусними хворобами рослин запропоновано також метод вакцинації. Посіви рослин обробляють малопатогенними варіантами вірусів, що попереджує їх зараження патогенними вірусами.

Вплив фітопатогенних мікроорганізмів на лікарські рослини. Як відомо, рослини – вкрай важлива сировина для одержання найрізноманітніших лікувальних препаратів; відома тенденція до збільшення їх значення як безпосереднього джерела ліків, так і продуктів для подальшої хімічної переробки. Тому вплив фітопатогенних мікроорганізмів на лікарські рослини має істотне значення. Фітопатогенні мікроорганізми можуть істотно впливати на урожайність лікарських рослин, зменшувати біомасу, знижувати кількість біологічно активних речовин, аж до їх повної відсутності. Слід мати на

увазі, що фітопатогени здатні ушкоджувати як дикі рослини, так і культурні посіви і плантації. В умовах агрокультури небезпека епіфітії значно посилюється.

Не виключено, що внаслідок ураження фітопатогенами в лікувальних рослинах можуть накопичуватися шкідливі речовини. Лікувальні рослини – як ті, що ростуть у диких біоценозах, так і ті, що вирощуються на плантаціях, – уражуються тими самими видами патогенів, що й рослини близьких видів чи родів. Мікроорганізми, що спричиняють хвороби лікарських рослин, показані у табл. 30.1.

Таблиця 30.1. Фітопатогенні мікроорганізми, що уражують деякі лікарські рослини

Патогенні мікроорганізми	Типи та ознаки хвороб	Чутливі рослини
Гриби Хітридіоміцети. Нижчі гриби	Облігатні внутрішньоклітинні паразити рослин, викликають розростання тканин	Паслін дольчатий
Ооміцети. Нижчі гриби	Фітофтороз, несправжня борошниста роса, “чорна ніжка”	Подорожник великий, шалфей
Зигоміцети. Нижчі гриби		Герань рожева
Аскоміцети. Вищі гриби	Пліснявиння лікарської сировини (чорна пліснявина, сіра пліснявина)	Усі види рослинної сировини при підвищеній вологості
Базидіоміцети. Вищі гриби	Справжня борошниста роса	Аніс звичайний, шалфей, м’ята перцева, шипшина, троянда ефіроолійна, герань рожева
Дейтероміцети. Вищі гриби, для яких невідоме статеве спороутворення	Головня (сажка)	Злаки, маткові ріжки при вирощуванні на житніх колосках
Бактерії Родина Pseudomonadaceae	Моніліоз (загнивання плодів)	Розоцвіті
<i>P. solanacearum</i>	Гнилі, плямистості, опіки	Пасльонові
Родина Xanthomonas. <i>Xanth. Papavericola</i>	Судинні ураження плямистості, некрози, судинні ураження	Опійний мак
<i>X. citri</i> <i>X. heterocea</i>	Рак, плямистості, некрози	Виноград, пасльонові, аніс звичайний, коріандр посівний
Родина Corynebacteriaceae <i>C. insidiosum</i>	Судинні ураження	Чорний паслін, лопух

Продовження табл. 30.1

Патогенні мікроорганізми	Типи та ознаки хвороб	Чутливі рослини
<i>Bacillus mesentericus</i>	Загнивання коренеплодів при зберіганні	Усі види коренеплодів
Мікоплазми	Опіки, в'янення гнилі	Беладонна, глід, барвінок
Віруси Віроїди	Зміни кольору та форми листків, квіток плодів мозаїки, жовтяниці зміни забарвлення та морфології рослин	Різні роди та види рослин

30.7.

МІКРОБІОЛОГІЧНИЙ КОНТРОЛЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УМОВАХ АПТЕЧНОГО ВИРОБНИЦТВА ТА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ

Лікарські засоби повинні бути безпечними для людини. Виготовлення лікувальних засобів здійснюється в аптеках або на фармацевтичних підприємствах. Кожний з цих об'єктів має свої особливості.

Серед факторів, що спричиняють псування лікарських засобів, мікробний є чи не головним.

Мікробне забруднення лікарських засобів впливає на якість ліків, знижуючи їх терапевтичний ефект, сприяє накопиченню в засобі токсичних речовин; може призводити до виникнення захворювань, у тому числі і внутрішньолікарняних інфекцій.

У лікарські засоби мікроорганізми можуть проникати на різних етапах виготовлення.

Мікробне забруднення може відбуватись, поперше, лікарської сировини. Особливо це стосується лікарських рослин, які можуть уражуватись фітопатогенними мікроорганізмами ще на різних стадіях росту, далі забруднення може відбуватись під час заготівлі та при неправильному зберіганні. Мікроорганізми можуть потрапляти в ліки під час виготовлення їх на фармацевтичних підприємствах чи аптеках при порушенні технологічного процесу, аваріях, недотриманні санітарного режиму.

Мікробіологічний контроль аптечного виробництва

В аптечному виробництві обов'язковий мікробіологічний контроль здійснюється:

- води дистильованої;

- ін'єкційних розчинів до і після стерилізації;
- очних крапель після стерилізації;
- очних крапель, виготовлених в асептичних умовах на стерильних основах;
- сухих лікувальних речовин, які використовуються для виготовлення ін'єкційних розчинів;
- очних мазей після стерилізації;
- нестерильних лікарських форм.

В аптеках, окрім контамінованої мікробами сировини, мікроорганізми можуть потрапляти в лікарські засоби з повітря. У повітря аптек мікроби потрапляють від людини та з оточуючих об'єктів (підлоги, столів, приладів, іншого обладнання). При цьому в ліки переважно потрапляють такі мікроорганізми:

- цвільові та дріжджові гриби;
- спорові бактерії, переважно бацили;
- деякі стійкі у зовнішньому середовищі кокоподібні бактерії (стафілококи, сарцини, диплококи та інші).

При потраплянні мікроорганізмів у лікарські засоби, останні змінюються. З'являються ознаки мікробного псування:

- помутніння у прозорих розчинах, поява поверхневої плівки або осаду;
- неприємний запах;
- зміна кольору;
- зміна консистенції;
- поява пухирців газу та піни в рідинах.

До джерел мікробної контамінації лікарських засобів слід віднести посуд, пробки, прокладки, лійки, циліндри, а також руки аптекних працівників, санітарний одяг, рушники.

Таким чином, в аптеках об'єктами бактеріологічного контролю (крім виготовлених лікарських засобів, води очищеної і води для ін'єкції) є:

1. Аптечний посуд, пробки та інші допоміжні матеріали.
2. Інвентар та устаткування, що використовується у приміщеннях для виготовлення лікарських засобів.
3. Руки і одяг персоналу, що безпосередньо задіяний у процесі виготовлення ліків.
4. Повітря.

Під час мікробіологічного дослідження повітря визначають загальне мікробне число (кількість мікроорганізмів в 1 м³ повітря) та санітарно-показові мікроорганізми, теж в 1 м³ повітря (золотистий стафілокок та цвільові і дріжджоподібні гриби). Критерії оцінки мікробного забруднення повітря приміщень аптек наведені у табл. 30.2.

Дослідження аптечного посуду, пробок, прокладок, ліжок, циліндрів здійснюють шляхом їх споліскування 10 см³ стерильної водопровідної води. У змивній рідині визначають кількість мезофільних аеробів та факультативних анаеробів і бактерій групи кишкових паличок. При цьому кількість ме-

зофільних аеробів та факультативних анаеробів не повинна перевищувати 150 колоній в 10 см³ змивної рідини з 3-х флаконів, 5-ти пробок, 5-ти прокладок.

Усі інші об'єкти контролюються методом змивів. Для цих об'єктів в змивах наявність бактерій групи кишкових паличок і золотистого стафілокока не допускається.

Для виділення з повітря, посуду, обладнання та інших об'єктів в аптеках мезофільних аеробів та факультативних анаеробів використовують звичайний поживний агар, м'ясопептонний агар; цвілевих та дріжджоподібних грибів – щільне середовище Сабуро, золотистого стафілокока – 6,5 % сольовий бульйон та жовтково-сольовий агар, бактерій групи кишкових паличок – середовище Кеслера, середовище Ендо. Ідентифікація вищеназваних мікроорганізмів здійснюється за загальною схемою.

Виготовлення стерильних ліків в аптеках

Виробництво стерильних лікарських засобів в аптеках здійснюється у чистих приміщеннях, де нормується чистота повітря за кількістю мікроорганізмів та механічних часток. Комплекс цих приміщень об'єднується в асептичний блок.

Санітарні вимоги при виготовленні ліків в асептичних умовах регламентуються наказом МОЗ

Таблиця 30.2. Оцінка мікробного стану повітря приміщень аптек

№ п/п	Назва приміщення	Час дослідження	Загальна кількість колоній мікроорганізмів в 1 м ³ повітря	Кількість золотистого стафілокока в 1 м ³ повітря	Кількість цвілевих і дріжджових грибів в 1 м ³ повітря
1	Асептичний блок Стерилізаційна (чиста половина)	До роботи Після роботи	Не більше 500 Не більше 1000	Не повинно бути в 250 л Не повинно бути в 250 л	Не повинно бути в 250 л Не повинно бути в 250 л
2	Асистентська, фасувальна, дефектарна, матеріальна	До роботи Після роботи	Не більше 750 Не більше 1000	Не повинно бути в 250 л Не повинно бути в 250 л	Не повинно бути в 250 л Не повинно бути в 250 л
3	Мийка	Під час роботи	Не більше 1000	Не повинно бути в 250 л	До 12
4	Зал обслуговування	Під час роботи	Не більше 1500	До 100	До 20

України № 275 від 15.05.2006 року “Про затвердження інструкції по санітарно-протиепідемічному режиму аптекних закладів” та “Інструкцією по санітарному-протиепідемічному режиму аптекних закладів”, розділ 5.

Основні вимоги до виробничих приміщень асептичного блоку стосуються спеціальної підготовки приміщень та персоналу, встановлення стерильної припливної вентиляції та рециркуляційних очисників повітря, використання бактерицидних ламп.

У приміщеннях стіни фарбують олійними фарбами або обкладають світлим кафелем від підлоги до стелі. Підлоги покривають лінолеумом або реліном. Шви зварюють. Двері і вікна не повинні мати щілин. У кімнати повітря подається через бактерицидні фільтри. Вентиляція припливно-витяжна. Знезараження повітря досягається шляхом встановлення неекранованих бактерицидних ламп. Входить у приміщення з ввімкненою лампою не дозволяється. Вхід дозволяється після їх виключення, а робота – через 15 хвилин після виключення. Під час роботи бактерицидних ламп вентиляція повинна бути включена, оскільки утворюються токсичні продукти: озон і окисли азоту.

Асептичний блок прибирається не рідше 1 разу за зміну в кінці роботи вологим способом з використанням дезінфектантів (хлорактивних речовин, перекису водню та перекисних сполук, спирту етилового та інших). Генеральне прибирання влаштовується 1 раз на тиждень. Особливу увагу приділяють контролю за станом повітря. Мікробіологічні показники повітря в асептичному блоці наведені у табл. 30.7.1.

У задовільних умовах устаткування обробляють 3 % розчином перекису водню з 0,5 % миючого засобу. Однак при виявленні цвілевих та дріжджоподібних грибів його концентрація збільшується до 4 %, а при виявленні спороутворюючих бактерій – до 6 %. Асептичний блок відокремлюється від інших приміщень аптеки шлюзом, де персонал при вході в блок одягає бахіли, мие руки, надягає стерильний халат, шапочку, маску. Провізори, які виготовляють, фасують та закупорюють розчини, працюють у стерильних гумових рукавичках.

Лікарські та допоміжні речовини зберігають в асептичному блоці у щільно закритих шафах в штангласах. Посуд в асептичному блоці використовується стерильний. Допоміжні матеріали також попередньо стерилізуються. Такі жорсткі умови дозволяють отримувати в умовах аптеки стерильні лікарські засоби.

Особливості фармацевтичних підприємств

Фармацевтичне підприємство – це підприємство, де виготовляють лікарські засоби.

Кількість лікарських засобів, які використовуються сучасною медициною, постійно зростає. Тому одне з важливих завдань фармацевтичної промисловості – гарантія їх якості. Ліки не повинні стати отрутою, не повинні викликати захворювання тощо. Упродовж кінця ХХ століття світове співтовариство виробників фармацевтичної продукції розробляло принципи і правила виготовлення якісних фармацевтичних препаратів. Вони були оформлені в систему GMP – *Good manufacturing practice* /НВП – належну виробничу практику. Виконання правил і принципів цієї системи гарантує вироблення якісних лікувальних засобів.

В Україні існують фармацевтичні підприємства, які у своїй роботі керуються правилами GMP, але продовжує залишатись ще низка підприємств, які не в повному обсязі керуються цими вимогами.

Виробництво лікарських засобів вимагає умов, за яких контамінація мікроорганізмами зводиться до мінімуму і жорстко контролюється. Деякі лікувальні засоби виробляються стерильними, у деяких допускається певна кількість мікроорганізмів.

Всі об'єкти, які контактують тією чи іншою мірою з виготовленням на підприємстві лікарського засобу, можуть бути причиною його забруднення мікроорганізмами.

Виробництво здійснюється у “чистих” приміщеннях. “Чистим” вважається приміщення, де допустима концентрація аерозольних часток і мікроорганізмів у повітрі підтримується у певних чітко визначених межах.

“Чисті” приміщення характеризуються класом (табл. 30.3). Клас чистоти приміщення визначається за вмістом часток розміром 0,5 мкм і більше та кількістю життєздатних мікроорганізмів в 1 м³ повітря.

Клас А. Локальні зони для певних виробничих процесів, що розраховані на мінімальний ризик контамінації.

Клас В. Навколишнє середовище для зони А у випадках, коли лікувальні засоби готують в асептичних умовах.

Клас С. У приміщеннях цього класу здійснюють технологічні операції, які є найбільш небезпечними у плані мікробного забруднення.

Клас D. У приміщеннях цього класу кількість життєздатних мікроорганізмів може допускатися до 200 в 1 м³ повітря.

Таблиця 30.3. Класифікація класів чистоти повітря у приміщеннях для виробництва стерильних ліків

Клас чистоти	Максимально допустима кількість часток в 1 м ³		Максимально допустима кількість життєздатних мікроорганізмів в 1 м ³
	0,5–5 мкм	більше 5	
A (робоче місце з ламінарним рухом повітря)	3500	0	Менше 1
B	3500	0	5
C	350000	2000	100
D	350000	20000	200

На фармацевтичних підприємствах, де виготовляють стерильну продукцію, використовують приміщення всіх чотирьох класів чистоти. При цьому технологічні процеси можуть бути двох категорій:

- 1) при яких ліки на заключній стадії виготовлення стерилізуються у первинній упаковці;
- 2) коли ліки готуються в асептичних умовах на кількох або на всіх стадіях виробництва.

“Чисті” приміщення для виготовлення спеціальних ліків можуть містити одночасно дві зони: А і В.

Виробництво нестерильних лікарських засобів здійснюють у приміщеннях класів чистоти С і D.

Певний клас “чистоти” приміщення чи зони у приміщенні забезпечується цілою низкою умов, які виконуються:

1. Відповідною системою забезпечення повітря: для класу А – це ламінарний повітряний потік, для інших класів – використання спеціальних повітряних фільтрів тощо.
2. Високими вимогами до працюючого персоналу, його кількості у приміщеннях, стану здоров’я, обізнаності, відповідному одязі, схемі одягання, поведінки під час роботи.
3. Приміщення проектується і оснащуються таким чином, щоб ризик забруднення ліків та їх контамінації мікроорганізмами був зведений до мінімуму.
4. Обладнання повинно легко митися і дезінфікуватися.
5. У чистих приміщеннях повинна бути система, що сповіщає про порушення технологічного процесу. Технологічний процес повинен бути під постійним контролем. Мікробіологічний моніторинг є однією зі складових цього контролю.
6. Працюючий персонал мусить регулярно проходити навчання.

7. У приміщеннях слід підтримувати чистоту, регулярно прибирати і здійснювати дезінфекцію.

Готова стерильна продукція підлягає обов’язковому контролю на стерильність, пірогенність, токсичність. Нестерильні лікарські засоби контролюються ще за мікробіологічними показниками.

На фармацевтичних підприємствах за мікробіологічними показниками, окрім продукції, контролюють:

- а) повітря на відкритих місцях та у місцях турбулентних завихрень;
- б) одяг персоналу, який працює у виробничих приміщеннях;
- в) руки персоналу;
- г) поверхні виробничих приміщень;
- д) технологічне обладнання;
- е) матеріал для первинного пакування;
- ж) воду.

Випробування лікарських засобів на мікробну контамінацію

В Україні з 2001 року в дію введена Державна Фармакопея (ДФУ). Біологічні випробування та нормативи щодо мікробіологічних показників представлені у ДФУ двома частинами. Перша з них гармонізована з Європейською Фармакопеєю (повторює її). Друга – національна, своїм корінням сягає 11 видання Фармакопеї СРСР з певними уточненнями та доповненнями. Якщо лікарські засоби виробляють на фармацевтичних підприємствах в умовах дії правил GMP (належної виробничої практики), то рекомендовано користуватися вказівками, що наведені в частині ДФУ, гармонізованій з Європейською Фармакопеєю. Коли ж виробництво не повністю відповідає вимогам GMP, то користуються національною частиною.

При проведенні мікробіологічних досліджень ДФУ рекомендує використання трьох методів:

- 1) прямого висівання на чашки (глибинного або поверхневого);
- 2) визначення найбільш імовірного числа (НІЧ). Застосовується метод дуже рідко;
- 3) метод мембранної фільтрації.

Випробування лікарського засобу на стерильність

На стерильність контролюють, відповідно до вимог ДФУ, готові лікарські засоби та субстанції, що повинні бути стерильними.

Вони об'єднані в 1 категорію лікарських засобів. До них належать парентеральні лікарські форми: розчини ін'єкційні для інфузій та інші; очні засоби; засоби для введення у порожнини тіла, де в нормі відсутні мікроорганізми; лікарські засоби для нанесення на великі відкриті рани; перев'язувальний, шовний матеріал, системи переливання крові та інші готові лікарські засоби, марковані як стерильні.

Для визначення стерильності використовують два методи (табл. 30.4):

1. Метод мембранної фільтрації. Лікарські засоби фільтрують через мембранний фільтр, який далі поміщають у поживне середовище.
2. Метод прямого висівання. Лікарські засоби вносять безпосередньо у кількості до 10 % від об'єму поживного середовища.

Під час випробування лікарського засобу на стерильність дослідження проводять в асептичних умовах. ДФУ рекомендує, наприклад, ламінар-бокс класу А, що знаходиться в чистому приміщенні класу В.

У 1973 році фірма Millipore розробила особливу систему для контролю стерильності лікарських засобів під назвою "Стеритест". Вона дозволяє здійснювати контроль стерильності будь-яких стерильних лікарських засобів в умовах відсутності контакту із зовнішнім середовищем. Сьогодні ця система домінує в усіх країнах, де розвинута фармацевтична промисловість.

При дослідженні на стерильність визначають наявність бактерій у препараті шляхом висіву на тіогліколеве поживне середовище і грибів – висівом на соєво-казеїнове середовище. Посіви вирощують у термостаті 14 діб при температурі для тіогліколевого середовища 30–35 °С, соєво-казеїнового – 20–25 °С.

Лікарський засіб витримує випробування на стерильність, якщо при візуальному обліку не виявляється ріст мікроорганізмів.

Випробування мікробіологічної чистоти нестерильних лікарських засобів

Нестерильні лікарські засоби складають біля 80 % від усіх форм. Це засоби, в яких допускається вміст певної, регламентованої ДФУ кількості непатогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів.

Нестерильні лікарські засоби згідно з ДФУ складають 2, 3 і 4 категорії.

Категорія 2. Готові лікарські засоби для місцевого, трансдермального, інтравагінального застосування; для введення у порожнини вуха, носа і застосування у ротовій порожнині; готові лікарські засоби для інгаляції, за винятком тих, до яких ставляться вимоги щодо стерильності.

Категорія 3:

Таблиця 30.4. Випробування лікарського засобу на стерильність*

Метод випробування	Природа лікарського засобу	Особливості
1. Мембранна фільтрація	• водні розчини; • лікарські засоби, що змішуються або розчиняються у водних розчинах або оліях	Після фільтрації мембранний фільтр переносять у відповідне поживне середовище
2. Пряме висівання	• рідини, що містять олії; • мазі і креми; • кетгут та інші шовні матеріали для ветеринарії	Лікарський засіб вносять безпосередньо у поживне середовище у співвідношенні 1 : 10

* Проводиться з дотриманням правил асептики

А. Готові лікарські засоби для орального застосування і ректального введення.

В. Готові лікарські засоби для орального застосування, до складу яких входить сировина природного (тваринного, рослинного або мінерального) походження, для якої попередня антимікробна обробка неможлива, і щодо яких компетентний уповноважений орган допускає мікробне забруднення сировини більше 10^3 життєздатних мікроорганізмів у грамі або мілілітрі. За винятком рослинних лікарських засобів, що належать до категорії 4.

Категорія 4. Лікарські засоби, що складаються лише з рослинних компонентів, одного або декількох (цілісних, здрібнених, розтертих на порошок), рослинні збори:

А. Рослинні лікарські засоби, до яких перед вживанням додають киплячу воду.

В. Рослинні лікарські засоби, до яких перед вживанням не додають киплячу воду.

У нестерильних лікарських засобах визначають дві групи показників:

- 1) загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів (мезофільних бактерій та грибів);
- 2) виявлення певних видів патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів (представників родини ентеробактерій у цілому та кишкової палички (*Escherichia coli*) і сальмонел (під *Salmonella*) зокрема, золотистого стафілокока (*Staphylococcus aureus*) та палички синьозеленого гною (*Pseudomonas aeruginosa*).

Згідно з ДФУ для визначення загального числа життєздатних аеробних бактерій і грибів використовують усі 3 методи (мембранну фільтрацію; висівання на чашки: глибинне та поверхневе; визначення найбільш імовірного числа). Використовують для визначення мезофільних бактерій – м'ясо-пептонний агар, а для визначення грибів – щільне середовище Сабуро.

Посіви інкубують протягом 5 діб. Для бактерій при температурі від 30, а для грибів – при температурі від 20 до 25 °С. Метод найбільш імовірного числа допускається лише для визначення загального мікробного числа бактерій, коли не можна використати інші методи.

Після необхідної інкубації посівів підраховують кількість колоній і роблять перерахунок на 1 г або 1 мл лікарського засобу.

Методичні особливості виявлення патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів

1. З метою якісного та кількісного визначення використовують метод прямого посіву та метод мембранної фільтрації.
2. При використанні методу прямого посіву 1 г або 1 мл лікарського засобу вносять у 100 мл середовища накопичення, а після відповідного терміну інкубації здійснюють пересів на диференціально-діагностичні середовища. Для остаточної ідентифікації колонії пересівають на м'ясо-пептонний агар.
3. При використанні методу мембранної фільтрації підготовлений зразок лікарського засобу фільтрують через мембранний фільтр, який після відмивання переносять у середовище накопичення, а далі – дослідження по схемі пункту 2.
4. Умови інкубації: засіяні середовища витримують у термостаті при температурі 35–37 °С 18–24 години. Виняток складають середовища для виділення сальмонел: посіви на селенітовому середовищі витримують 16–18 годин, а вісмут-сульфіт-агар витримують у термостаті 24–48 годин.
5. Під час кількісного визначення патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів зразки у кількостях 0,1 г, 0,01 г та 0,001 г (або мл) вносять у середовище накопичення, а після інкубації з них висівають на диференціально-діагностичні середовища. Кількість мікроорганізмів підраховують за найбільш імовірним числом, користуючись таблицею, наведеною в ДФУ (табл. 30.5).
6. Тести для ідентифікації обмежені найбільш характерними і простими, що мають ужиток в санітарній мікробіології.

Визначення наявності ентеробактерій в лікарському засобі

1. Лікарський засіб прямо чи на фільтрі засівають у середовище накопичення. Після інкубації пересівають на щільне диференціально-діагностичне середовище Ендо та вісмут-сульфіт-агар. Поява характерних колоній вказує на забруднення лікарського засобу в першу чергу представниками родини Enterobacteriaceae. Належність до родини Enterobacteriaceae здійснюють за результатами мікроскопії препаратів, зафарбованих за Грамом

Таблиця 30.5. Оцінка лікарських засобів при виявленні патогенних та умовно-патогенних бактерій за найбільш імовірним числом

Результат, одержаний для кожної кількості лікарського засобу

0,1 г або 0,1 мл	0,01 г або 0,01 мл	0,001 г або 0,001 мл	Імовірне число бактерій у грамі або мілілітрі лікарського засобу
+	+	+	Більше 10^3
+	+	–	Менше 10^3 , але більше 10^2
+	–	–	Менше 10^2 , але більше 10
–	–	–	Менше 10

(грамнегативні дрібні палички), відсутністю цитохромоксидази, ферментації глюкози в анаеробних умовах та редукції нітратів у нітрити.

Лікарський засіб витримує випробування, якщо на поживних середовищах не виявлено ріст грамнегативних неспороутворюючих паличок, що дають негативну цитохромоксидазну реакцію, ферментують глюкозу і відновлюють нітрати у нітрити.

2. Кількісне визначення ентеробактерій відрізняється лише посівом різних кількостей засобу на середовище збагачення з подальшим пересівом на диференціально-діагностичні середовища і підрахунком найбільш імовірного числа.

В разі використання методу мембранної фільтрації різні кількості препарату пропускають через мембранні фільтри, які потім переносять на щільне середовище, а після інкубації підраховують кількість типових для ентеробактерій колоній і роблять висновок про кількість представників родини Enterobacteriaceae в 1 г лікарського засобу.

Визначення в лікарському засобі *Escherichia coli*

Використовують метод прямого посіву та мембранної фільтрації.

Лікарський засіб засівають в рідке середовище збагачення, а далі пересівають на середовище Ендо. Ріст характерних для *Escherichia coli* колоній на середовищі Ендо вказує на можливість забруднення. Підозрілі колонії пересівають на м'ясо-пептонний агар, з якого ідентифікують культуру.

Метод мембранної фільтрації проводять за раніше описаною схемою.

Якщо на поживних середовищах виявлено грамнегативні неспороутворюючі палички, що не мають

ферменту цитохромоксидази, не утилізують цитрат і утворюють індол, вважають, що лікарський засіб забруднений *Escherichia coli*.

В разі якісного виявлення *Escherichia coli* у засобі проводять його кількісне визначення.

Визначення ентеробактерій роду *Salmonella* в лікарському засобі

Первинний посів здійснюють на рідке середовище збагачення для ентеробактерій. Надалі пересівають у селенітове середовище збагачення для *Salmonella*. Після інкубації пересівають на щільне середовище – вісмут-сульфіт-агар. Ріст чорних колоній з металічним блиском або зеленуватих колоній вказує на можливість забруднення лікарського засобу ентеробактеріями роду *Salmonella*.

Ідентифікують культуру за здатністю ферментації глюкози в анаеробних умовах, ферментації лактози та продукції сірководню.

Для виявлення ентеробактерій роду *Salmonella* можна скористатись і методом мембранної фільтрації.

Якщо на поживних середовищах виявлено грамнегативні палички, що не мають ферменту цитохромоксидази, ферментують глюкозу, не ферментують лактозу і утворюють H_2S , то вважають, що лікарський засіб забруднений ентеробактеріями роду *Salmonella*.

Визначення *Staphylococcus aureus* в лікарських засобах

Підготовлений зразок вносять у середовище накопичення, надалі пересівають на диференціально-діагностичне середовище з манітом та індикатором феноловим червоним і знову інкубують. Ріст золотаво-жовтих колоній, оточених жовтими зо-

нами, вказує на можливість росту *Staphylococcus aureus*. Із диференціально-діагностичного середовища роблять пересів на м'ясо-пептонний агар та ідентифікують виділену культуру за мікроскопією і визначенням плазмокоагулази.

Якщо виявлено ріст грампозитивних коків, що ферментують маніт і дають позитивну реакцію плазмокоагуляції, вважають, що лікарський засіб контамінований *Staphylococcus aureus*.

Виявлення *Pseudomonas aeruginosa* в лікарських засобах

Після культивування в середовищі збагачення здійснюють пересів на чашку із середовищем для виявлення піоціаніну. Ріст зеленуватих флуоресціюючих колоній вказує на можливість забруднення

засобу *Pseudomonas aeruginosa*. Колонії відсівають на м'ясо-пептонний агар і чисту культуру ідентифікують за даними мікроскопії та тесту на цитохромооксидазу.

Якщо виявлено ріст грамнегативних паличок, що утворюють синьо-зелений пігмент піоціанін і дають позитивну реакцію на цитохромоксидазу, вважають, що лікарський засіб забруднений *Pseudomonas aeruginosa*.

Оцінка нестерильних лікарських засобів другої та третьої категорії за мікробіологічними показниками

Засоби другої та третьої категорії повинні відповідати показникам, наведеним у таблицях 30.6 і 30.7.

Таблиця 30.6. Вимоги до лікарських засобів другої категорії за мікробіологічними показниками

Мікробіологічний показник	Допустима кількість
Загальне число життєздатних мікроорганізмів (бактерій і грибів разом) в 1 г, 1 мл або на один пластр	Не більше 10^2
Ентеробактерії та деякі інші грамнегативні бактерії в 1 г, 1 мл або на одному пластрі	Відсутність
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> в 1 г, 1 мл або на 1 пластрі	Відсутність
<i>Staphylococcus aureus</i> в 1 мл або на 1 пластрі	Відсутність

Таблиця 30.7. Вимоги до лікарських засобів третьої категорії за мікробіологічними показниками

Мікробіологічний показник (в 1 м ² або 1 мл)	А засоби для орального та ректального застосування	В Засоби орального застосування, для якого попередня антимікробна обробка неможлива
Загальне число життєздатних мікроорганізмів: - бактерій - грибів	Не більше 10^3 Не більше 10^2	Не більше 10^4 Не більше 10^2
Ентеробактерії та деякі інші грамнегативні бактерії	Відсутність	Не більше 10^2
<i>E. coli</i>		Відсутність
<i>Salmonella</i> *		Відсутність в 10 г або 10 мл
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Відсутність	Відсутність
<i>Staphylococcus aureus</i>	Відсутність	Відсутність

* Висувають жорсткіші вимоги до засобів категорії 3В.

Мікробіологічне дослідження лікарської рослинної сировини та лікарських засобів з неї

Лікарські рослини – це рослини, що містять біологічно активні речовини з лікувальним ефектом і використовуються для заготівлі лікарської рослинної сировини.

Лікарська рослинна сировина є важливим джерелом для отримання цінних лікарських засобів. Це можуть бути цілі лікарські рослини або їх частини. Від стану сировини залежать лікувальні властивості відповідних препаратів.

Мікроорганізми живуть і розмножуються у нормі на поверхні рослин. Переважна більшість з них не наносить шкоди рослинам, більше того, виконує роль захисту, оскільки перешкоджає потраплянню фітопатогенних мікробів всередину рослини. Такі мікроби дістали назву епіфітної мікрофлори (від грец. *epi* – над, *phyton* – рослина). Ці мікроорганізми ростуть за рахунок звичайних виділень рослин та органічних забруднень поверхні рослин. До них належать бактерії різних таксономічних груп: деякі ентеробактерії (представники роду *ервіній*), псевдомонади, бацили, певні види грибів і актиноміцетів. Деякі мікроорганізми можуть проникати всередину рослин, у насіння, кореневу систему. Особливо багато різних мікроорганізмів в ґрунті, що оточує корені рослин. Вони утворюють осо-

бливу зону, що дістала назву ризосфери. У складі ризосфери, крім бактерій, виявляються також актиноміцети, гриби. Особливі умови складаються в результаті взаємодії грибів і кореневої системи рослин. Формується так звана мікориза.

Мікориза – це морфологічно єдине утворення, яке складається із гриба і частини кореневої системи рослини. При цьому гриб може бути або просто симбіонтом рослини, або хазяїном для рослини-симбіонта.

Мікроорганізми з ґрунту разом з пилом можуть потрапляти на поверхню рослин. Небезпечно, коли на рослини, особливо пошкоджені, потрапляють фітопатогенні (хвороботворні) мікроорганізми, які можуть спричиняти захворювання рослин і в подальшому – псування рослинної сировини. Тому серед факторів, що визначають якість рослинної сировини, велике значення мають умови заготівлі та подальшого зберігання. Саме при порушенні цих умов зростає можливість контамінації лікарської рослинної сировини мікроорганізмами.

У процесі висушування лікарських рослин в них гине до 20–25 % бактерій та біля 20 % цвільових грибів. Але гинуть переважно вегетативні форми, тоді як спороутворюючі бактерії та спори грибів залишаються. Залежно від частини рослини, кількість мікроорганізмів коливається у певних межах (табл. 30.8).

Таблиця 30.8. Мікробіологічна чистота лікарської рослинної сировини

Назва частини рослини	Загальне число аеробних мезофілів	Загальне число грибів
Квіти	10^3 – 10^7	10^3 – 10^6
Насіння	10^2 – 10^7	10^2 – 10^4
Стебла	10^4 – 10^7	10^3 – 10^8
Листя	10^4 – 10^7	10^2 – 10^5
Коріння та кореневища	10^3 – 10^7	10^2 – 10^4
Кора	10^4 – 10^7	10^3 – 10^4

Однак верхня межа виявлялась частіше при дослідженні на наявність грибів, ніж бактерій. А це означає, що небезпеку контамінації сировини і ліків значно більшу мають гриби, ніж бактерії.

Після приготування з лікарської рослинної сировини настоїв, відварів, під час яких лікарські рослини піддаються термічній обробці (нагріванню), кіль-

кість мікроорганізмів різко зменшується, однак не зникає зовсім. При цьому загальне число бактерій знижується до 100 разів. Так само суттєво знижується і кількість дріжджових та цвільових грибів. Патогенні мікроорганізми родини *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa*, як правило, не виявляються.

Лікарські засоби, що складаються лише з рослинних компонентів, одного чи декількох (цілих, здрібнених, розтертих на порошок), та рослинні

збори складають четверту категорію. Вимоги до цих лікарських засобів представлені у таблиці 30.9.

Таблиця 30.9. Вимоги до рослинних лікарських засобів за мікробіологічними показниками

Мікробіологічні показники	Засоби, до яких перед вживанням додають киплячу воду	Засоби, до яких перед вживанням не додають киплячу воду
Загальне число життєздатних аеробних бактерій в 1 г або 1 мл	Не більше 10^7	Не більше 10^5
Загальне число дріжджових та цвілевих грибів в 1 г або 1 мл	Не більше 10^5	Не більше 10^4
Ентеробактерії і деякі інші грамнегативні бактерії в 1 г або 1 мл		Не більше 10^3
<i>E. coli</i> в 1 г або 1 мл		Відсутні
<i>Salmonella</i> в 10 г або 10 мл		Відсутні

Ендотоксини як фактор забруднення розчинів для парентерального використання

Стерильні розчини, які використовуються для парентерального введення, іноді можуть у хворих викликати виражену температурну реакцію (до 39–40 °C). Підвищення температури супроводжується поганим загальним самопочуттям, головним болем, серцебиттям тощо, і навіть може призводити до летального кінця.

Такий стан обумовлений потраплянням у стерильні розчини речовин, що дістали назву пірогенів. Пірогенні властивості притаманні в першу чергу ендотоксинам грамнегативних бактерій, але їх можуть проявляти, хоч і рідше, інші речовини (наприклад, білки крові), деякі похідні при виробництві пластмас та інші.

Найнебезпечнішими є саме ендотоксини грамнегативних бактерій. За хімічним складом це ліпополісахариди клітинної стінки. Однак, здатність викликати пірогенну реакцію обумовлена переважно ліпідом А, який із полісахаридом утворює стійкий комплекс. Причиною пірогенності є попадання грамнегативних бактерій чи їх токсинів у лікарський засіб під час їх виготовлення. Стерилізація автоклавуванням знищує мікроорганізми, знижує рівень ендотоксинів, але не руйнує їх повністю.

На сьогодні практичне значення мають три методи визначення ендотоксинів.

1. Мікробіологічний. Ґрунтується на виявленні грамнегативних бактерій у дистильованій воді або розчинах (глюкози, хлориду натрію) шляхом їх посіву на м'ясо-пептонний агар. Диференціацію грамнегативних бактерій від грампозитивних здійснюють за тестом з 3 % КОН (тест Грегерсона): при внесенні петлею вирощеної культури бактерій у краплю з 3 % КОН грамнегативні бактерії утворюють желеподібну масу, яка тягнеться за петлею до кількох сантиметрів. Грампозитивні бактерії не дають утворення гелю. Розчин КОН залишається гомогенним. Метод дозволяє не тільки виявити грамнегативні бактерії, а й здійснити їх підрахунок і таким чином контролювати розчини на забруднення ендотоксинами (здатність до пірогенної реакції) (табл. 30.10).

Цей метод застосовується бактеріологічними лабораторіями СЕС, лікувально-профілактичних установ та контрольно-аналітичних лабораторій в умовах аптечного виробництва стерильних розчинів для парентерального застосування.

2. В умовах фармацевтичного виробництва пірогени (переважно ендотоксини) визначають шляхом вимірювання температури тіла у кроликів, яким внутрішньовенно введено стерильний випробуваний лікарський засіб. Ендотоксини діють пірогенно на всі види тварин, однак кролики є одними з найчутливіших. Температурна реакція у них проявляється через 15–45 хвилин після введення. Для визначення пірогенності використовують кроликів

Таблиця 30.10. Нормативи граничнодопустимого вмісту непатогенних мікроорганізмів у дистильованій воді та розчинах для ін'єкції

Найменування ліків	Граничнодопустимий вміст мікроорганізмів в 1 см ³
1. Дистильована вода, яка використовується для виготовлення ін'єкційних розчинів – натрію хлориду 0,9 %	Загальна кількість мікроорганізмів – 15–20 Пірогенотворюючих – 5
2. Розчини для ін'єкцій до стерилізації, але не пізніше 1–1,5 годин після виготовлення – глюкози 5 %, 10 %, 25 % та 40 %	Загальна кількість мікроорганізмів – 50 Пірогенотворюючих – 10

обох статей масою не менше 1,5 кг. Досліджувані препарат вводиться внутрішньо. Для дослідження одного зразка використовують спочатку 3 кролів. І якщо хоч у одного з них відзначається підвищення температури на 0,5 °С, то дослід продовжують ще на 5 кроликах. Випробуваний зразок не містить пірогенів, якщо сума вісьмох індивідуальних максимальних підвищень температури не перевищує 3,3 °С. Вважається, що тест-доза для кролика складає 1/10 максимальної добової дози для людини.

Однак існує низка лікарських засобів, для яких дослідження на наявність ендотоксинів на тваринах (кроликах) неможливе. До них належать:

- такі, що викликають зниження температури (кортикостероїди, антипіретика, нейролептики та інші);
- такі, що викликають підвищення температури (вакцини, препарати плаценти, метиленовий синій та інші);
- що змінюють фізіологічний стан тварин (засоби для наркозу, наркотичні анальгетики, сноотворні засоби, серцеві глікозиди);
- вода для ін'єкцій;

- ампули, флакони та інші матеріали первинної упаковки.

3. Визначення ендотоксинів (пірогенів) за допомогою ЛАЛ-тесту.

Ще в 1956 році Ф. Б. Банг виявив, що при введенні в кров мечохвостів (морських тварин), яка містила особливі клітини – амебоцити, грамнегативних бактерій, спостерігається внутрісудинне згортання крові і загибель тварин. Як пізніше виявилось, при взаємодії ендотоксинів і амебоцитів (гранулярних гемоцитів) мечохвостів, амебоцити руйнуються з вивільненням системи коагуляції і згортання крові. Це стало основою методу, який дістав назву ЛАЛ-тесту (*Limulus amoebocyte lysate*). Було отримано лізат амебоцитів, який переходив у гель під впливом ендотоксинів. Це дозволяє визначати не тільки наявність ендотоксину в лікарських засобах, але й його кількість. ЛАЛ-тест був включений у Фармакопею США в 1980 році поряд з тестом на кроликах. Як офіційний метод визначення ендотоксинів він описаний у першому виданні ДФУ (2001 рік). Метод має низку модифікацій.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ:

1. Які мікроорганізми називають фітопатогенними?
2. Що таке епіфітії?
3. Дайте загальну характеристику фітопатогенних бактерій.
4. Як поширюються фітопатогенні бактерії?
5. Охарактеризуйте фітопатогенні мікоплазми.
6. Як проявляється патогенна дія мікроорганізмів на бактерії?
7. Як діагностувати бактеріальні хвороби рослин?
8. Як діагностувати вірусні хвороби рослин?
9. Як попередити хвороби рослин?
10. Як відбувається мікробіологічний контроль аптечного виробництва?

31 РОЗДІЛ

ЗАМІСТЬ ЗАКІНЧЕННЯ. МІКРОБНИЙ ЛІТОПИС БІОСФЕРИ ЗЕМЛІ

Земля є живою планетою, на якій розвивається грандіозне за своєю різноманітністю життя, сконцентроване в особливій оболонці земної кулі, що отримала назву біосфери. Живі організми (мікроорганізми, рослини, тварини) існують на поверхні Землі, в її атмосфері, гідросфері та верхній частині літосфери, формуючи специфічну плівку життя на нашій планеті. Різні за своєю організацією, розмірами, екологічними та біологічними властивостями й іншими параметрами організми утворюють цілісний живий організм біосфери, так зване єдине “тіло біосу”. Однак, згідно з науковими даними, історія планети Земля включає і період абіогенезу, коли життя на ній було відсутнє (рис. 31.1).

Питання виникнення життя на Землі, очевидно, існує з часів появи на ній мислячої людини (*Homo sapiens*). Про це свідчать успішні численні знахідки археологічних розкопок із зображеннями, що стосуються історії походження життя, яка відповідала переконанням різних стародавніх народів. До теперішнього часу походження життя на Землі, механізм зародження першої живої клітини та її по-

дальшої еволюції з утворенням існуючого сьогодні дивовижного біосферного різноманіття, що включає не менше 30 000 000 біологічних видів, залишається однією з найбільших загадок, що продовжує хвилювати вчених.

Переконлива дата появи життя на Землі невідома. Згідно з науковими даними, Земля сформувалася 4,5–4,6 млрд років тому, а в осадових породах віком 3,8 млрд років уже виявляються сліди життя у вигляді залишків органічних сполук. Із цього роблять висновок про те, що Земля була “неживою” не більше 700–800 млн років.

Уява про процеси зародження і еволюції життя неможлива без хоча б приблизного припущення про умови, в яких ці процеси відбувалися. Вважають, що спочатку температура поверхні молодій планеті була дуже високою (4000–8000 °C). У міру її охолодження утворилася тверда поверхня (літосфера). Атмосфера, що спочатку складалася з легких газів (водень, гелій), не могла ефективно утримуватися недостатньо щільною Землею, і ці гази поступово змінювалися важчими: водяною паром, вуглекислим газом, аміаком і метаном. Коли



Рис. 31.1. Картина Миколи Ковальова “Доісторичний пейзаж”

температура атмосфери Землі опустилася нижче 100 °С, водяна пара почала конденсуватися, утворюючи Світовий океан, але на перших етапах історії Землі основна маса води перебувала у складі гідратованих порід у зв'язаному стані, і Світовий океан містив менше 10 % води порівняно з тією, що знаходиться в сучасних водних системах. Передбачається, що ще протягом першого півмільярда років існування Землі температура її поверхні наближалася до 100 °С, вільна вода на ранній Землі була відсутня і збиралася в міру її охолодження. Формування Світового океану, так само як і

атмосфери Землі, відбувалося у тісному зв'язку з утворенням земної кори і процесами, які в ній відбувалися. Відсутність кисню в атмосфері первісної Землі мала принципове значення щодо специфіки синтезу і складу органічних сполук. Джерелом енергії на стародавній Землі слугувало ультрафіолетове випромінювання, розряди блискавок, радіоактивність і висока температура (рис. 31.2).

Той факт, що першими клітинними формами життя на Землі були без'ядерні мікроорганізми – прокаріоти, сумнівів не викликає. Ці організми до теперішнього часу переважають у біосфері.



Рис. 31.2. Зародження життя на Землі (джерело: <http://www.ebio.ru/evo03.html>)

В останні роки сформувався і отримав інтенсивний розвиток новий напрямок палеонтології, що одержав назву “бактеріальна (мікробна) палеонтологія”. Це молода наука, створена на стику мікробіології, палеонтології та геології, що вивчає стародавні викопні мікроорганізми. У теоретичному плані дані бактеріальної палеонтології тісно пов’язані із з’ясуванням величезного значення прокаріотів біосфери минулого та механізмів її трансформації в сучасну різноманітну прокаріотично-еукаріотичну біосферу.

Незважаючи на те, що визначити організми розміром близько одного або кількох мікрометрів надзвичайно складно, дослідники знаходять реліктові мікроорганізми у найрізноманітніших породах первісного походження. Практично в усіх осадових утвореннях докембрію виявлені фосилізовані (скам’янілі) бактерії. Багато мікроорганізмів, що виявлені в льодах і різних гірських породах віком кількох і навіть сотень мільйонів років, удається “реанімувати” і досліджувати в лабораторіях. Дані знахідки – це своєрідний “мікробний літопис” біосфери, який дозволяє краще уявити історію заселення Землі живими організмами та еволюцію біосфери.

Однією з причин унікальної життєздатності прокаріотів є дивовижна досконалість організації їх клітин. На перший погляд дуже просто влаштована клітина (прокаріот) насправді являє собою надзвичайно складно організовану живу систему, яка постійно перебуває в активній взаємодії із зовнішнім середовищем.

При своїх мініатюрних розмірах клітини прокаріотів здійснюють безліч складних біологічних процесів, спрямованих на вилучення з навколишнього середовища поживних сполук і безперервне їх перетворення на структурні компоненти клітин і енергію, що забезпечують збереження їх популяцій та оптимізацію умов життя. Дані процеси пов’язані з протіканням величезної кількості реакцій, пов’язаних із перенесенням необхідних поживних сполук у клітину, деградацією макромолекул, трансформацією їх у необхідні для життєдіяльності речовини. Безперервно відбувається внутрішньоклітинний синтез білка, у тому числі ферментів, необхідних для реалізації метаболічних реакцій, а також хімічних сполук іншої при-

роди, зокрема вуглеводів, нуклеїнових кислот, вітамінів тощо. При цьому клітина постійно звільняється від шкідливих і непотрібних їй у даний момент сполук, що утворюються в процесі метаболізму. Дуже швидко реагуючи на зміни, що відбуваються у зовнішньому середовищі, прокаріоти здатні миттєво вносити необхідні корективи у свій метаболізм, щоб нормалізувати життєдіяльність у нових умовах.

Величезна швидкість метаболічних процесів у прокаріотичній клітині пов’язана з наявністю точного і безпомилкового регулювання цих процесів. Контроль економного витрачання поживних речовин і енергії, синтезу необхідних факторів життєдіяльності здійснюється як на метаболічному та ферментативному, так і на генетичному рівні. Безстатевий процес розмноження, на перший погляд, позбавляє прокаріотів можливості удосконалюватися й еволюціонувати. Однак еволюція передбачила ряд факторів, що модифікують спадковий матеріал клітин та сприяють підвищенню їх адаптаційного потенціалу. Перш за все, це мутації, що передаються у спадщину дочірнім клітинам. У результаті мутацій нові покоління прокаріотичних клітин можуть втрачати колишні властивості або набувати нові. Мутанти з корисними ознаками, які дозволяють їм пристосовуватися й інтенсивно розмножуватися у змінених умовах середовища проживання, набувають переваги і зберігаються в результаті природного відбору. Незважаючи на те, що у прокаріотичній клітині міститься тільки одна молекула ДНК, генетичні рекомбінації також широко представлені у світі прокаріотів. До появи генетичних рекомбінантів може призводити трансформація, що полягає у здатності прокаріотів при певному стані клітин, так званій “компетентності”, поглинати із зовнішнього середовища чужорідні молекули ДНК. Частина чужорідних генів за допомогою спеціальних механізмів може вбудовуватися у ДНК нового господаря і наділяти клітину новими властивостями. Переносниками молекул ДНК можуть бути також бактеріофаги. Важливе значення мають плазмідні, що здатні за допомогою кон’югації переміщатися з однієї клітини в іншу і передавати окремі гени.

Протягом тривалого часу вважали, що терміни “прокаріоти” і “бактерії” є синонімами, і що бактерії

являють собою самостійну і єдину гілку еволюції живих організмів. Однак поступово накопичувались дані про те, що відмінності між деякими прокаріотами можуть бути дуже суттєвими і свідчать про відсутність у них близької еволюційної спорідненості. Глибші дослідження показали, що прокаріоти повинні бути поділені принаймні на дві групи, що мають різне еволюційне походження: бактерії і археї.

Сучасна ієрархічна систематика живих організмів передбачає три самостійні еволюційні гілки, які запропоновано розглядати як домени, що мають ранг вище традиційних “царств”. Ці домени – археї, бактерії та еукаріоти.

До недавнього часу археї називали археобактеріями. Вони різноманітні і поділяються на п'ять царств. Уже саме позначення “архей” (*архе* – означає стародавній) свідчить про те, що на стародавній Землі у початкові періоди еволюції життя археї, мабуть, домінували в біосфері і відігравали провідну роль у біологічних процесах трансформації елементів. У той час особливе значення мали процеси отримання енергії прокаріотами за рахунок окислення молекулярного водню і використання в окисно-відновних реакціях сполук сірки. Ці речовини є серед продуктів вулканічної діяльності, і їх використання мікроорганізмами повинне було мати особливе значення в періоди, коли органічна речовина містилася у біосфері ще в дуже незначній кількості.

Тільки археї могли вижити в екстремальних умовах первісної Землі, які характеризувалися високою температурою, кислотною атмосферою, відновлювальним середовищем. Бактерії, очевидно, з'явилися вже на наступному етапі еволюції.

Археї мають ряд генетичних та біохімічних ознак, що об'єднують їх як з бактеріями, так і з еукаріотами; це зміцнює припущення про первинність архей у процесі зародження життя на Землі. Інтерес представляє та обставина, що деякі види архей можуть транспортувати в клітини “праві” амінокислоти і вже там їх перетворювати на “ліві” ізомери, придатні для побудови білків. Оскільки теорія абіогенного походження життя на Землі передбачає, що перші амінокислоти утворювалися в ще неживій Природі шляхом хімічного синтезу, то у “первинному бульйоні” вони були присутні у вигляді суміші “правих” і “лівих” ізомерів. Разом з тим добре відомо, що одна з відмінностей живої природи від абіогенної матерії полягає в тому, що живі організми містять тільки “ліві” ізомери амінокислот і тільки “праві” ізомери цукрів.

Археї схожі з бактеріями за розмірами клітин і відсутністю ядра, однак склад і будова клітинних стінок, структура генетичного апарату зближують їх з еукаріотами. Хоча клітини архей структурно відносяться до прокаріотичного типу, багато макромолекул, що входять до їх складу (ліпіди, полісахариди, білки), є унікальними і не знайдені у бактерій та в еукаріотів. На відміну від більшості бактерій, переважна частина архей не володіє ригідною клітинною стінкою і не містить в ній мурамову кислоту, специфічну для бактерій. Замість характерного для клітинних стінок бактерій муреїна у ряду архей знайдено інший пептидоглікан, що отримав назву псевдомуреїну. До складу псевдомуреїну, крім N-ацетилглюкозаміну, входить раніше не відома N-ацетилталозамінуринова кислота.

Покрови клітин у архей можуть мати різну будову і хімічний склад, але для них часто характерна наявність поверхневих шарів, що складаються з певним чином структурованих і укладених молекул білка або глікопротеїдів. Ці морфологічні особливості клітин архей є одним із пояснень їх екстремофільності, зокрема здатності розвиватися при високій температурі, кислотності або лужності, у насичених сольових розчинах.

Морфологія клітин архей також у багатьох випадках незвичайна. Серед цих мікроорганізмів зустрічаються як дуже дрібні клітини, так і довгі паличкоподібні форми, іноді розгалужені, довжиною від 1 до 100 мкм. Діаметр клітин зазвичай становить від 0,4 до 1 мкм, хоча зустрічаються археї (*Thermophilum*), діаметр клітин яких має 0,17 мкм. Тільки серед архей виявлені організми кубічної форми, а також клітини у вигляді поштових марок, трикутників, квадратів, уламків скла або сітки, із “застряглими” в її отворах клітинами (рис. 31.3).

Багато архей є рухливими і мають джгутики, схожі на бактеріальні, але відрізняються деталями організації. Джгутики архей можуть розташовуватися на 1–2 полюсах клітини або по всій її поверхні. Оскільки білок флагелін, що складає основу джгутиків бактерій, нестійкий у кислому середовищі, то у архей він замінюється глікопротеїнами.

На відміну від еукаріотів і бактерій, клітинні мембрани яких містять ліпіди на основі спиртів та жирних кислот, ліпіди архей в основному представлені ізопраніловими ефірами гліцерину і синтезуються шляхом конденсації гліцерину з ізопреноїдними спиртами. У ряді випадків ліпідна пластина мембрани архей утворена мономолекулярним шаром, що надає їй особливої міцності порівняно з бішаровими мембранами бактерій (рис. 31.4).

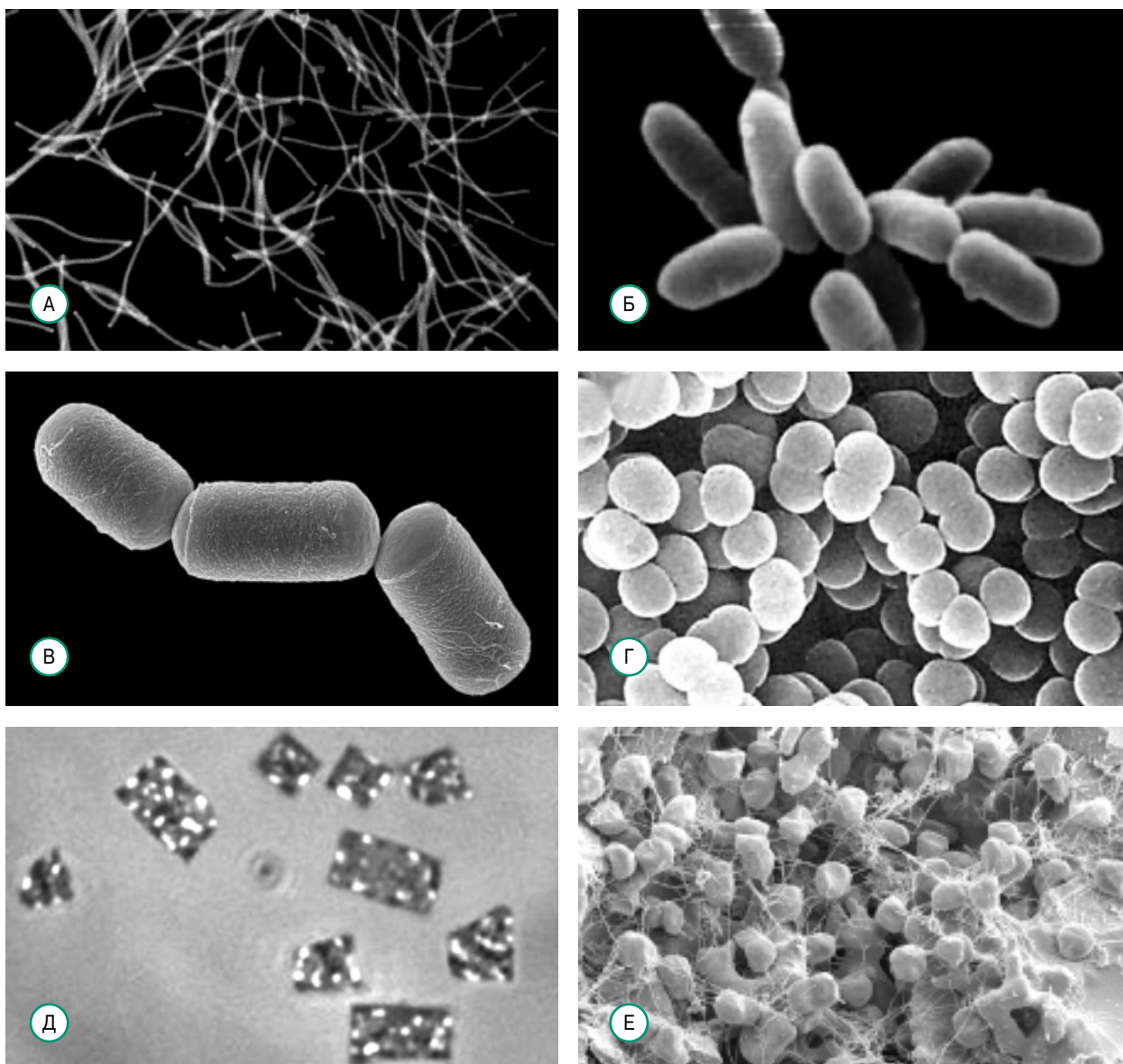


Рис. 31.3. Мікрофотографії архей:

A – *Methanospirillum hungatei*; Б – *Halobacterium salinarum*; В – *Methanobrevibacter ruminantium*; Г – *Halococcus morrhuae*; Д – *Haloarcula*; Е – *Pyrodictium abyssi*.

Саме в домені архей виявлено найменший геном серед вільноживучих форм прокаріотів: у *Thermoplasma acidophilum* – $0,8 \times 10^9$ Да (для порівняння, молекулярна маса геному *Escherichia coli* – $2,5 \times 10^9$ Да). Особливість геному архей – наявність багаторазово повторюваних нуклеотидних послідовностей, а в генах, що кодують білки, тРНК і рРНК, – інтронів, що характерно для організації генетичного матеріалу еукаріотів. У деяких архей виявлені основні гістоноподібні білки, пов'язані з

ДНК. Функція їх, імовірно, полягає у забезпеченні певної упаковки ДНК в нуклеоїди. Крім хромосомної ДНК, у клітинах архей виявлені типові для бактерій фаги, плазмиди, мігруючі елементи.

У домені архей відомі організми з хемоорганогетеротрофним, хемолітоавтотрофним, хемолітогетеротрофним і фотогетеротрофним типом живлення. Способи отримання археями енергії включають безхлорофільний фотосинтез, бродіння, аеробне й анаеробне дихання, при якому кін-

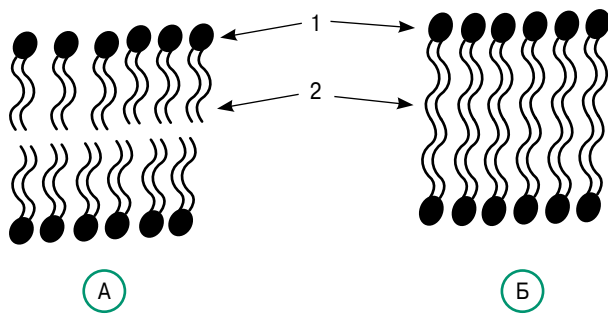


Рис. 31.4. Схема бішарової мембрани бактерій (А) та моношарової мембрани архей (Б):

1 – молекула гліцерину; 2 – вуглеводневі ланцюги різної довжини

цевими акцепторами електронів можуть бути CO_2 та інші С-сполуки, молекулярна сірка, NO_3^- , Fe^{3+} і Mo^{6+} . У організмів, які отримують енергію з використанням електронного транспорту, як електронотранспортні компоненти виявлені фередоксини, хінони, цитохроми. Електронний транспорт пов'язаний з трансмембранним переносом протонів. Слід підкреслити, що археям властиві типи енергетичного метаболізму, які не зустрічаються у бактерій і еукаріотів. Це безхлорофільний фотосинтез та особливий тип анаеробного дихання, в процесі якого відбувається утворення метану.

Для архей як домену в цілому характерна здатність існувати в широкому діапазоні умов зовніш-

нього середовища. Серед них є строгі і факультативні анаероби та облігатні аероби, нейтрофіли та облігатні ацидофіли, екстремальні галофіли. У домені архей поряд з мезофілами описані екстремальні термофіли, що мають оптимальну температуру росту понад 100°C . Виявлені життєдіяльні археї у джерелах з киплячою водою, солоних озерах, кислих вугільних відвалах та інших екстремальних системах. Ряд архей здатний розмножуватися при температурі 0°C , якщо водний розчин не замерзає, наприклад, у розчині солей. Деякі глибоководні археї витримують тиск до 1400 атм.

Винятковість архей стосовно стійкості до екстремальних факторів середовища можна показати на прикладі відношення різних організмів до високої температури середовища проживання. Так, для тварин, включаючи найпростіших, небезпечною температурною межею є 50°C , для грибів – $56\text{--}60^\circ\text{C}$. Ціанобактерії активні у гарячих джерелах при $73\text{--}75^\circ\text{C}$, деякі археї активно розмножуються у гарячих гейзерах при температурі вище 100°C .

Археї, безсумнівно, відіграли значну роль в еволюції біосфери і нині займають у ній своєрідне місце, забезпечуючи проходження певних процесів кругообігу речовин, що є необхідною умовою її існування. Приблизними сучасними аналогами первісних екстремальних екосистем вважаються спільноти метанотрофних прокаріотів сучасних боліт чи екосистеми підводних вулканів під назвою «чорні курці» (рис. 31.5).

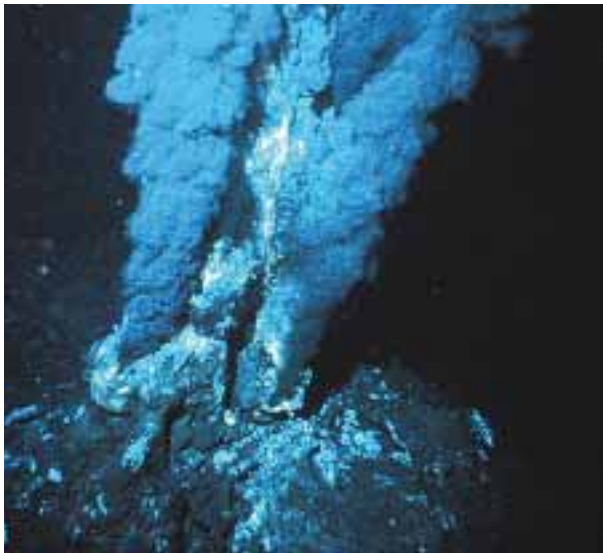


Рис. 31.5. «Чорні курці» у східній частині Тихого океану на глибині 2460 м (джерело: www.vokrugsveta.ru та www.svobodanews.ru/content/article)



Рис. 31.6. Археї виду *Pyrococcus furiosus* – представники екосистем “чорних курців” (джерело: www.dbu.de).

“Чорні курці” утворюються в районах рифтових зон Тихого океану, де з тріщин крізь товщу океанічної кори просочуються гарячі гази, що мають температуру 400 °C і нагрівають воду. У стародавні часи на океанічних глибинах поблизу вулканічних джерел такого типу могло розвиватися життя, незалежне від енергії Сонця, можливість існування якого ще недавно важко було собі уявити. У вулканічній воді розчинено багато сірководню, метану і сульфідів металів. Незважаючи на надзвичайно екстремальні умови, навколо “чорних курців” і зараз виникає і бурхливо розвивається життя, в основі якого лежить мікробний хемосинтез. На одиницю площі біомаса таких екстремальних екосистем на 1–2 порядки величин більша від біомаси екосистем поверхні. Тобто, хемосинтез на два порядки величин ефективніший, ніж фотосинтез.

В екосистемах області “чорних курців” переважають археї, які використовують для життя енергію окислення елементарною сіркою молекулярного водню, що міститься у вулканічному газі, в результаті чого утворюється сірчана кислота. При цьому відбувається сильне підкислення середовища, що тільки активізує розвиток організму, здатного розвиватися в межах pH 1–6. Організм не має чітко визначеної форми і легко її змінює, тому що оточений тільки структурованим шаром глікопротеїнових субодиниць і не має ригідної клітинної стінки. На поверхні клітин присутні пілі, за допомогою яких вони можуть прикріплюватися до частинок сірки, що використовуються організмом як субстрат для дихання (рис. 31.6). Передбачається, що один із секретів унікальної живучості цієї групи архей поля-



Рис. 31.7. Одне з гарячих джерел Йєлоустонського національного парку (джерело: www.mrfs.net)

гає у наявності потужної антиоксидантної системи, що очищає клітини від вільних радикалів.

Деякі археї виявлені у шарі океанічної породи на глибині 1626 метрів. Ці мікроорганізми там живуть під високим тиском і при температурі, що перевищує 100 °C. Вважається, що вік досліджуваної породи становить 111 млн років.

На малюнку 31.7 представлено фото одного з гарячих джерел, вивчення мікробної екології якого показало активне життя дивовижних мікробних спільнот ціанобактерій, пурпурових, сірчаних та інших бактерій. Передбачається, що подібні спільноти заселяли первісну Землю з її екстремальною екологією.

Друга група архей-екстремалів пристосована до життя в умовах холоду. При холодовому стресі відбувається стабілізація вторинної структури нуклеїнових кислот і, як наслідок, – інгібування ДНК-реплікації, генної транскрипції і трансляції. Знижується активність багатьох ферментів і загального метаболізму, а також текучість мембран, що ускладнює транспорт речовин у клітину. Крім цього, в клітині утворюються кристали льоду, які ушкоджують важливі клітинні структури і викликають загибель організму. Психрофільні археї адаптовані до низької температури завдяки високому вмісту в ліпідах мембран поліненасичених жирних кислот, які забезпечують достатню текучість і транспортну активність мембран при низькій температурі. Крім того, у відповідь на низькі температури мікроорганізми синтезують білки холодового шоку, які залучаються до синтезу білків і укладання мРНК.

Ацидофільні археї в процесі еволюційної адаптації до умов життя в екстремально кислих середовищах (рН 0,8–2,0) набули механізми, що сприяють підтриманню рН цитоплазми клітини на рівні, близькому до нейтрального, а також забезпеченню активності поверхневих і екзогенних білків. При потраплянні в такі середовища неспеціалізованих бактерій спостерігається їх швидка загибель через необоротне руйнування поверхневих білків, що беруть участь у синтезі клітинної стінки і поглинанні із середовища поживних речовин.

Для певної групи прокаріотів (алкаліфілів) селективними є лужні умови. Природними місцями проживання алкаліфілів є лужні термальні джерела та озера, багаті карбонатами.

Галофільні археї, що живуть у морях і соляних озерах, потребують підвищеної концентрації хлориду натрію. Вони являють собою групу дуже своєрідних організмів, що здатні розвиватися при концентрації солі 250–300 г/л і вище. Інгібуючий ефект високої концентрації солі зумовлений зневоднюванням клітин за рахунок виходу з них води за осмотичним градієнтом. У галофільних мікроорганізмів цьому фізико-хімічному процесу перешкоджає накопичення в клітинах специфічних осморегуляторних речовин, які забезпечують підтримку необхідного для життя мінімального вмісту води у цитоплазмі. Загальний механізм, спрямований на протистояння мікроорганізмів екстремальній солоності, пов'язаний з викидом клітиною стресового соляового агента та акумуляцією сполук-осмолітів, що являють собою маленькі органічні молекули, розчинні при високій концентрації. Осмоліти накопичуються у великій кількості в цитоплазмі клітин, які піддаються осмотичному стресу.

Більшість дослідників переконані, що археї і бактерії у поєднанні з геологічними та атмосферними явищами брали активну участь у конструюванні первісної біологічної оболонки планети. З цієї точки зору, прокаріотичні мікроорганізми розглядаються як першопоселенці Землі, двигуни прогресивної еволюції біосфери, творці і збирачі первинних генів, які в подальшому відбирались і вдосконалювались іншими еволюційними формами життя.

Вважається, що первісні мікроорганізми з'явилися на Землі 3,5 млрд років тому. Але це тільки припущення, оскільки достатньо точно назвати інтервал часу, коли живих організмів на Землі не було, вчені поки не можуть, тому що перші геологічні породи докембрію, доступні для вивчення, мають вік близько 3,5 млрд років. Через відсутність геологічних свідчень простежити більш ранні етапи еволюції життя неможливо.

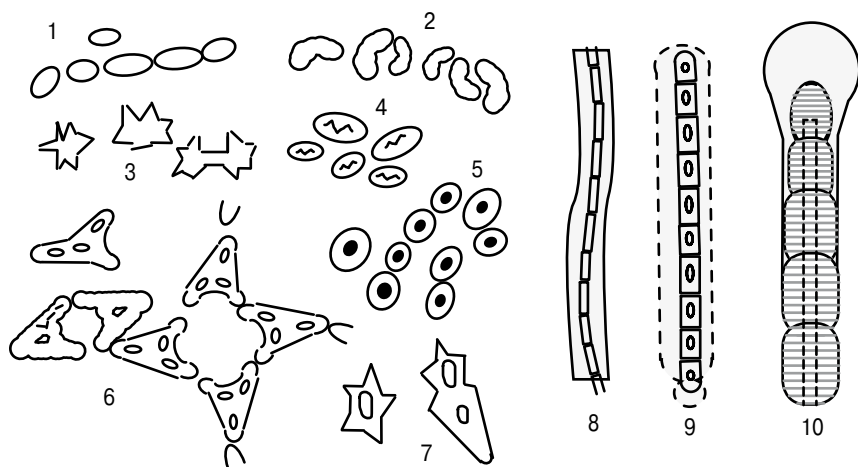
Перші мікроорганізми, на думку багатьох дослідників, існували у формі гетеротрофних прокаріотів, які отримували поживні субстрати й енергію з органічного матеріалу абіогенного походження. Спочатку живленням для стародавніх мікроорганізмів, очевидно, були тільки органічні сполуки, що виникли з первинних вуглеводнів. Але з плином часу кількість таких речовин зменшувалася. Однак утворювалося все більше двоокису вуглецю. У цих умовах первинні живі організми “навчилися” конструювати органічні сполуки з елементів неорганічної природи – вуглекислоти і води. У процесі послідовного розвитку у них з'явилася здібність поглинати енергію сонячного випромінювання, розкласти за рахунок цієї енергії вуглекислоту і будувати з її вуглецю та води органічні речовини.

В якості перших автотрофів розглядаються анаеробні метаноутворюючі археї. Свідчення біологів та геологів про екологічні умови, які імовірно були на первісній планеті, дозволяють стверджувати про панування в її біосфері термофільних прокаріотів. Ці організми перетворювали великі кількості вуглекислого газу у вапняні відкладення. Внаслідок такої активності мікроорганізмів в атмосфері повинен був зменшуватися вміст вуглекислого газу, Земля поступово охолоджувалась, що в кінцевому результаті створило умови для виникнення інших форм життя.

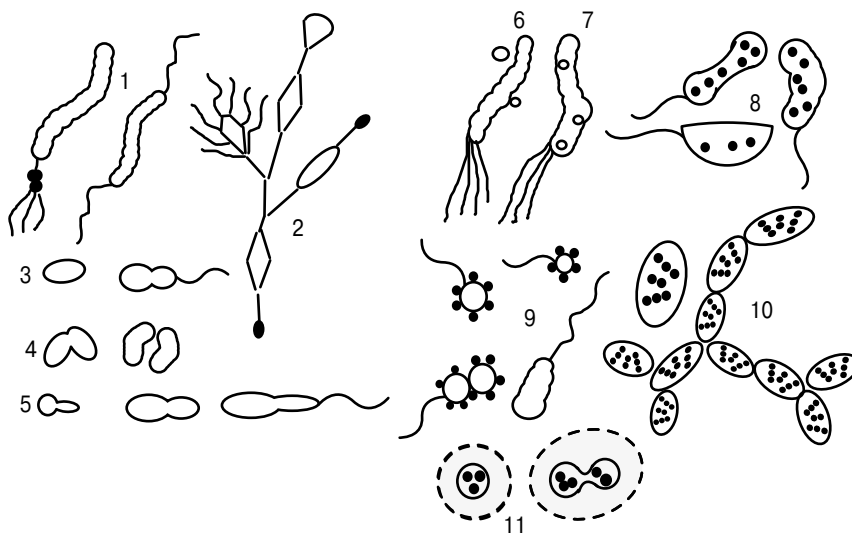
Через відсутність кисню перші прокаріоти використовували в якості окислювача або джерела енергії мінеральні сполуки. Пошук нових джерел енергії привів до створення метаболічних систем, які здійснювали використання енергії світла і вуглекислоти. Створення фоторецепторів, формування фотосинтетичного ланцюга перенесення електронів і специфічного механізму фосфорилювання, поєданого з транспортом електронів, призвело до появи фотосинтезуючих бактерій, які сприяли появі в атмосфері Землі кисню.

Першими фотосинтезуючими прокаріотами, очевидно, були зелені та пурпурові бактерії, які зберегли анаеробний спосіб життя, але “навчилися” використовувати сонячне світло як зовнішнє джерело енергії (рис. 31.8). Це допомогло їм стати незалежними від органічних поживних субстратів. У даному варіанті фотосинтезу кисень ще не продукувався. В якості донора водню замість води анаеробні фотосинтезуючі бактерії можуть використовувати сірководень, виділяючи при цьому сірку, а не кисень.

Пізніше, коли фотосинтезуючі бактерії “навчилися” використовувати для відновлення вуглекислого



А



Б

Рис. 31.8

А – основні морфологічні форми зелених бактерій:

- 1 – *Chlorobium limicola*;
- 2 – *Chlorobium vibrioforme*;
- 3 – *Prosthecochloris aestuarii*;
- 4 – *Pelodictyon lutecium*;
- 5 – *Pelodictyon clathratiforme*;
- 6 – *Clathrochloris sulfurica*;
- 7 – *Ancalochloris perfiliievii*;
- 8 – *Chloroflexus aurantiacus*;
- 9 – *Chloronema giganteum*;
- 10 – *Oscillochloris chrysea*

Б – основні морфологічні форми пурпурних бактерій:

- 1 – *Rhodospirillum*
- 2 – *Rhodomicrobium*
- 3 – *Rhodobacter sphaeroides*
- 4 – *Rhodocyclus*
- 5 – *Rhodopseudomonas palustris*
- 6 – *Ectothiorhodospira*
- 7 – *Thiospirillum*
- 8 – *Chromatium*
- 9 – *Thiocystis*
- 10 – *Thiodictyon*
- 11 – *Thiocapsa*

(за Горленко, Дубинина, Кузнецов, 1977).

газу замість сірководню воду, виділяючи при цьому кисень, почалася ера заселення екосистем Землі ціанобактеріями (синьозеленими водоростями), точніше, ціанобактеріальними спільнотами, а в атмосфері з'явився кисень, що сприяло появі аеробних організмів (рис. 31.9).



Рис. 31.9. Планктонні ціанобактерії в електронному мікроскопі (джерело: <http://blacksea.oryonok.ru>)

Поява прокаріотів, здатних до кисневого фотосинтезу, поклала початок переломних подій у біосфері. Важливим фактором формування нового способу життя стало набуття ціанобактеріями здатності використовувати в якості донора електронів води. Це відкрило перед ціанобактеріями величезні можливості, оскільки ресурси води були практично необмеженими. Однак замість сірки і сульфатів при фотосинтезі став виділятися кисень, що був токсичним для стародавніх мешканців біосфери Землі. Очевидно, що першими з цим токсином зіткнулись самі ціанобактерії, що привело до вироблення ними ж перших механізмів антиоксидантного захисту, які, ймовірно, служили тільки для нейтралізації кисню. Пізніше сформувався такий ефективний метаболічний шлях окислення органічних сполук, як цикл Кребса, з'явилися електронотранспортні ланцюги і сформувалося аеробне дихання.

Припускають, що спочатку весь кисень, який виділяли ціанобактерії, поглинався океаном і земною корою, в якій відбувалися інтенсивні процеси окислення. За наявними геологічними даними, вміст кисню в атмосфері досяг 1 % від його вмісту в су-

часній атмосфері тільки в середньому протерозої, і до цього часу можна віднести виникнення перших аеробних прокаріотів. На користь цього свідчать виявлені у відкладеннях, вік яких близько 2 млрд років, утворення, властиві облигатно аеробним мікроорганізмам.

Первісні фотосинтетичні процеси, які відбувалися в минулі геологічні епохи, акумулювали енергію "стародавнього" Сонця у велику кількість корисних копалин, які збереглися до наших днів.

Аналіз спеціальних зборів архейських порід дозволив виявити біоморфні утворення, які органічно вплітаються у породи, що їх містять, і представлені нитковидними, натічними, кокоїдними та іншими формами. Виходячи з морфології і розмірів, архейські нитчасті структури більшість дослідників відносять до ціанобактерій.

Оксигенному фотосинтезу, що виник на певному етапі еволюції і пов'язаний з ціанобактеріями, надається велике значення у підготовці біосфери для її подальшого заселення аеробами, зокрема й еукаріотами. Саме ціанобактерії, згідно з багатьма даними, приблизно 1,5 млрд років тому забезпечили вміст кисню в повітрі до сучасного рівня (20 %). У міру насичення первісної біосфери киснем сформувався озоновий екран, що послабив проникнення до поверхні Землі згубного для більшості живих організмів ультрафіолетового опромінення. Це відкрило шлях до еволюції живого органічного світу і створення біосфери в усьому її розмаїтті.

Вважається, що в результаті життєдіяльності ціанобактерій кисень спочатку з'явився в океані, а приблизно через 1 млрд років після цього почав накопичуватися в атмосфері. Спочатку утворений кисень взаємодіяв з розчиненим у воді залізом, що призвело до появи оксидів заліза, які поступово осідали на дно. Так протягом мільйонів років за безпосередньої участі мікроорганізмів виникли величезні поклади залізної руди, з якої сьогодні виплавляється сталь. Коли основну кількість заліза в океанах було окислено, кисень у газоподібному стані став надходити в атмосферу, що стимулювало появу аеробних організмів.

Поява кисню в біосфері Землі стала поштовхом для формування способу отримання енергії, основаного на глибокому окисленні неорганічних та органічних сполук навколишнього середовища. Була створена нова система електронного транспорту – окисного фосфорилування, яка багато в чому схожа з фотосинтетичною системою переносу електронів, але не ідентична їй.

Окисигенізація атмосфери поділила прокаріотів на облигатні аероби, факультативні та облигатні анаероби. Важливо, що облигатно-анаеробні представники стародавньої біосфери не були знищені окисигенізацією атмосфери, а зайняли свої екологічні ніші, причому не тільки у безкисневих екосистемах, але й у складі численних мікробних співтовариств, де вони успішно функціонують у симбіозі з облигатними аеробами і факультативними анаеробами. Однією з дивовижних форм таких екосистем є мікробні біоценози, асоційовані з різноманітними еукаріотичними макроорганізмами, у тому числі організмом людини, в якому облигатні анаероби займають до 90 % всієї мікробіоти.

Виходячи з трофіко-енергетичних механізмів формування мікробних консорціумів, спільноти мікроорганізмів стародавньої окисигенованої біосфери, у спрощеному варіанті, повинні були складатися з трьох основних компонентів. Першим компонентом були анаеробні фотосинтезуючі мікроорганізми, які використовували енергію Сонця і синтезували органічні сполуки з вуглекислого газу. Для реалізації цих процесів анаеробні фотосинтезики використовували сірководень, перетворюючи його в сульфат або сірку. Другим компонентом симбіозу були цукролітичні анаероби, які зброджували органічні сполуки, виділяючи в якості побічного продукту бродіння водень. Третій компонент симбіозу – сульфатредуючі бактерії, які за рахунок використання сульфатів, що виділяються фотосинтезуючими бактеріями, і водню, що виділяється цукролітиками, отримували енергію та структурні метаболіти для підтримки своєї життєдіяльності,

а у зовнішнє середовище виділяли сірководень, необхідний фотосинтетикам. Такий спрощений приклад кооперування стародавніх мікроорганізмів, що живуть спільно у певних екосистемах, демонструє замкнутий цикл трофічних та енергетичних зв'язків, який забезпечує поживними речовинами та енергією всіх компонентів симбіозу.

Цікаво, що стародавні прокаріоти, які виявляються в різних первісних породах, морфологічно мало відрізняються від сучасних (рис. 31.10). Наприклад, як стверджують бактеріальні палеонтологи, мікрофосилії ціанобактерій, вік яких перевищує 2 млрд років, можна класифікувати за сучасними визначниками синьозелених водоростей. Отже, вивчаючи сучасні ціанобактеріальні спільноти, можна певною мірою скласти уявлення про мікробну біосферу протерозою.

Таким чином, згідно з сучасними даними науки, прокаріоти були єдиними мешканцями нашої планети протягом 2/3 часу еволюції біосфери. Життєдіяльність прокаріотів привела до накопичення в атмосфері молекулярного кисню і до збагачення літосфери та гідросфери органічною речовиною. Після підготовки прокаріотами таких умов приблизно 1,5 млрд років тому на Землі з'явилися перші еукаріоти. Як відомо, всі еукаріотичні організми значною мірою залежать від наявності зв'язаного азоту, в той час як серед ціанобактерій та мікроорганізмів, що їх супроводжують, є багато таких, що фіксують атмосферний азот. Виникнення і розвиток еукаріотів стало можливим на Землі тільки після того, як прокаріоти накопичили достатню кількість зв'язаного азоту. Оскільки еукаріоти з самого

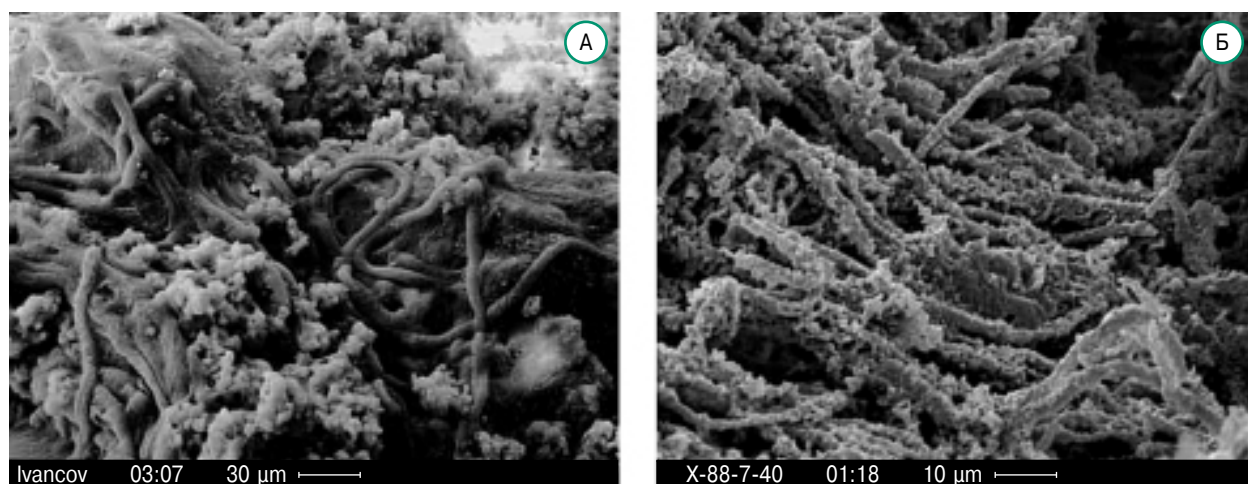


Рис. 31.10. Сучасні (а) та ранньоембрійські (б) ціанобактерії (джерело: <http://www.evolbiol.ru>)

початку були аеробами і залежали від кисню, стає очевидним, що повний розвиток прокаріотичної екосистеми – необхідна попередня умова для появи еукаріотів.

Дослідження таких викопних решток, як строматоліти, мікрофосилії та мінералізовані продукти життєдіяльності організмів (хемофосилії), дозволяє скласти уявлення про первісну біосферу. Строматоліти являють собою тонкошарові осадові гірські породи, сформовані внаслідок осадження мінералів на поверхні або всередині мікробного співтова-

риства (матів). За формою строматоліти нагадують великі валуни і являють собою цікаве співтовариство мікроорганізмів, яке живе у вапнякових або доломітових породах, що утворилися в результаті їх життєдіяльності (рис. 31.11).

Стародавні строматоліти виявлені бактеріальними палеонтологами у породах віком 3,5 млрд років. Представляючи собою мінеральні залишки екосистем стародавніх прокаріотів, строматоліти складають величезні товщі гірських порід. Вивчення архейських строматолітів дозволяє бактеріальним



Рис. 31.11. А – архейські строматоліти; Б і В – сучасні строматоліти

палеонтологам стверджувати, що найдавнішими першопоселенцями Землі були групи анаеробних прокаріотів і фотосинтезуючих бактерій.

Строматоліти – це класичний приклад сталого симбіозу прокаріотів різних видів. На глибину кількох сантиметрів від поверхні строматоліти насичені мікроорганізмами: у верхньому шарі мешкають фотосинтезуючі ціанобактерії, що виробляють кисень; глибше виявляються бактерії, які до певної міри терпимі до кисню і не мають потреби у сонячному світлі; у нижньому шарі мешкають бактерії, які можуть жити тільки за відсутності кисню (строгі анаероби). Розташовані в різних шарах, ці мікроорганізми становлять єдину екологічну систему, об'єднану складними взаємовідносинами, у тому числі харчовими та енергетичними зв'язками. За мікробною плівкою виявляється порода, що утворюється в результаті взаємодії залишків відмерлих мікроорганізмів з розчиненим у воді карбонатом кальцію. На поверхню строматоліта, що живе на мілководді, постійно випадають частинки осаду, звичайно карбонату кальцію. Накопичуючись, він починає затінювати зону перебування ціанобактерій. Тому вони мігрують вгору, крізь осад. В результаті формується тонкошарова споруда, що складається з послідовних шарів вапняку й органічної речовини.

Вважається, що у давні часи мілководдя первісної Землі було заповнене строматолітами, і в докембрії міг існувати “ціанобактеріальний мат від моря і до моря”, що становив континентальну компоненту первісної біосфери Землі. Підрахунок маси строматолітів привів до висновків про те, що біо-

маса прокаріотичного співтовариства у стародавні часи була на 1–2 порядки величин більша від прокаріотичної біомаси сучасної біосфери. Зменшення чисельності прокаріотів пояснюють тим, що після появи і початку еволюції еукаріотів, останні значно потіснили прокаріотичні спільноти, які підготували для них життєві умови. При цьому самі прокаріоти перемістилися зі звичних місць проживання в екологічні ніші з екстремальними умовами, в яких еукаріоти розвиватися не могли, наприклад, у пересихаючі лагуни з високою солоністю води, вулканічні та інші гарячі джерела тощо.

В екстремальних умовах до теперішнього часу збереглися чітко прокаріотичні спільноти, аналогічні первісним консорціумам. У деяких регіонах живуть сучасні строматоліти, які за структурою і складом дуже нагадують архейські. Областями активного розвитку реліктових спільнот прокаріотів є гідротермальні області та гіперсоліові водойми. У цих екстремальних екосистемах спостерігається досить пишний розвиток характерних спільнот прокаріотів.

Старовинні прокаріоти будували особливі бактеріальні мати. Вони являють собою щільний “килим”, що складається з кількох функціональних шарів (рис. 31.12).

Вивчення сучасних утворень такого типу показало, що верхній шар мату складається з автотрофних ціанобактерій та аеробних гетеротрофних прокаріотів, які утилізують кисень і відмерлу або осажену на поверхню мату органіку. Підкладка мату складається з анаеробних фотосинтезуючих прокаріотів – пурпурових і зелених бактерій, що утилізують світлову енергію, і факультативних



Рис. 31.12. Бактеріальні мати (джерело: <http://macroevolution/rozanov1999.pdf>.)

анаеробів-гетеротрофів. Центральна зона складається з облигатних анаеробів, які використовують для своєї життєдіяльності все, що залишилось. Зона розвитку сульфатвідновних і метаноутворюючих прокаріотів знаходиться внизу, а ціанобактерії живуть і розвиваються у стандартних кисневих умовах. На думку дослідників бактеріальних матів, для визначення структури давніх утворень даного типу наведену схему слід перевернути. Тоді на ранніх етапах розвитку Землі у верхньому шарі мату, який контактує з відновлювальним середовищем, виявляться сульфатредуковані і метанотрофі археї.

Як бактеріальні мати, так і строматоліти являють собою міцний симбіоз різних видів первісних мікроорганізмів. Ці дивні спільноти прокаріотів є своєрідним живим пам'ятником стародавньої біосфери Землі, оскільки збереглися в екстремальних місцепроживаннях до цього часу і існують як єдиний багатофункціональний організм.

Таким чином, сучасна наука має у своєму розпорядженні достатній обсяг доказів, які свідчать про те, що першими формами клітинного життя на Землі були найдавніші прокаріоти, які з'явилися на планеті приблизно 3,5 млрд років тому. Значно гострішими є дискусії відносно механізму виникнення перших живих клітин на планеті.

31.2.

ГІПОТЕЗИ ПОХОДЖЕННЯ ЖИТТЯ

Згідно з досить популярною у наукових колах гіпотезою хімічної еволюції біосфери Землі, початок розвитку життя дали біологічні молекули, що виникли мільярди років тому за рахунок хімічних реакцій між простими хімічними сполуками. Гіпотеза базується на тому, що історія життя на Землі включає дві стадії. На першій стадії процеси хімічної еволюції призвели до утворення перших варіантів живої клітини з неорганічних матеріалів, які на другій стадії розвитку еволюціонували, породжуючи різноманіття життя на Землі.

Єдність у біосфері мінеральної та живої матерії зумовлює реальну можливість участі неорганічного матеріалу в зародженні та еволюції живого світу Землі. Роботами видатних натуралістів XX століття В. І. Вернадського, Дж. Бернала, А. І. Опаріна та інших закладено ідеї про поєднаний шлях геохімічної та біологічної історії Землі.

Концепція виникнення життя абіогенним шляхом, в результаті взаємодії органічних сполук, що утворилися в умовах стародавньої Землі, була сформульована у 20-х роках минулого століття А. І. Опаріним і Дж. Холдейном майже одночасно і незалежно. Вони припускали, що амінокислоти, нуклеотиди та інші органічні молекули, що складають основу життя, могли виникнути хімічним шляхом, у відповідності до умов, що існували тоді на Землі. Синтезовані з простих молекул (метану, аміаку, сірководню та ін.) органічні сполуки могли

поступово накопичуватися в океані і призводити до виникнення так званого “первинного бульйону”. У результаті передбіологічної еволюції відбувалося поступове ускладнення синтезованих хімічним шляхом простих вуглецевих сполук із подальшим формуванням з них просторово відокремлених систем, які в результаті перетворювалися на попередників життя, а потім і на первинні живі організми.

За гіпотезою А. І. Опаріна, у “первинному бульйоні” довгі ниткоподібні молекули білків могли звертатися в кульки, “склеюватися” одна з одною, збільшуючись. Завдяки цьому вони ставали стійкими до руйнівних впливів зовнішнього середовища. Білкові кульки у “первинному бульйоні” притягували до себе і пов'язували молекули води та жирів. Жири осідали на поверхні білкових тіл, обволікаючи їх шаром, структура якого віддалено нагадувала клітинну мембрану. Цей процес А. І. Опарін назвав коацервацією (від лат. *coacervus* – згусток). Отримані таким чином коацервати поступово поглинали з оточуючого розчину все нові порції сполук, їх структура безперервно ускладнювалася, поки вони не перетворилися на перші, примітивні живі клітини. У 1953 р. С. Міллер відтворив у колбі газовий склад первинної атмосфери Землі і за допомогою електричних розрядів, що імітують грози, синтезував низку органічних сполук. Пізніше С. Фоксу вдалося поєднати амінокислоти в короткі регуляр-

ні ланцюги, тобто здійснити безматричний синтез поліпептидів.

Багато аспектів гіпотези “первинного бульйону” так і не знайшли переконливого підтвердження. В експериментах, що імітують умови на стародавній Землі, навіть найпростіші молекули утворюються в дуже невеликих кількостях. Тому викликає сумніви можливість їх ефективного відділення і очищення у ході геохімічних процесів. Укрупнення молекул ще більш ускладнює можливість утворення і накопичення потрібних полімерів. Хоча відсутність кисню і мікроорганізмів, що розкладають складні молекули, пояснює можливість накопичення виникаючих органічних сполук, все ще незрозуміло, яким чином у первинних океанах Землі виникали все складніші органічні субстанції. Оскільки навіть найпростіші живі організми надзвичайно складно побудовані, багато вчених дійшли висновку про неможливість їх отримання внаслідок абіогенезу.

Тоді увагу багатьох дослідників привернула теорія панспермії, яка пояснювала появу життя на Землі за рахунок надходження зародків мікроорганізмів із Космосу, наприклад, з метеоритами або космічним пилом. На позиції вічності життя в Космосі і можливості її занесення на Землю, як тільки там сформувалися специфічні умови, стояли такі видатні вчені, як Л. Пастер, Г. Гельмгольц, С. Арреніус, В. І. Вернадський.

Чимало прихильників панспермії залишається і нині. Їх гіпотетична позиція базується на тому, що молода Земля, не захищена щільною атмосферою, піддавалася масованим бомбардуванням кометами. Незважаючи на те, що ці космічні тіла в основному складаються з льоду, вони також містять такі компоненти, як аміак, формальдегід, ціанід водню, ціаноацетилен, аденін та інші сполуки, які можуть бути використані для абіогенного синтезу амінокислот, нуклеїнових і жирних кислот – основних компонентів клітини. Вода комет, згідно з гіпотезою панспермії, утворила океани, в яких через сотні мільйонів років і з’явилося життя. В середині XX ст. відомий англійський учений, лауреат Нобелівської премії Френсіс Крік разом з американським дослідником Леслі Оргелом опублікували статтю під назвою “Керована панспермія”. На думку авторів, “якась примітивна форма життя була свідомо занесена на Землю іншою цивілізацією”. Автори вважають, що, оскільки земляни здатні занести життя на іншу планету, то чому б не припустити, що життя на Землі – це справа рук інопланетян?

Проведені експерименти показали, що деякі спори легко витримують наднизькі температури міжпланетного простору (220 °C нижче нуля). Крім того, було встановлено, що за відсутності кисню значно послаблюється жорстка дія на біологічні субстанції сонячних променів, що могло в умовах аноксигеної атмосфери древньої Землі дати шанс окремим спорам вижити.

Спеціальними дослідженнями показано, що в космічних тілах і міжзоряних пилових хмарах є проста органіка і навіть амінокислоти. Спектральний аналіз показав наявність аденіну і пурину у хвості комети Хейлі – Боппа, а в метеориті Мерчисон знайшли піримідин. “Кометна” гіпотеза популярна серед космологів ще й тим, що вона пояснює появу життя на Землі після утворення Місяця. Як прийнято вважати, приблизно 4,5 млрд років тому Земля зіткнулася з величезним космічним тілом. Її поверхня розплавилася, частина речовини вихлюпнулася на орбіту, де з неї утворився невеликий супутник – Місяць. Після такої катастрофи на планеті не повинно було залишитися ніякої органіки і води. Їх нову появу пояснюють доставкою з космосу кометами.

Більшість учених заперечує можливість транспортування на Землю живих організмів з метеоритами. Основними аргументами є те, що у космічному просторі метеорити не тільки охолоджуються до температур нижче –200 °C, але й піддаються вакуумуванню і жорсткому випромінюванню, а падаючи на Землю, нагріваються до температури вище 1000 °C, що призводить до розплавлення їх поверхневих шарів. На думку фахівців, виявлені у метеоритах мікроорганізми мають земне походження і потрапляють в них шляхом всмоктування повітря разом з мікроорганізмами, що в ньому містяться, вакуумованими метеоритами при розколюванні в атмосфері або при ударі об Землю.

На малюнку 31.13 показаний метеорит Murray, що упав на Землю близько 100 млн років назад.

Поряд з цим, встановлено багато спільного між сучасними нанобактеріями (наномами) і біоморфними структурами, виявленими у складі окремих метеоритів. Так, дослідники НАСА повідомили про відкриття структур, подібних до нанобів, у 1996 р. у метеориті марсіанського походження ALH84001. Оскільки вік метеорита становить 3,8–4,5 млрд років, активізувалася дискусія про походження нанобів і життя на Землі в цілому.



Рис. 31.13. Метеорит *Murray*, що упав на Землю понад 100 млн років назад (джерело: www.membrana.ru)

На думку окремих учених, структури, знайдені в метеориті ALH84001, являють собою скам'янілі останки представників давнього життя на Марсі, так само як і подібні структури в іншому марсіанському метеориті Dhofar 019 і в немарсіанських вуглецевих метеоритах Allende і Murchison. А виявлені у багатьох сучасних екосистемах наноби – це первісні форми життя, що збереглися на Землі.

Наноби спочатку були описані як “карликова форма бактерій, що переважно досягає 0,02–0,2 мкм (20–200 нм) у діаметрі”, тобто менша, ніж

деякі віруси (рис. 31.14). Деякі дослідники нанобів припускають, що більша частина біомаси Землі складається саме з цих організмів, які беруть участь у світовому кругообігу мінералів і органіки. З'являється все більше припущень про зв'язок нанобів із виникненням перших живих організмів на Землі.

Особливістю нанобів є їхня екстремофільність. Нанобів не вбивають ні кип'ятіння, ні висока радіація, ні вплив багатьох агресивних хіміопрепаратів. Причому, наноби виявилися поліекстремофілами: вони легко переносять вплив відразу декількох екстремальних впливів.

У березні 1999 р. оголошено про виявлення нанобів у товщі порід марсіанських метеоритів Nakhla і Shergotty, що мають вік 1,3 млрд років і 165–300 млн років відповідно. Дослідники вжили спеціальних заходів, щоб повністю виключити можливість забруднення зразків метеорита мікроорганізмами земного походження.

У результаті дослідження метеоритних порід, вік яких становить 4–6 млрд років, виявлено реліктові бактерії і найпростіші гриби, схожі з земними формами. Виявлено також метеоритні мікрофосилії, деякі з яких нагадують ціанобактеріальні мати стародавніх періодів розвитку Землі (рис. 31.15–31.16).

Думка щодо походження цих організмів (космічне чи земне) є суперечливою, проте присутність їх у настільки древніх породах підтверджує реліктовий характер виявлених прокаріотів.

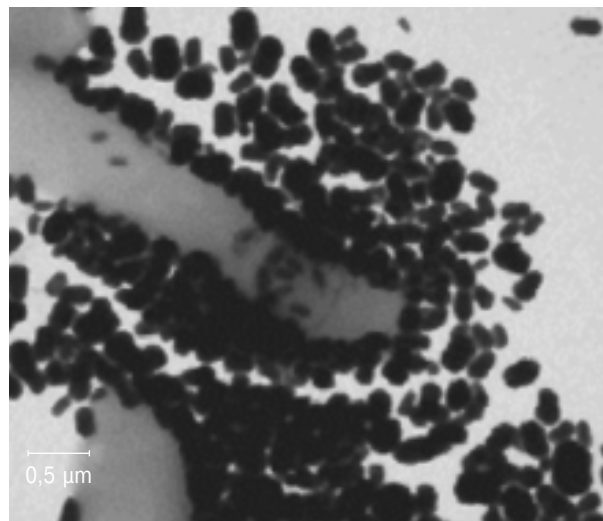
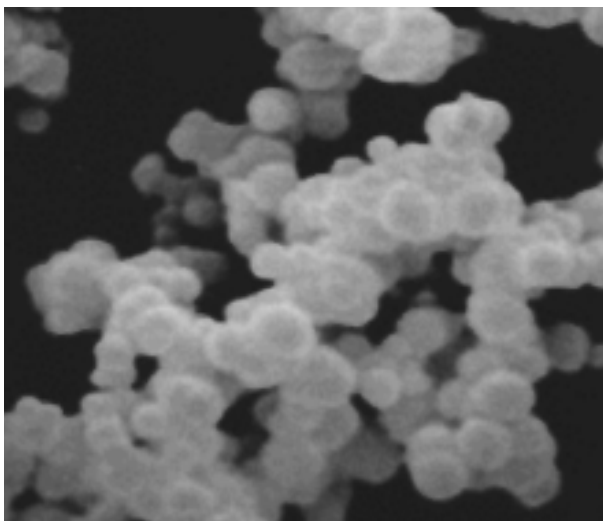


Рис. 31.14. Наноби (біла шкала у правому нижньому куті фото зліва дорівнює 100 нм) (за *Kajander*, 1998).

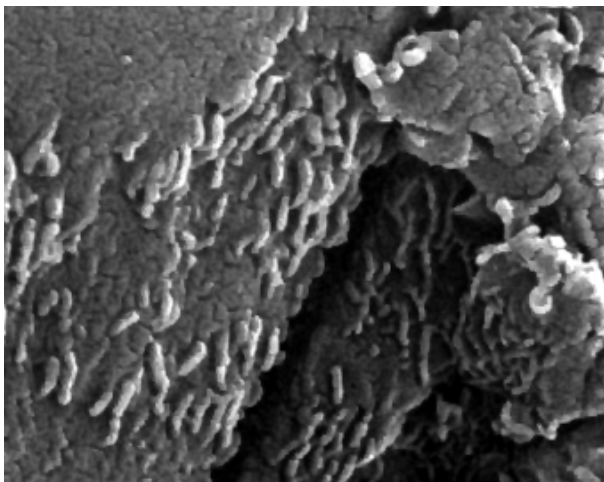


Рис. 31.15. Скам'янілі бактерії на метеориті “Алан Хілз” (джерело: <http://galspace.spb.ru/index26.html>)



Рис. 31.16. За допомогою електронної мікроскопії на метеоритах виявлені останки мікроорганізмів, схожі на сучасні ціанобактерії (за С. І. Жмура, 2003)

31.3.

РОЛЬ ГЛИН В ЕВОЛЮЦІЇ ЖИТТЯ

Зростаючий інтерес викликає “глиняна” гіпотеза зародження життя на Землі. Вона базується на тому, що унікальні геохімічні процеси на поверхні Землі, які призвели до формування осадових глинистих матеріалів шаруватої структури зі специфічними кристалоструктурними і фізичними властивостями, можуть бути пов'язані з розвитком початкового біогенезу Землі – становлення біосфери.

Згідно з “глиняною” гіпотезою першою моделлю життя могли бути не хімічні реакції, а статичні електричні заряди на поверхні глини, що покривала дно океану. При цьому збірка складних біологічних молекул відбувалася не в результаті випадкових комбінацій, а завдяки електронам на поверхні глини, що втримує невеликі молекули разом під час їх збирання у більші молекули.

Глини на берегах стародавніх океанів було в надлишку. Вона і сьогодні – найпоширеніший природний матеріал, що становить 11 % об'єму земної кори і 80 % маси ґрунтового покриву. Незважаючи на видиму однорідність, будь-яка глина має складну внутрішню структуру. В основі даної структури знаходяться кристали двох видів: в одному обов'язково присутній атом кремнію, в іншому – атом алюмінію. Частинки об'єднуються в хімічно

однорідні тонкі шари. Як і класичні кристали, глинисті частинки демонструють здатність до росту. Потрапляючи у воду, вони набухають. Проникаючи у міжблочний простір, вода розсовує сусідні шари, в результаті чого весь “брикет” розшаровується і розпадається на тонші “брикети” і пластини. При додаванні в воду каталізуючих інгредієнтів кожна пластинка здатна реплікувати іншу, подібну собі пластину. У результаті глиняний пакет не розпадається, а потовщується, множаючи число пластин, що входять до нього. Ефект “розмноження” глинистих частинок нагадує самокопіювання нуклеїнових кислот у живому організмі.

Кристали двох видів глини, які формуються і зростають у певних умовах, показані на рисунку 31.17.

Ще в 50-х рр. XX століття англійський кристалограф Джон Бернал припустив, що важливу роль у “первинному бульйоні” у процесі побудови біополімерів могла зіграти звичайна глина, яка в достатку вистилає дно будь-якого водоймища. Мінерали глини сприяли утворенню біополімерів і виникненню механізму спадковості. Гіпотеза Д. Бернала з роками міцніла і привертала все більше прихильників і послідовників.

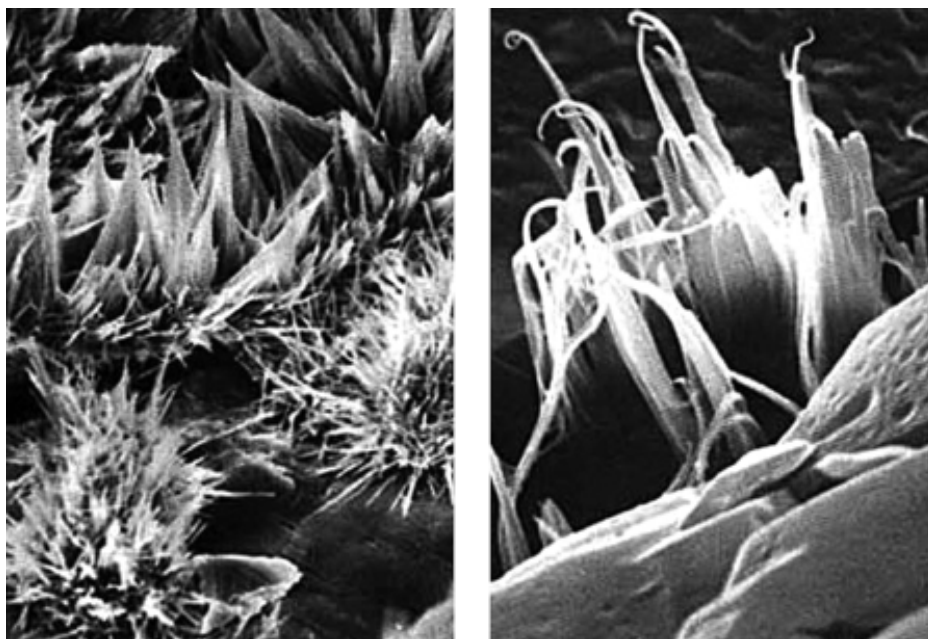


Рис. 31.17. Кристалізація глини: ліворуч – кристали галойзитової глини, що ростуть у воді, просочуються крізь тріщини в граніті (електронна мікрофотографія, $\times 3750$); праворуч – кристали ілліту, що ростуть у порах піщаника (електронна мікрофотографія, $\times 16000$) (джерело: <http://macroevolution.narod.ru/glina.htm>)

Дослідження показали, що опромінені ультрафіолетом глинисті частинки зберігають отриманий запас енергії, яку витрачають на реакцію збірки біополімерів. У присутності глини мономери збираються у самореплікуючі молекули, на зразок молекул РНК, яким останнім часом приписують головну роль у процесі зародження життя. Більшість глинистих матеріалів схожа за своєю структурою на полімери. Вони складаються з величезного числа шарів, з'єднаних між собою слабкими хімічними зв'язками. Така мінеральна стрічка росте сама собою, кожен наступний шар повторює попередній, а іноді трапляються дефекти – мутації, як у біологічних генах (рис. 31.18).

Припускається, наприклад, що комплекс таких структур, як рибозими (молекули РНК з ферментативною активністю), міг виникнути абіогенно з випадкових причин. Концепція РНК-світу свідчить, що перші самореплікуючі системи виникли на основі молекул РНК. Комбінаторне об'єднання реакцій, що каталізуються рибозимами, запустило б цикл поєднаних реакцій, який і став би основою майбутнього життя. Причому на перших порах, коли ще не всі рибозими створилися, прогалини у даному метаензимному циклі могли заповнюватися такими неорганічними каталізаторами, як глини.

Потрапляючи між шарами глинистих часток, органічні молекули, що виникли в результаті хімічної еволюції, взаємодіяли з ними і переймали спосіб зберігання інформації й росту. Якийсь час глинисті мінерали і протожиття мирно співіснували, але незабаром стався розрив (генетичне захоплення), після чого життя покинуло “мінеральний дім” і почало свій власний розвиток.

Незважаючи на суперечливі думки щодо механізму зародження життя на нашій планеті, тісний зв'язок між біогенною та абіогенною ланками біосфери заперечити неможливо. З цієї точки зору участь глинистих мінералів у формуванні первісних біогенних субстанцій видається вельми правдоподібною.

Простежити весь, надзвичайно тривалий шлях найскладніших перетворень безперервно взаємодіючих неорганічних і органічних систем, які мали місце в процесі формування та еволюції біосфери, неможливо. Однак про реальність зародження і розвитку життя на глиняних підкладках свідчить низка фактів. Наприклад, виявлення структурної орієнтації каталітичних центрів у ферментах бактеріальних клітин на структури тих мінералів, з якими вони функціонально пов'язані, дозволяє стверджувати про спеціалізацію ферментів у ході еволюції

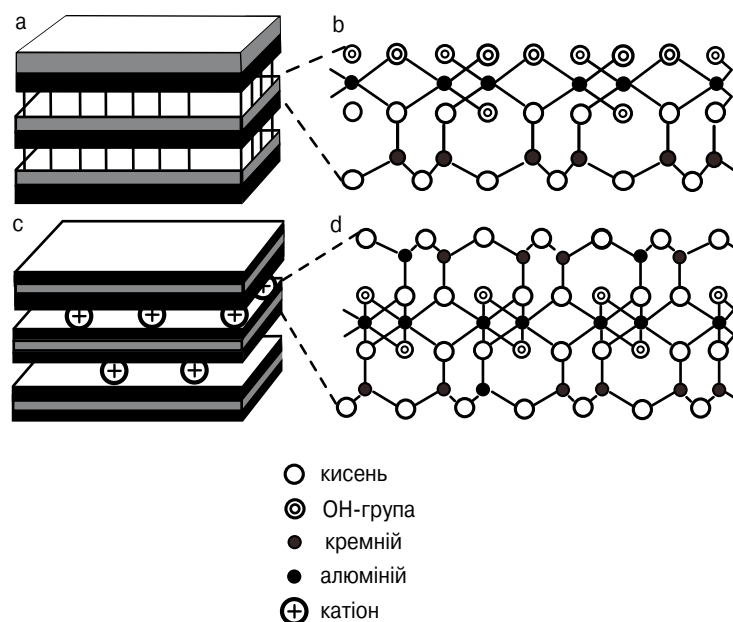


Рис. 31.18. Структура глини: в каолініті (а) асиметричні шари з'єднані водневими зв'язками, кожен шар створений сіткою з атомів алюмінію та гідроксильних груп, що злита воедино з сіткою із атомів кремнію і кисню (b); в інших глинах шари симетричні, у них кремній-киснева сітка з обох сторін злита з метал-гідроксильною сіткою (c, d) (джерело: <http://macroevolution.narod.ru/glina.htm>).

системи життя, що від початку протікало на глині, та їх генетичну з нею спорідненість. Крім того, експериментально простежено життєзабезпечуючі взаємозв'язки природних бактерій з певним видом глини, з її енергогустиною, кристалоструктурними і електрофізичними властивостями. Цей зв'язок не може бути випадковим. Очевидно, він є відображенням початку життя на підкладках з глини.

Дослідження глин віком 500–800 млн років показали зміну їх мінерального складу, що дослідники пов'язують із життєдіяльністю стародавніх прокариотів. Причому кількість “хімічних” глин різко зросла у період бурхливого розвитку прокариотичного світу і формування специфічної “мікробіологічної фабрики” з виробництва глин.

Зв'язок прокариотів з глинами спостерігається і в сучасних умовах. Низка мікроорганізмів прекрасно існує в глинах, використовуючи у своїй життєдіяльності їх мінерали (рис. 31.19).

Авторами даного розділу проведені мікробіологічні дослідження бентонітової глини, зразок якої понад 40 років тому був відібраний з області Курцівського родовища (Крим) і з того часу зберігався в лабораторних умовах, що не допускають контамінації сторонньою мікрофлорою. Досліджувана

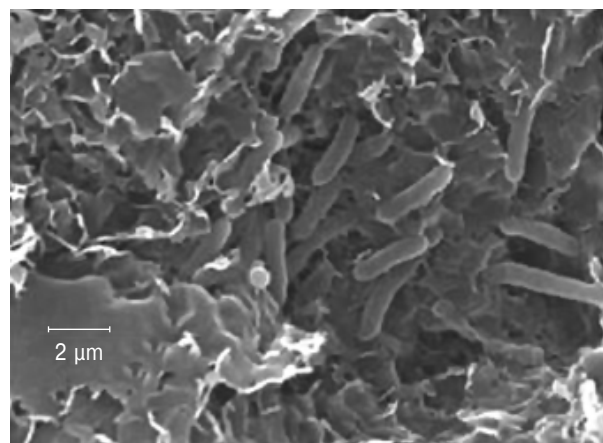


Рис. 31.19. Бактерії, що використовують мінерали глини для клітинного дихання (джерело: www.biogeosciences.org)

нами бентонітова глина виявилася рясно заселена дивовижно різноманітною прокариотично-еукаріотичною спільнотою, життєдіяльність якої значною мірою вдалося відновити. У реанімованому співтоваристві присутні кілька дуже стійких політаксономічних консорціумів, що розрізняються мікробним складом (рис. 31.20).

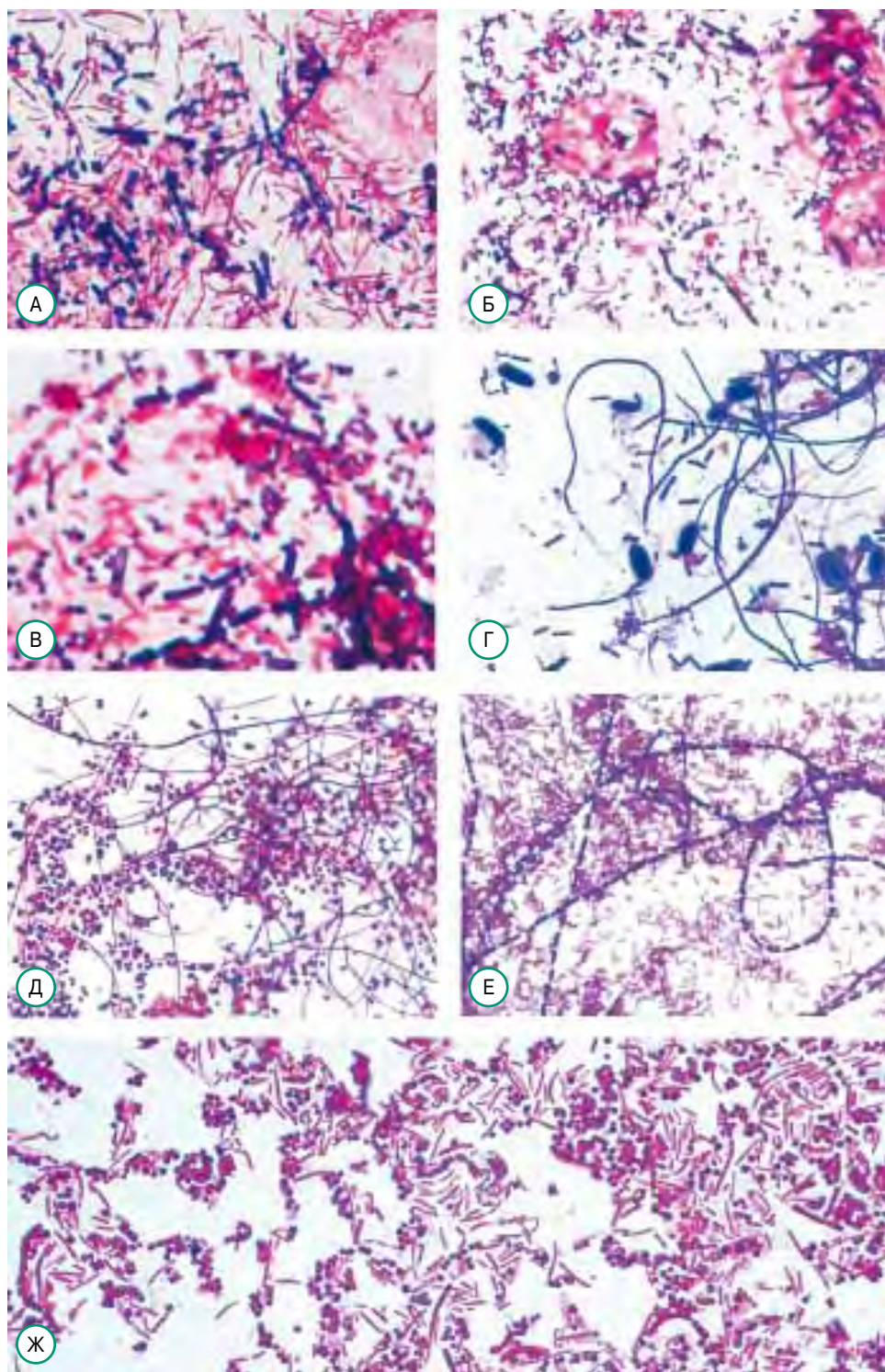


Рис. 31.20. Мікробні консорціуми, ізольовані з бентонітової глини (фото авторів):

А і Б – консорціуми прокаріотів та амeboподібних еукаріотів; В – консорціум з переважанням крупних паличкоподібних та кокоїдних прокаріотів; Г – консорціум дріжджів, нокардіоформних актиноміцетів та паличкоподібних прокаріотів; Д – консорціум з переважанням нокардіоформних актиноміцетів та крупних коків; Е – консорціум з переважанням грампозитивних стрептобактерій та грамнегативних паличкоподібних прокаріотів; Ж – поліморфний консорціум грампозитивних та грамнегативних прокаріотів

Дивовижно високою виявилася резистентність “бентонітових” консорціумів мікроорганізмів до різноманітних факторів, що для звичайної мікрофлори є абсолютно згубними. Зокрема, автоклавування водного гелю бентоніту при тиску 0,5 атм (112 °C) протягом 30 хвилин, витримка його в 70 %-му спирті або 3 %-му перекисі водню протягом двох діб, обробка концентрованими кислотами і лугами не призводили до загибелі мікроорганізмів або руйнування консорціуму.

Мікробіологічні дослідження показали, що при переведенні бентоніту в стан дрібнодисперсного водного гелю, технологія приготування якого передбачає використання екстремальних фізичних і хімічних стресових факторів, природна мікрофлора глини не тільки не гине, але помітно активізується. Це стало стимулом для детальнішого вивчення цих мікроорганізмів, оскільки їх здатність переживати суттєві стресові впливи в процесі одержання гелю бентоніту свідчить про екстремофільність даних організмів, що дозволяє припустити їх спорідненість зі стародавніми представниками біосфери. Великий інтерес мікробіологічні аспекти бентоніту викликають також у зв'язку з появою результатів досліджень, які свідчать на користь участі мікроорганізмів в якості живих каталізаторів усіх процесів, пов'язаних з геохімічною трансформацією глин у природі. Вельми цікавим є припущення про те, що бактерії здатні скопіювати практично всі процеси, які призводять до синтезу або розчинення різних типів глини.

Досліджуваний глинистий мінерал також удостоєний містить релікти незвичайної морфології, вік яких поки не визначено. Зважаючи на розміри (приблизно 6–10 мкм), переважна частина виявлених реліктів відноситься до стародавніх еукаріотів (рис. 31.21).

Оскільки глина є значною частиною літосфери, вивчення її аутохтонної мікрофлори, яка є невід'ємною частиною глобального біосферного мікробного співтовариства, розширює уявлення про мікробну екологію біосфери в цілому та її еволюцію. Особливий інтерес представляє екстремофільність мікроорганізмів, що дозволяє припустити їх зв'язок із давніми прокаріотами, що мешкають в екстремальних умовах.

Надбана у первісні часи екстремофільність дозволяє нащадкам стародавніх прокаріотів заселяти найрізноманітніші природні системи, навіть з умовами, на перший погляд несумісними з життям. Крім особливостей метаболізму екстремофільних

мікроорганізмів, здатності їх формувати багатовидові спільноти оптимального складу, переходити в некультивований стан, значну роль у підвищенні виживання в несприятливих умовах відіграють морфологічні особливості клітин. Деякі мікроорганізми мають складні життєві цикли, що включають стадію анабіозу, який виникає у відповідь на виснаження поживних речовин у середовищі або інші несприятливі зміни умов життя. Зокрема, здатність до синтезу спор, цист (плодових тіл), чохлів, простек, стеблин, капсул, джгутиків та інших морфологічних структур значно збільшує адаптивний потенціал мікроорганізмів, що заселяють специфічні біогеоценозні системи.

Бактерії, що здатні утворювати спори, можуть витримувати тривалі періоди стресу і зберігати життєздатність протягом багатьох років у місцепроживаннях, бідних поживними субстратами. Спори також резистентні до бактерицидної дії хімічних і фізичних факторів, що вбивають вегетативні клітини. Утворення спор, з одного боку, є ефективним способом пристосування бактерій до несприятливих умов середовища і дозволяє їм переживати тривалі періоди стресу. З іншого боку, спори забезпечують поширення бактерій у навколишньому середовищі, що дозволяє їм колонізувати різноманітні екосистеми. Спори можуть переноситися на величезні відстані потоками повітря і дощовою водою, а також живими організмами. У вигляді спор мікроорганізми можуть залишатися неактивними протягом багатьох років, поки довкілля не стане сприятливим для росту клітин. Це є однією з причин широкого розповсюдження спороутворюючих бактерій у біосфері.

На малюнку 31.22 показана споруляція прокаріотів, виділених із кримського бентоніту.

Капсули, що оточують слизовим шаром мікробні клітини, є потужним захисним фактором, що охороняє клітини від висихання, несприятливих фізичних і хімічних чинників, атаки бактеріофагів, а також можуть служити джерелом живлення при голодовому стресі, сприяти адгезії клітин. Капсули зазвичай складаються з полісахаридів і води, але можуть також включати поліпептиди, суміш полісахаридів і пептидів або целюлозу. Капсульний матеріал пов'язаний з компонентами клітинної стінки іонними зв'язками і в деяких випадках – ковалентними зв'язками. Чохол схожий з капсулою і в ряді випадків являє собою довгу порожню трубку, що містить групу, наприклад ланцюжок бактеріальних клітин. Чохли на відміну від капсул мають тонку

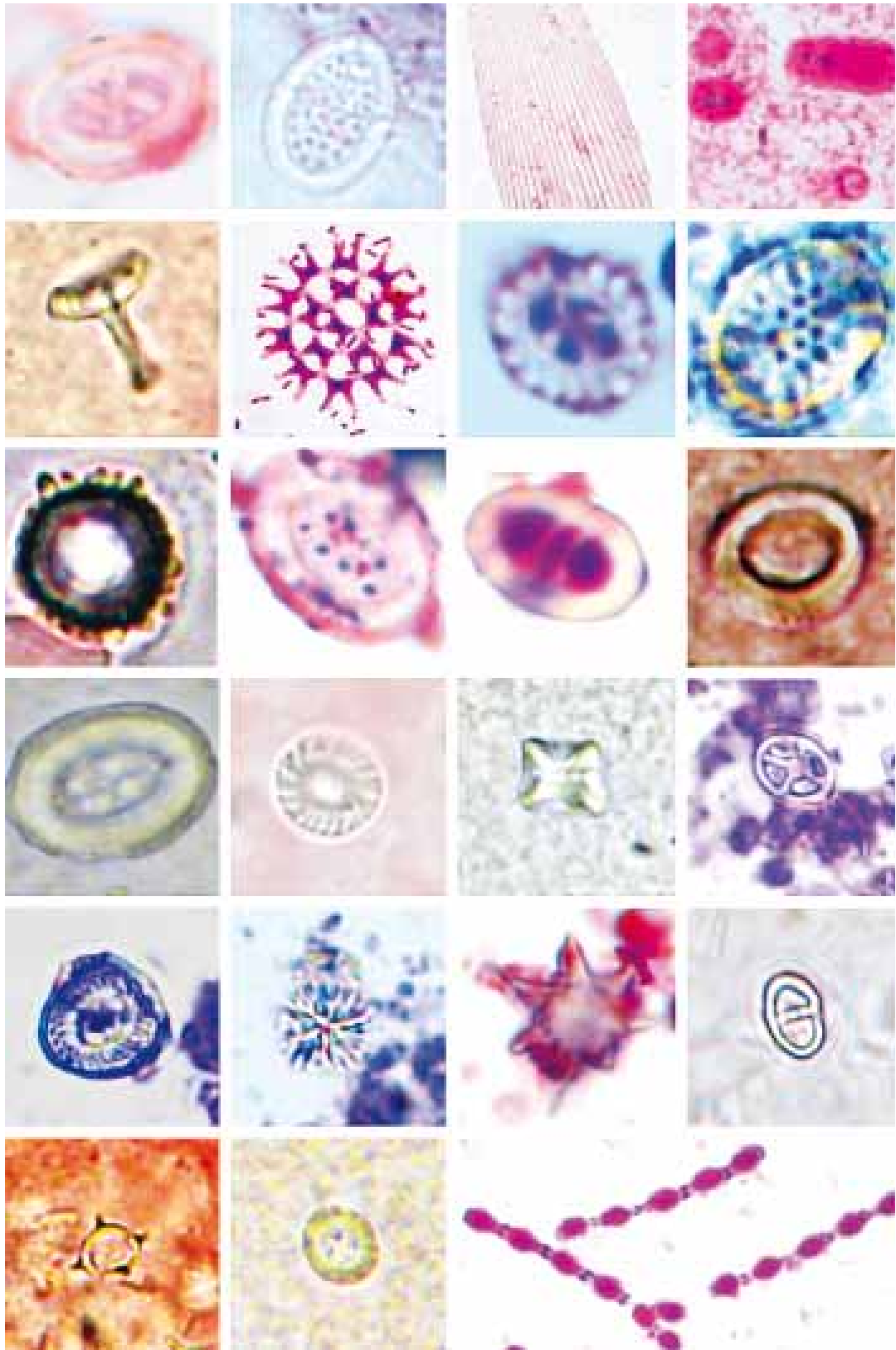


Рис. 31.21. Релікти, знайдені у бентонітовій глині (фото авторів)

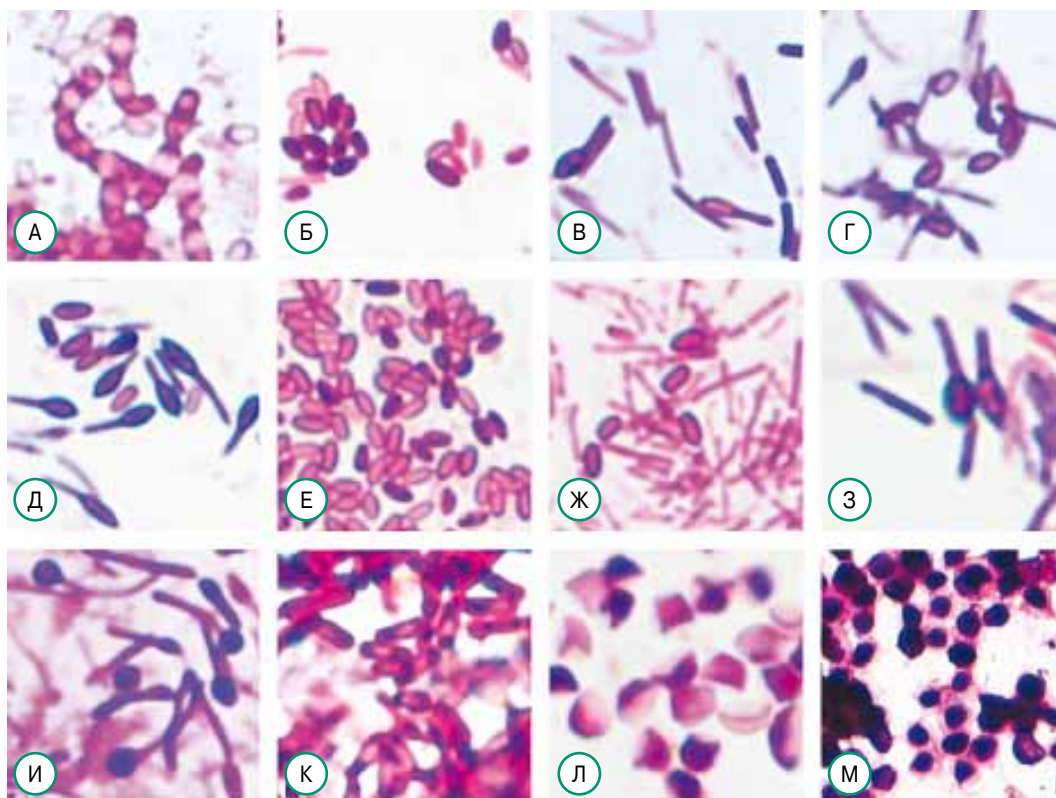


Рис. 31.22. Спорювання бактерій з бентоніту: А–Л – спори різних прокаріотів; Л, М – спори невідомих еукаріотів. Звертаємо увагу на грамнегативність спор (фото авторів).

структуру. Нерідко в них знаходять декілька шарів з різною будовою.

На малюнку 31.23 показано утворення капсул та чохлів прокаріотами, ізольованими з кримського бентоніту.

У клітинах прокаріотів часто присутні включення, що являють собою різні за хімічною природою продукти клітинного метаболізму, звичайно нерозчинні. Часто вони складають значну частку сухої речовини клітини. Клітинні включення представляють собою запасні поживні сполуки і відкладаються у вигляді полімерних гранул усередині клітини (рис. 31.24). Ці запасні речовини використовуються при метаболічному стресі або інших несприятливих умовах життя. Деякі включення, такі як газові вакуолі і магнетосоми, сприяють поліпшенню орієнтації прокаріотичних клітин у навколишньому середовищі.

Багато вчених, посилаючись на універсальний механізм біорепродукції, припускають, що найстародавніше життя походить від спільного пред-

ка “прогенота”. Принципова подібність генетичного коду, організації макромолекул та біохімічного апарату синтезу білка свідчать про єдність походження всіх живих організмів. Це дозволило припустити, що “прогенот” міг дати початок трьом самостійним гілкам еволюційного дерева (археям, бактеріям і еукаріотам). Однак дана точка зору залишається досить спірною і широко дискутується серед учених.

На думку академіка Г. А. Заварзіна, стійке існування біосфери можливе тільки за умови відносної замкненості біогеохімічних циклів, що може бути реалізовано лише в рамках різноманітного угруповання мікроорганізмів. В іншому випадку живі істоти дуже швидко витратять усі ресурси або отруять себе продуктами власної життєдіяльності. Організм, здатний самостійно замкнути кругообіг, на думку вченого, так само неможливий, як вічний двигун. Про первісне різноманіття життя на Землі стверджував і творець учення про біосферу В. І. Вернадський.

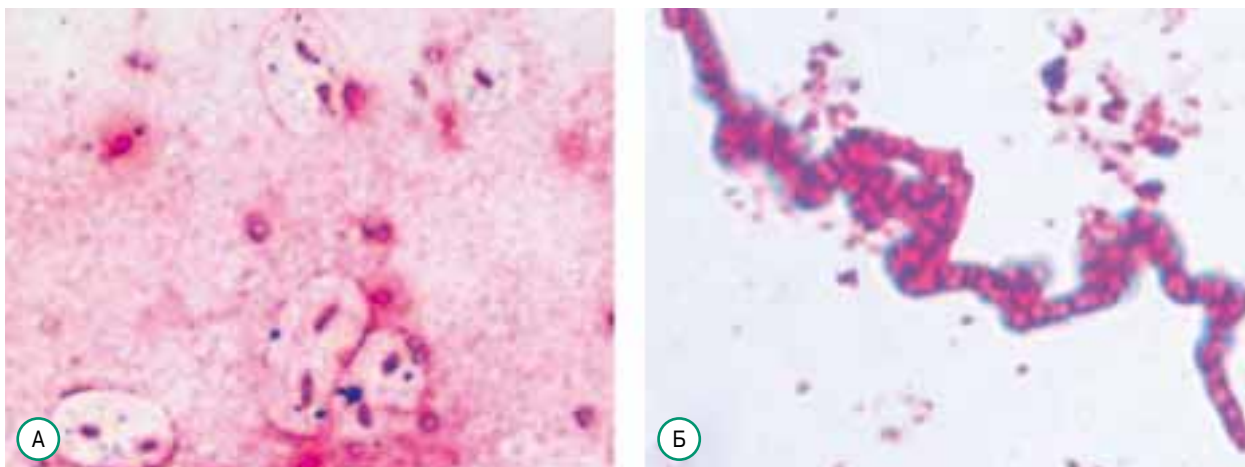


Рис. 31.23. А – клітини, оточені капсулами; Б – ланцюжок клітин, поміщений у чохол (фото авторів)

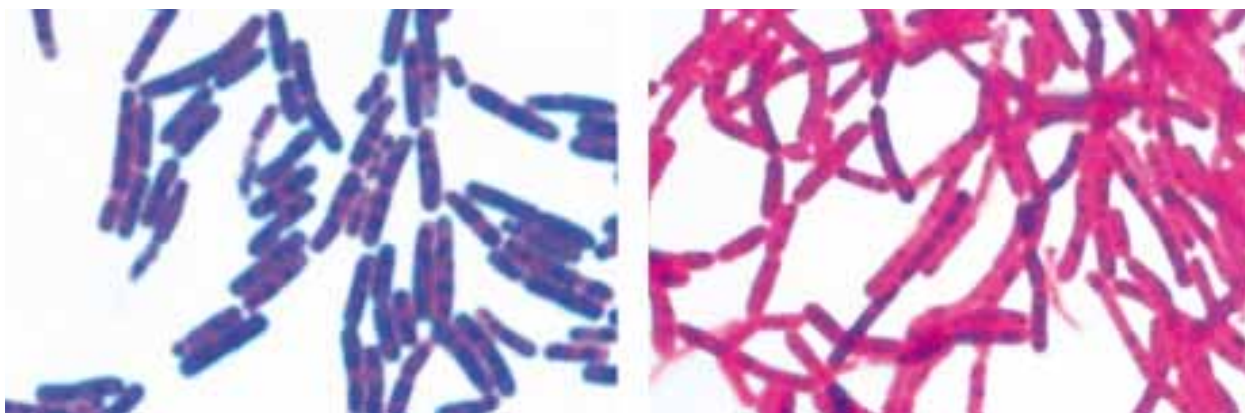


Рис. 31.24. Включення у клітинах бактерій, що ізолювані з бентоніту (фото авторів)

Виходячи з таких уявлень, припускається, що спільним предком усього живого було поліморфне прокаріотичне співтовариство, в якому відбувався активний обмін спадковим матеріалом між організмами, а початковими властивостями земного життя були різноманітність, симбіоз, спеціалізоване розділення функцій, активний інформаційний обмін. Підтвердженнями даного припущення, зокрема, є результати досліджень геологічних відкладень, які встановили, що мікроорганізми далекого минулого характеризувалися поліморфізмом. У досліджених відкладеннях виявлені практично всі існуючих нині форм бактерій.

Багато прихильників у даний час має теорія симбіогенезу, згідно з якою перші еукаріоти походять від прокаріотів шляхом симбіотичного ускладнення структури клітини. При цьому припускається,

що різні частини еукаріотичної клітини мають походження з бактерій-симбіонтів. Зокрема, мітохондрії – це давні прокаріотичні бактерії. Синьозелені водорості (ціанобактерії), у свою чергу, могли перетворитися у пластиди (хлоропласти і хромопласти) у рослин і стали виконувати функції фотосинтезу і деякі інші функції (рис. 31.25).

При дослідженні мікробної екології кримських бентонітових глин нами виявлено мікробні спільноти, в яких у великій кількості були присутні амебоподібні організми, що поглинають прокаріотичну флору (рис. 31.26). Можливо, ці еукаріоти є нащадками перших варіантів ускладнених прокаріотів, що сформувалися внаслідок симбіогенезу.

Прокаріоти – це типові аборигени нашої планети, що активно засвоюють найбільш невіддатливі природні субстрати і відіграли велику роль

ТЕОРІЯ СИМБІОГЕНЕЗУ

К. С. Мережковский
"Симбиогенез и
происхождение видов" (1926)

Ivan Emanuel Wallin
"Symbiontices and the
Origin of Species" (1927)



Lynn Margulis

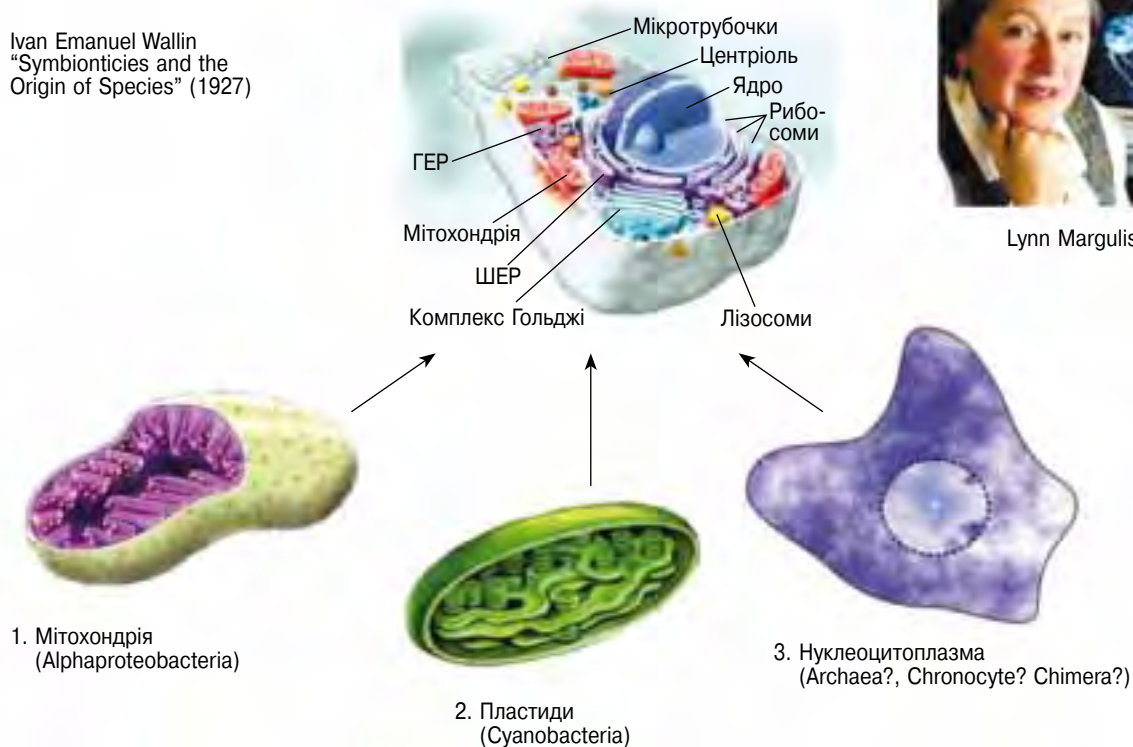


Рис. 31.25. Симбіогенез (джерело: <http://macroevolution.narod.ru>)

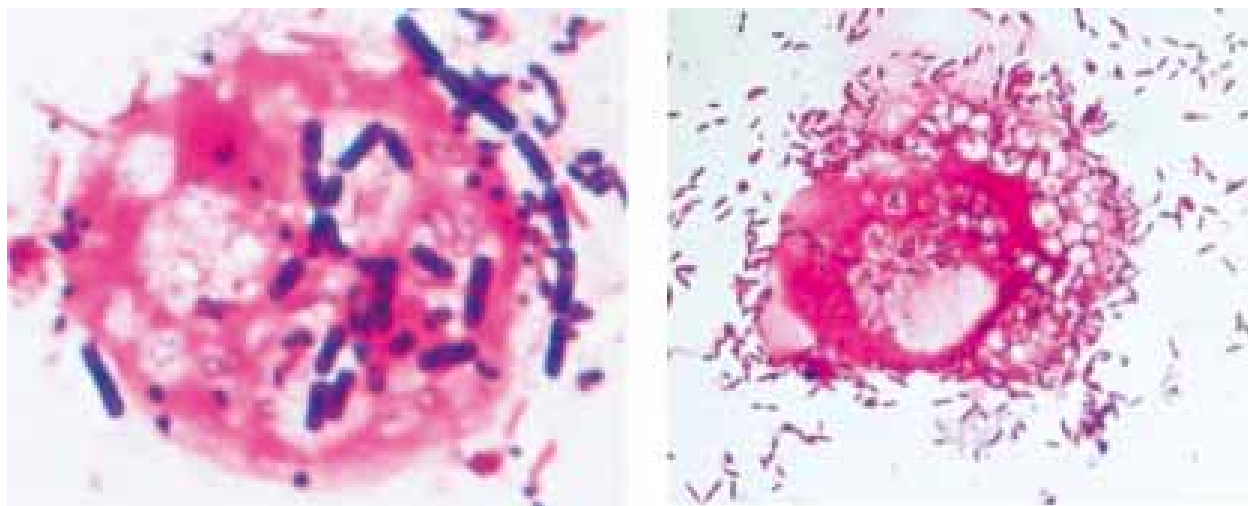


Рис. 31.26. Амебоподібні організми мікробного консорціуму бентонітової глини, які харчуються прокаріотами, що знаходяться в консорціумі (фото авторів)

у появі, еволюції та підтриманні життєдіяльності еукаріотичних організмів. Протягом тривалого періоду еволюції прокаріоти не тільки не втрачали свої екологічні ніші, але й постійно їх розширювали. У нинішню епоху, коли Земля рясно заселена різноманітними еукаріотичними організмами, прокаріоти, як і раніше, займають домінуюче місце у біосфері і відіграють головну роль у забезпеченні біогеохімічних циклів кругообігу речовин та енергії. Більш досконалі еукаріотичні організми не можуть існувати без прокаріотів. Адже еукаріоти з'явилися на Землі, яка вже була заселена прокаріотичними організмами, і вони ввійшли у вже сформовану прокаріотами біосистему, вступивши з ними у взаємовигідні стосунки. Кожен новий, складніший інтегративний рівень життя виникав на основі вже сформованої попередньої системи, пристосовувався до неї, і без неї існувати вже не міг.

Широка розповсюдженість мікробів пояснюється їх унікальною здатністю знаходити й утилізувати найрізноманітніші й нікчемні джерела енергії, вуглецю та азоту для підтримки своєї життєдіяльності. Колосальна генетична різноманітність зумовлює дивовижну адаптацію мікробів до екстремальних умов проживання. Виключно інтенсивна життєдіяльність величезного числа різноманітних мікробів є найважливішим чинником забезпечення динамічної рівноваги земної біосфери.

Мікроорганізми підтримують практично всі біосферні процеси і забезпечують до 80 % кругообігу речовин на Землі. Тварини разом з людиною забезпечують всього лише 3 % кругообігу вуглецю на Землі.

У наш час концепція мікробної домінанти, що свідчить про значне переважання біомаси мікроорганізмів над сумою біомас рослин і тварин, переконливо доведена і загально визнана. Згідно зі спеціальними підрахунками, кількість клітин прокаріотів на Землі дорівнює $4-6 \times 10^{30}$, а загальна маса вуглецю, що знаходиться в клітинах прокаріотів, сягає 550 млрд тонн. Це приблизно стільки ж, скільки у всіх рослинах і тваринах разом узятих.

Всі "вищі" живі істоти – рослини, тварини і люди – постійно взаємодіють з мікробами, які є невід'ємною, життєво необхідною частиною їх тіла. Крім того, вищі організми часто слугують не тільки живими "резервуарами" різноманітних мікроорганізмів, але й їх розповсюджувачами. Взаємодіє співіснування мікро- і макроорганізмів реалізується на рівні симбіозу мікроорганізмів практично з будь-якими вищими організмами, що стоять на різних рівнях організації. Нерозривний

зв'язок життєдіяльності вищих організмів з мікрофлорою визначається на генетичному рівні. Наприклад, встановлено, що в геномі людини присутні не менш як 1500 генів мікробного походження.

Теоретично життя на Землі могло б зникнути через дефіцит конструктивного матеріалу, якби не було мікроорганізмів, що здатні розщеплювати всі органічні речовини, у тому числі синтезовані тваринами і рослинами. Більш того, мікроби можуть самостійно здійснювати синтез і розкладання власної біомаси до вихідних елементів. У природі немає органічних сполук, які б не руйнувалися мікроорганізмами.

Сучасна концепція біосфери припускає, що всі нині існуючі екосистеми Землі об'єднані в глобальну екосистему, а неодмінною умовою її існування та розвитку служить постійний кругообіг основних хімічних елементів. У цьому полягає головна функція біосфери. Глобальний біотичний кругообіг здійснюється за участю всіх організмів, що населяють планету. Він полягає в циркуляції хімічних елементів між ґрунтом, атмосферою, гідросферою і живими організмами. Завдяки біотичному кругообігу речовин можливе тривале існування та розвиток життя при обмеженому запасі доступних хімічних елементів. Використовуючи неорганічні речовини, фототрофні організми за рахунок енергії Сонця створюють органічні сполуки, які руйнуються гетеротрофами, а продукти цього руйнування знову використовуються фототрофами для нових органічних синтезів.

У біосферному круговороті дуже важливу, унікальну роль відіграють мікроорганізми, особливо прокаріоти. Висока швидкість розмноження, екологічна пластичність і здатність прокаріотів проникати у важкодоступні і мало придатні для інших організмів місця проживання визначили їх роль у сучасній біосфері. Практично немає жодного природного процесу, в якому не брали б участі прокаріоти.

У біосфері мікроорганізми існують у вигляді сталих спільнот і залежать один від одного у плані отримання енергії, поживних сполук і різних екологічних факторів. Мікробні консорції здатні існувати тривалий час тільки за умови раціонального комбінування симбіонтів за трофічними й енергетичними особливостями. Крім того, співтовариство може використовувати у своїх цілях енергію, що надходить іззовні, зокрема сонячну або хімічну, наприклад, як у гідротермальних спільнотах. Незважаючи на високу стійкість, спільнота розвивається і має сукцесію форм.

Основу взаємовідносин у співтоваристві представляють трофічні зв'язки, що забезпечують повне використання енергії органічних речовин, завдяки спеціалізації членів співтовариства за використовуваними субстратами. У кожному мікробному співтоваристві формується трофічна мережа, представлена врівноваженими гілками продуцентів і деструкторів. Окремі види мікроорганізмів не можуть тривалий час існувати поза спільнотою, оскільки не утворюють стійку систему.

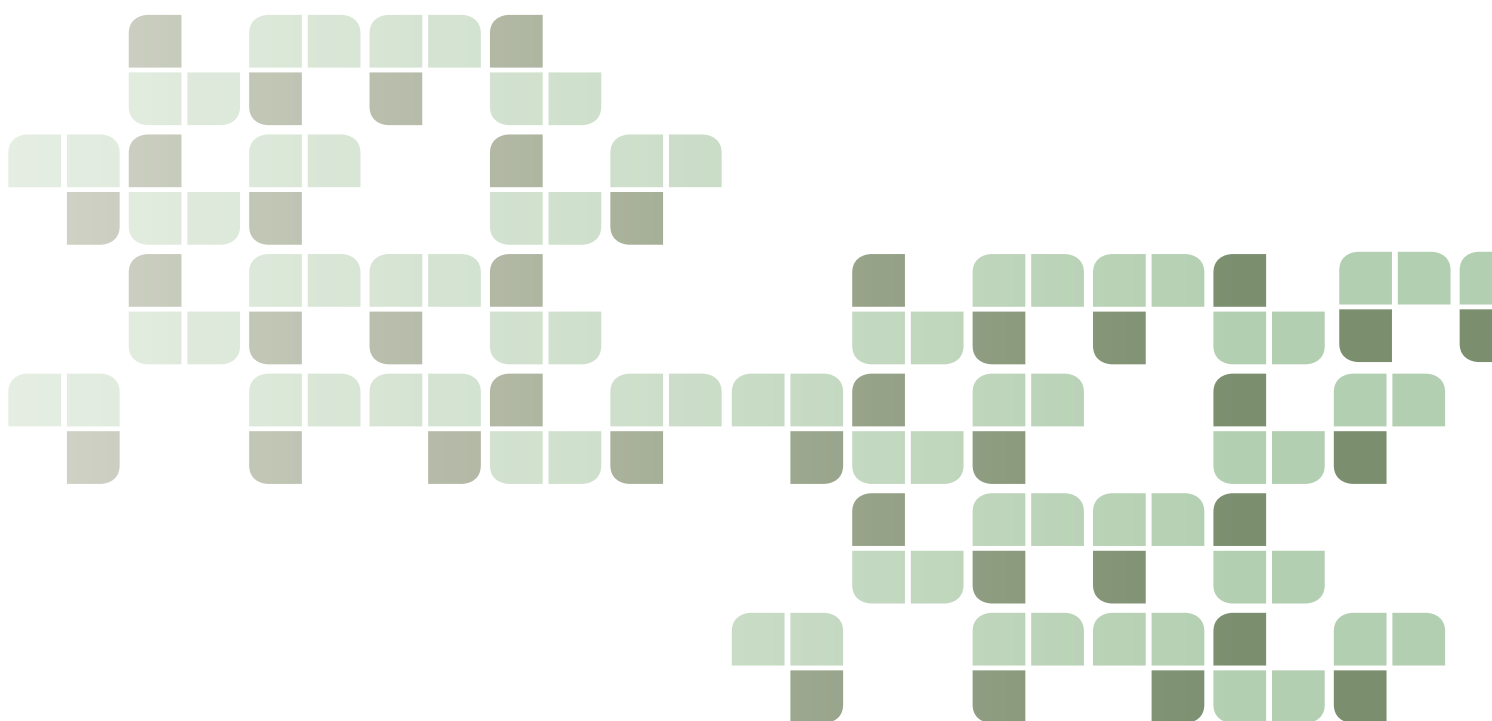
Так само як співтовариства будь-яких організмів, мікробні біоценози, що колонізують усі природні системи, являють собою не випадкові скупчення, а організовані об'єднання популяцій, що володіють колективними функціями і взаємодією. Такі об'єднання характеризуються високою стабільністю, і різноманітні впливи на довкілля не руйнують типових для даного субстрату ценозів. Важливою властивістю мікробних асоціацій є їх здатність до авторегуляції складу і діяльності.

Таким чином, основу біосфери становлять мікроорганізми, давні предки яких першими заселили планету і відіграли виняткову роль у перетворенні літо-, гідро-, атмосфери в історії Землі та формуванні сучасної “живої” планети. Зона то-

лерантності мікробного світу справді грандіозна і забезпечує мікроорганізмам практично безмежний розвиток на планеті. Мікробне співтовариство біосфери – це своєрідні мікроскопічні “космополіти”, які поширені всюди. Вони населяють ґрунт, повітря, воду, рослини, організм людини і тварин і беруть активну участь у підтримці єдності біосфери.

Здійснювані мікроорганізмами перетворення оцінюються глобальними масштабами і ґрунтуються на широкому розмаїтті їх екологічних та фізіологічних властивостей. Мікробіота сучасної біосфери продовжує активно брати участь в утворенні корисних копалин, у регуляції геобіохімічних процесів і підтримці гомеостазу біосфери в цілому. Мікроорганізми в силу своєї численності і функцій, по суті, є середовищем, в якому розвиваються інші форми живої матерії, і рушійною силою еволюції біосфери. Представляючи собою “первинний генофонд” Землі, мікроорганізми будуть існувати рівно стільки, скільки буде тривати життя на нашій планеті.

Наш підручник, що в основному зосереджений на патогенних для людини мікробах, відображає лише мізерну частку колосальної планетарної ролі, яку відіграють мікроби Землі.





ДОДАТКИ



ДОДАТОК 1

ОСНОВНІ ПАТОГЕННІ БАКТЕРІЇ,
ВІРУСИ, МІКРОСКОПІЧНІ ГРИБИ
ТА НАЙПРОСТІШІ І ЗАХВОРЮВАННЯ,
ЯКІ ВОНИ СПРИЧИНЯЮТЬ

www

Група	Порядок	Родина	Рід	Вид	Захворювання, які вони викликають
ТИП Proteobacteria Клас I <i>Alphaproteobacteria</i>	Rickettsiales	Rickettsiaceae	Rickettsia	Rickettsia prowazekii	Епідемічний висипний тиф (typhus exanthematicus epidemicus), хвороба Бриля – Цінсера (morbus Brillii – Zinsseri seu typhus exanthematicus sporadicus seu recidivum typhi exanthematici post remissionem annosam)
				R. typhi	Епідемічний щурячий висипний тиф (typhus exanthematicus murinus epidemicus)
				R. conorii	Марсельська лихоманка (Marsiliana febris)
				R. sibirica	Північноазиатський кліщовий рикетсіоз (rickettsiosis acarina sibirica)
				R. akari	Віспоподібний везикулярний рикетсіоз (rickettsiosis vesiculosa)
				R. felis	Каліфорнійський щурячий тиф
				R. rickettsii	Плямиста гарячка Скелястих гір (febris Rocky Mountain)
			Orientia	Orientia tsutsugamushi	Лихоманка цуцугамуші (febris Tsutsugamushi)
		Anaplasmataceae	Anaplasma	Anaplasma phagocytophilum	Гранулоцитарний анаплазмоз (anaplasmosis granulocytica)
			Ehrlichia	Ehrlichia chaffeensis	Моноцитарний ерліхіоз (monopucleosis infectiosa)
			Neorickettsia	Neorickettsia sennetsu (Ehrlichia sennetsu)*	Інфекційний ангінозний мононуклеоз (син. ерліхіоз сеннетсу) (monopucleosis infectiosa)
	Rhizobiales	Bartonellaceae	Bartonella	Bartonella bacilliformis	Бартонельоз (bartonellosis)
				Bartonella henselae	Доброякісний лімфоретикульоз, син. хвороба котячих подряпин (lymphoreticulosis benigna ex inoculatione)
		Brucellaceae	Bartonella (Rochalimaea)*	Bartonella (Rochalimaea) quintana	Траншейна (волинська, п'ятиденна) пропасниця (febris quintana, febris Wolhynica))
			Brucella	Brucella melitensis	Бруцельоз (brucellosis)
				B. abortus	
Клас II <i>Betaproteobacteria</i>	Burkholderiales	Burkholderiaceae	Burkholderia	Burkholderia cepacia	Легеневі інфекції у хворих на кістозний фіброз (bronchopulmonales)
				B. mallei	Cap (malleus)
				B. pseudomallei	Меліодоз (melioidosis)
		Alcaligenaceae	Alcaligenes	Alcaligenes faecalis	Септицемія (septicaemia), менінгіт (meningitis), інтраабдомінальні інфекції (infectiones intraabdominales)
			Bordetella	Bordetella pertusis	Коклюш (pertussis)

Група	Порядок	Родина	Рід	Вид	Захворювання, які вони викликають
Клас III. <i>Gammaproteobacteria</i>	Neisseriales	Neisseriaceae	Neisseria	<i>B. paratuberculosis</i>	Паракоклюш (paratuberculosis)
				<i>B. bronchiseptica</i>	Запальні процеси верхніх дихальних шляхів (processus inflammatorii tractuum respiratoriorum superiorum)
				<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Гонорея (gonorrhoea), бленорея (blenorrhoea), уретрит (urethritis), ендокардит (endocarditis), менінгіт (meningitis), артрит (arthritis), стоматит (stomatitis), септицемія (septicaemia)
				<i>N. meningitidis</i>	Ринофарингіт (rhinopharyngitis), епідемічний цереброспинальний менінгіт (meningitis cerebrospinalis epidemica), менінгококемія (meningococsaemia)
				<i>E. corrodens</i>	Абсцеси різної локалізації (голова, шия, черевна порожнина) (abscessus); інфекції після хірургічних втручань (infectio post interventiones chirurgicas)
	Thiotrichales	Francisellaceae	Kingella	<i>K. kingae</i> <i>K. denitrificans</i> <i>K. indologenes</i>	Менінгіт (meningitis), артрит (arthritis), остеомієліт (osteomyelitis), септичний ендокардит (endocarditis septica)
				<i>Francisella tularensis</i>	Туляремія (tularemia). Клінічні форми (formae clinicae): бубонна (bubonica), ангінозно-бубонна (anginosobubonica), очно-бубонна (oculobubonica), легенева (pulmonalis), кишкова (abdominalis), генералізована (generalisata)
				<i>L. pneumophila</i>	Хвороба легіонерів (син. лихоманка Понтіак, лихоманка Форт-Брагг, пітсбурзька пневмонія) (legionellosis)
	Pseudomonadales	Coxiellaceae	Coxiella	<i>Coxiella burnetii</i>	Лихоманка Ку (Q-febris)
				<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Отит (otitis), пієліт (pyelitis), цистит (cystitis), паротит (parotitis), менінгоенцефаліт (meningoencephalitis), септицемія (septicaemia), перитоніт (peritonitis), внутрішньолікарняні інфекції (infectiones nosocomiales)
				<i>Moraxella lacunata</i> <i>M. atlantae</i> <i>M. bovis</i> <i>M. nonliquefaciens</i> <i>M. osloensis</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>M. caviae</i> <i>M. cuniculi</i>	Ендокардит (endocarditis), менінгіт (meningitis), уретрит (urethritis), бронхіт (bronchitis), пневмонія (pneumonia), фарингіт (pharyngitis), отит (otitis), синусит (sinusitis), ангіна (angina), гайморит (sinusitis maxillaris), кон'юнктивіт (conjunctivitis), бронхолегеневі захворювання (aegritudines bronchopulmonales)

Група	Порядок	Родина	Рід	Вид	Захворювання, які вони викликають
			Acinetobacter	Acinetobacter calcoaceticus	Ангіна (angina), гайморит (sinusitis maxillaris), отит (otitis), кон'юнктивіт (conjunctivitis), бронхолегеневі захворювання (aegritudines bronchopulmonales), госпітальні інфекції (infectiones nosocomiales); сепсис (sepsis), ендокардит (endocarditis), перитоніт (peritonitis), поранення та опікові рани (vulnerales, vulnus post combustionis)
	Vibrionales	Vibrionaceae	Vibrio	Vibrio cholerae	Холера (cholera)
				V. metschnikovii, V. parahaemolyticus	Гастроентерит (gastroenteritis) Харчові токсикоінфекції (toxicoinfectiones alimentariae)
	Aeromonadales	Aeromonadaceae	Aeromonas	Aeromonas hydrophila, A. punctata, A. salmonicida	Ентероколіти (enterocolitides)
	Enterobacteriales	Enterobacteriaceae	Escherichia	Escherichia coli	Колі-ентерит (escherichiosis), перитоніт (peritonitis), менингіт (meningitis), цистит (cystitis), пієліт (pyelitis), пієлонефрит (pyelonephritis), ангіохоліт (angiocholitis), салпінгоофорит salpingoorphoritis), апендицит (appendicitis), отит (otitis), післяродовий сепсис (sepsis puerperalis), ентерит (enteritis), харчові токсикоінфекції (toxicoinfectiones alimentariae)
			Citrobacter	Citrobacter freundii, C. amalonaticus, C. diversus	Гастроентерити (gastroenteritides), уретрити (urethritides), холецистити (cholecystitides), отити (otitides), внутрішньолікарняні інфекції (infectiones nosocomiales)
			Edwardsiella	Edwardsiella tarda, E. hoshinae	Захворювання шлунково-кишкового тракту і сечостатевої системи (aegritudo tractus gastrointestinalis atque systematis urogenitalis)
			Enterobacter	Enterobacter aerogenes, E. gergoviae, E. cloacae	Уретрит (urethritis), цистит (cystitis), гнійно-запальні процеси (processus purulenti et inflammatorii)
			Hafnia	Hafnia alvei	Гастроентерити (gastroenteritides), захворювання сечо-статевої системи (morbi systematis urogenitalis)
			Klebsiella	Klebsiella ozaenae, K. rhinoscleromatis, K. pneumoniae	Озена (ozena) Риносклерома (rhinoscleroma) Бронхопневмонія (bronchopneumonia), менингіт (meningitis), апендицит (appendicitis), септицемія (septicaemia), піємія (pyaemia), цистит (cystitis)

Група	Порядок	Родина	Рід	Вид	Захворювання, які вони викликають
				<i>Klebsiella granulomatis</i> (<i>Calymmatobacterium granulomatis</i>)*	Донованоз (син. гранулема венерична, або п'ята венерична хвороба) (<i>granuloma venereum</i>)
			<i>Morganella</i>	<i>Morganella morganii</i>	Харчові токсикоінфекції (<i>toxicoinfectiones alimentariae</i>), диспепсії (<i>dyspepsiae</i>), отит (<i>otitis</i>), цистит (<i>cystitis</i>), кон'юнктивіт (<i>conjunctivitis</i>), менінгіт новонароджених (<i>meningitis neonatorum</i>), ранові інфекції (<i>infectiones vulnerales</i>)
			<i>Pantoea</i>	<i>Pantoea agglomerans</i> <i>P. dispersa</i> <i>P. ananatis</i>	Госпітальні інфекції (<i>infectiones nosocomiales</i>), ранові інфекції (<i>infectiones vulnerales</i>), бактеріємія (<i>bacteraemia</i>), інфекції сечостатевої системи (<i>morbi systematis urogenitalis</i>)
			<i>Plesiomonas</i>	<i>Plesiomonas shigelloides</i>	Гастроентерит (<i>gastroenteritis</i>), менінгіт (<i>meningitis</i>), артрит (<i>arthritis</i>), септицемія (<i>septicaemia</i>), остеомиеліт (<i>osteomyelitis</i>), холецистит (<i>cholecystitis</i>), абсцес підшлункової залози (<i>abscessus pancreatis</i>)
			<i>Proteus</i>	<i>Proteus vulgaris</i> , <i>P. mirabilis</i>	Харчові токсикоінфекції (<i>toxicoinfectiones alimentariae</i>), диспепсії (<i>dyspepsiae</i>), отит (<i>otitis</i>), цистит (<i>cystitis</i>), кон'юнктивіт (<i>conjunctivitis</i>), менінгіт новонароджених (<i>meningitis neonatorum</i>), ранові інфекції (<i>infectiones vulnerales</i>)
			<i>Providencia</i>	<i>Providencia rettgeri</i>	Харчові токсикоінфекції (<i>toxicoinfectiones alimentariae</i>), диспепсії (<i>dyspepsiae</i>), отит (<i>otitis</i>), цистит (<i>cystitis</i>), кон'юнктивіт (<i>conjunctivitis</i>)
			<i>Salmonella</i>	<i>Salmonella enterica</i> підтип typhi (або <i>S. typhi</i>) <i>S. enterica</i> підтип paratyphi A (або <i>S. paratyphi A</i>) <i>S. enterica</i> підтип schottmülleri (або <i>S. schottmülleri</i>) <i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> (або <i>Salmonella typhimurium</i>) <i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> (або <i>S. choleraesuis</i>) <i>Serratia marcescens</i> , <i>S. rubidaea</i>	Черевний тиф (<i>typhus abdominalis</i>) Паратиф А (<i>paratyphus A</i>) Паратиф В (<i>paratyphus B</i>) Сальмонельози (<i>salmonellosis</i>), септицемії (<i>septicaemiae</i>) Внутрішньолікарняні інфекції (<i>infectiones nosocomiales</i>), захворювання верхніх дихальних шляхів і сечо-статевої системи (<i>morbi tractuum respiratoriorum superiorum atque systematis urogenitalis</i>)

Група	Порядок	Родина	Рід	Вид	Захворювання, які вони викликають
Class V Epsilonproteobacteria	Pasteurellales	Pasteurellaceae	Shigella	Shigella dysenteriae, S. flexneri, S. boydii, S. sonnei	Шигельоз (shigellosis)
			Yersinia	Yersinia pestis	Чума (pestis). Форми: бубонна (bubonica), шкірна (cutanea), шкірно-бубонна (cutaneobubonica), первинно-легенева (pulmonalis primaria), вторинно-легенева (pulmonalis secundaria), кишкова (intestinalis), первинно-септична (primarioseptica), вторинно-септична (secundarioseptica)
			Pasteurella	Y. pseudotuberculosis Y. enterocolitica	Псевдотуберкульоз (pseudotuberculosis) Іерсиніоз (yersiniosis), поліартрит (polyarthritits), нодозна еритема (erythema nodosum)
				Pasteurella pneumotropica P. ureae	Інфекції, пов'язані з укусами тварин (infectiones propter morsus animalium) Хронічні респіраторні захворювання (morbi respiratorii chronici) та гнійні інфекції (processus purulenti)
				Pasteurella multocida	Пастерельоз (pasteurellosis)
	Campylobacteriales	Campylobacteraceae	Haemophilus	Haemophilus influenzae	Запальні процеси верхніх дихальних шляхів (processus inflammatorii tractum respiratorium superiorum), менінгіт (meningitis), бронхіт (bronchitis), пневмонія (pneumonia), кон'юнктивіт (conjunctivitis), отит (otitis)
			Campylobacter	H. ducreyi	М'який шанкр (ulcus molle)
				Campylobacter jejuni C. coli C. fetus	Менінгіт (meningitis), ураження печінки, легень, сечовивідних шляхів (laesiones hepatis, pulmonum, tractum urogenitalium, enterocolitis (enterocolitis))
				Helicobacter pylori	Гастроентерит (gastroenteritis), виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки (morbus ulcerosus gastris et duodeni)
			Helicobacter		
Тип Firmicutes Клас I. Clostridia	Clostridiales	Clostridiaceae	Clostridium	Clostridium perfringens C. novyi C. histolyticum C. septicum C. sporogenes C. chaoi C. bifermentans C. sordelli C. fallax C. difficile, C. perfringens типів A, C	Газова анаеробна інфекція (infectio anaerobica)
					Некrotичний ентероколіт (enterocolitis necrotica)
					Псевдомембранозний ентероколіт (enterocolitis pseudomembranosa), харчові токсикоінфекції (toxicoinfectiones alimentariae), плеврит (pleuritis), холецистит (cholecystitis), апендицит (appendicitis), сепсис (sepsis)

Група	Порядок	Родина	Рід	Вид	Захворювання, які вони викликають
Клас II. Mollicutes				<i>C. botulinum</i>	Ботулізм (<i>botulismus</i>)
				<i>C. tetani</i>	Правець (<i>tetanus</i>)
		Peptostreptococcaceae	Peptostreptococcus	Peptostreptococcus anaerobius P. lanceolatus	Післяродові септичні захворювання [пуперпальний сепсис] (<i>morbi septicæ postnatales [sepsis puerperalis]</i>), гнійні та гангренозні ураження шкіри та органів (<i>laesiones cutis organorumque purulentæ et gangrenosæ</i>)
		Eubacteriaceae	Eubacterium	Eubacterium rectale E. nitrogenes E. milniforme	Гнійно-септичні процеси (<i>processus purulentoseptici</i>), апендицит (<i>appendicitis</i>), сальмоніт (<i>salpingitis</i>), перитоніт (<i>peritonitis</i>), хронічний фурункульоз (<i>furunculosis chronica</i>), ендокардит (<i>endocarditis</i>), гастрит (<i>gastritis</i>), тонзиліт (<i>tonsillitis</i>)
		Peptococcaceae	Peptococcus	Peptococcus niger P. asaccharolyticus	Запальні процеси в порожнині рота, кишках, сечостатевої системи (<i>processus inflammatorii in cavitate oris, in intestinis, organis urogenitalibus</i>)
		Acidaminococcaceae	Selenomonas	Selenomonas sputigena	Некlostридіальна анаеробна інфекція (до 90 % ендогенного характеру) (<i>infectio anaerobica nonclostridialis</i>)
			Veillonella	Veillonella parvula, V. alcalescens	Абсцеси м'яких тканин (<i>abscessus textuum mollium</i>), ранові інфекції (<i>infectiones vulnerales</i>), сепсис (<i>sepsis</i>)
		Mycoplasmataceae	Mycoplasma	Mycoplasma pneumoniae M. hominis	Запальні процеси дихальних шляхів (<i>processus inflammatorii tractuum respiratoriorum</i>)
					Простатити (<i>prostatitides</i>), уретрити (<i>urethritides</i>), сальмоніти (<i>salpingitides</i>), пієлонефрити (<i>pyelonephritides</i>)
				M. fermentans M. arthritis M. genitalium	Вульвовагініти (<i>vulvovaginitides</i>), ревматоїдний артрит (<i>arthritis rheumatoidea</i>)
					Негонококовий уретрит (<i>urethritis nongonococcica</i>), запальні процеси органів таза (<i>processus inflammatorii organorum pelvis</i>)
			Ureaplasma	Ureaplasma urealyticum	Гострі та хронічні запальні процеси уrogenітальної сфери (<i>processus sphaerae urogenitalis inflammatorii acuti et chronici</i>)
Class III. Bacilli	Incertae sedis	Erysipelotrichaceae	Erysipelothrix	Erysipelothrix rhusopathiae	Бешиха свиней (<i>erysipeloidum</i>)
	Bacillales	Bacillaceae	Bacillus	Bacillus anthracis	Сибірка (<i>anthrax</i>) шкірна (<i>cutanea</i>), кишкова (<i>intestinalis</i>), легенева (<i>pulmonalis</i>), септична (<i>septica</i>)
				B. cereus B. subtilis B. megaterium B. mesentericus B. licheniformis	Харчові токсикоінфекції (<i>toxicoinfectiones alimentariae</i>), інфекції очей (<i>infectiones oculorum</i>), бактеріємія (<i>bacteraemia</i>)

Група	Порядок	Родина	Рід	Вид	Захворювання, які вони викликають
Lactobacillales		Listeriaceae	Listeria	Listeria monocytogenes	Лістеріоз (listeriosis)
		Planococcaceae	Kurthia	Kurthia zopfii	Нозокоміальні інфекції (infectiones nosocomiales)
		Staphylococcaceae	Staphylococcus	Staphylococcus aureus, S. epidermidis S. saprophyticus S. haemolyticus S. hominis та ін.	Гідраденіт (hydradenitis), абсцеси (abscessus), панарицій (paronychia), блефарит (blepharitis), фурункульоз furunculosis), періостит (periostitis), мастит (mastitis), остеомиєліт (osteomyelitis), апендицит (appendicitis), дерматит (dermatitis), екзема (eczema), хронічна піодермія (pyoderma chronica), перитоніт (peritonitis), менингіт (meningitis), холецистит (cholecystitis), пневмонія (pneumonia), ентероколіт (enterocolitis), токсикоінфекція (toxicoinfectio), кон'юнктивіт (conjunctivitis), епідемічна пухирчатка новонароджених (pemphigus neonatorum epidermicus), сепсис (sepsis)
		Lactobacillaceae	Pediococcus	Pediococcus damnosus	Бактеріємія (bacteraemia) у хворих з імунodefіцитами
		Aerococcaceae	Aerococcus	Aerococcus viridans	Ендокардит (endocarditis), урогенітальні інфекції (infectiones urogenitales)
		Enterococcaceae	Enterococcus	Enterococcus faecalis E. faecium E. durans	Урогенітальні інфекції (infectiones urogenitales), ендокардит (endocarditis), дисбактеріоз (dysbacteriosis), харчові токсикоінфекції (toxicoinfectiones alimentariae)
		Leuconostocaceae	Leuconostoc	Leuconostoc mesenteroides	Харчові токсикоінфекції (toxicoinfectiones alimentariae), бактеріємія (bacteraemia), ендокардит (endocarditis), пневмонія (pneumonia)
		Streptococcaceae	Streptococcus	Streptococcus pyogenes	Стрептодермія (streptoderma), абсцес (abscessus), флегмона (phlegmone), лімфаденіт (lymphadenitis), цистит (cystitis), пієліт (pyelitis), холецистит (cholecystitis), перитоніт (peritonitis), фарингіт (pharyngitis), пневмонія (pneumonia), бешиха (erysipelas), ангіна (angina), скарлатина (scarlatina), ревматизм (rheumatismus), післяродовий сепсис (sepsis puerperalis)
					Дуоденіт (duodenitis), ендокардит (endocarditis), гнійно-запальні процеси (processus purulenti et inflammatorii), захворювання сечовивідних шляхів (morbi tractuum urogenitalium)
				S. mitis	Гнійні і запальні ураження зубів і ясен (affectiones dentium gingivarumque inflammatoriae et purulentes), підгострий ендокардит (endocarditis subacuta)

Група	Порядок	Родина	Рід	Вид	Захворювання, які вони викликають
Тип Actinobacteria Клас I. Actinobacteria Підклас Actinobacteridae				S. agalactiae	Післяпологові інфекції та сепсис новонароджених (infectiones puerperales et sepsis neonatorum), ерозивний стоматит (stomatitis erosiva), урогенітальні інфекції у жінок (infectiones urogenitales feminarum), сепсис (sepsis), менінгіт (meningitis)
				S. mutans, S. salivarius	Карієс (caries)
				S. pneumoniae	Пневмонія (pneumonia), септицемія (septicaemia), менінгіт (meningitis), артрит (arthritis), ендокардит (endocarditis), отит (otitis), перитоніт (peritonitis), риніт (rhinitis), гайморит (sinusitis maxillaris), повзу́ча виразка рогівки (ulcus corneae serpens), ангіна (angina), гострі респіраторні інфекції (infectiones respiratoriae acutae)
	Actinomycetales підпорядок Actinomycineae	Streptococcaceae	Lactococcus	Lactococcus garvieae	Лактококоз (lactococcosis), бактеріємія (bacteraemia), ендокардит (endocarditis)
		Actinomycetaceae	Actinomyces	Actinomyces israelii A. bovis A. naeslundii	Актиномікоз (actinomycosis)
			Mobiluncus	Mobiluncus curtisii	Запальні процеси сечостатевої системи (infectiones urogenitales)
	Actinomycetales, підпорядок Micrococccineae	Micrococccaceae	Rothia	Rothia dentocariosa	Ендокардит (endocarditis), ендофталміт (endophthalmitis), тонзиліт (tonsillitis), пневмонія (pneumonia), періодонтит (periodontitis)
	Actinomycetales, підпорядок Corynebacterineae	Corynebacteriaceae	Corynebacterium	Corynebacterium diphtheriae	Дифтерія (diphtheria)
		Mycobacteriaceae	Mycobacterium	C. pseudodiphtheriticum C. ulcerans C. xerosis та інші	Вторинні інфекції (infectiones secundariae)
				Mycobacterium tuberculosis, M. bovis, M. africanum	Туберкульоз (tuberculosis)
	Actinomycetales, підпорядок Propionibacterineae	Nocardiaceae	Nocardia	M. avium, M. kansasii M. marinum M. ulcerans M. microti	Мікобактеріози (mycobacterioses)
				M. leprae	Лепра (lepra)
		Propionibacteriaceae	Propionibacterium	Nocardia asteroides N. brasiliensis Propionibacterium acnes P. avidum P. granulosum	Нокардіоз (nocardiosis), опортуністичні інфекції (infectiones opportunisticae) Гнійно-септичні процеси (processus purulentoseptici), вугри (acne vulgaris)

Група	Порядок	Родина	Рід	Вид	Захворювання, які вони викликають
	Bifidobacteriales	Bifidobacteriaceae	Gardnerella	Gardnerella vaginalis	Запальні процеси сечостатевої системи (processus inflammatorii organorum urogenitalium)
Тип Chlamydiae <i>Клас Chlamydiae</i>	Chlamydiales	Chlamydiaceae	Chlamydia	Chlamydia pneumoniae	Бронхопневмонія (bronchopneumonia)
				Chlamydia trachomatis A, B, B, C	Трахома (trachoma)
				Chlamydia trachomatis L-1, L-2, L-3	Паховий лімфогрануломатоз (lymphogranulomatosis inguinalis)
				C. trachomatis типи D-K	Уретрити (urethritides), кон'юнктивіти новонароджених (conjunctivitis neonatorum), хвороба Рейтера (morbus Reiter), бленорея з включеннями (conjunctivitis inclusionis)
Тип Spirochaetes <i>Клас Spirochaetes</i>	Spirochaetales	Spirochaetaceae	Borrelia	C. psittaci	Орнітоз (ornithosis), пневмонія (pneumonia), поліартрит (polyarthritis), гастроентерит (gastroenteritis), менингоенцефаліт (meningoencephalitis)
				Borrelia recurrentis	Епідемічний поворотний тиф (typhus recurrens epidemicus)
				B. duttonii	Кліщовий поворотний тиф (typhus recurrens endemicus)
				B. persica	
				B. hispanica	
			Treponema	B. latyschewii	
				B. caucasica	
				B. burgdorferi	Хвороба Лайма (morbus Lyme)
				B. garinii	
				B. afzelii	
Тип Bacteroidetes <i>Клас Bacteroidetes</i>	Bacteroidales	Bacteroidaceae	Leptospira	Treponema pallidum	Сифіліс (syphilis)
				T. pallidum spp. endemicum (Treponema bejel) *	Беджель, або ендемічний сифіліс (bejel seu syphilis endemicus)
				T. pertenue	Фрамбезія (framboesia)
				T. pallidum spp. carateum	Пінта (pinta)
				L. interrogans	Лептоспіроз (leptospirosis)
		Bacteroidaceae	Bacteroides	Bacteroides fragilis	Гнійні запальні процеси (processus inflammatorii purulenti)
				B. ureolyticus	
				B. gracilis	
				P. gingivalis	Пошкодження дентину (laesio dentini)
				P. endodontalis	
Тип Bacteroidetes <i>Клас Bacteroidetes</i>	Bacteroidales	Bacteroidaceae	Prevotella	P. asaccharolytica	
				Prevotella melaninogenica	Гнійні запальні процеси (processus inflammatorii purulenti), плевропневмонія (pleuropneumonia), остеомієліт (osteomyelitis), гінгівіти (gingivitis), періодонтити (periodontitis),
				P. intermedia	
				P. denticola	

Група	Порядок	Родина	Рід	Вид	Захворювання, які вони викликають
Клас <i>Flavobacteri</i>	Flavobacteriales	Flavobacteriaceae	Carnosutrophaga	Carnosutrophaga ochracea C. gingivalis C. canimorsus	Ювенільний пародонтоз (parodontosis juvenilis) Ювенільний пародонтоз (juvenile parodontosis) Менінгіт (meningitis), перфорація рогівки (perforatio corneae), ендокардит (endocarditis), септичний артрит (arthritis septica)
Тип <i>Fusobacteria</i> Клас <i>Fusobacteria</i>	Fusobacteriales	Fusobacteriaceae	Fusobacterium	Fusobacterium necrophorum	Захворювання верхніх дихальних шляхів (morbi tractum respiratorium superiorem), урогенітального тракту (tractus urogenitalis), некротична ангіна Симановського – Плаута – Венсана (angina ulcero-membranosa)
			Leptotrichia	Leptotrichia buccalis	Зубна гранульома (granuloma apicale dentis), ендокардит (endocarditis)
			Streptobacillus	Streptobacillus moniliformis	Хвороба від укусу щурів (sodoku або: febris e morsu rattu, хейверхілська гарячка (febris Haverhill)

Примітка: * у дужках курсивом подано стару назву збудника

Основні віруси, які викликають захворювання у людини

Родина	Рід	Вид	Захворювання, які вони викликають
Rovviridae	Orthorovirus	Вірус натуральної віспи	Натуральна віспа (variola vera)
		Вірус коров'ячої віспи	Коров'яча віспа (variola vaccina)
		Вірус вісповакцини	
		Вірус мавп'ячої віспи	Вісподібне захворювання (morbus varioliformis)
Herpesviridae підродина Alphaherpesvirinae	Molluscipoxvirus	Вірус контагіозного молоска	Контагіозні вузлики шкіри, частіше в області геніталій (noduli cutis contagiosi, saepius in regione genitalium)
	Varicellavirus	Вірус Орф	Контагіозна ектима, син. інфекційний пустульозний дерматит (ecthyma contagiosum, dermatitis contagiosa pustulosa)
	Simplexvirus	Вірус простого герпесу I, II	HSV-1 – герпес лабіаліс (herpes labialis), гінгівостоматит (gingivostomatitis), герпетична екзема (eczema herpeticum), кератокон'юнктивіт (keratoconjunctivitis), менингоенцефаліт (meningoencephalitis); HSV-2 – генітальний герпес (herpes genitalis), герпес новонароджених (herpes neonatorum)
	Varicellovirus	Вірус герпесу 3-го типу (вірус вітряної віспи – оперізуючого герпесу)	Вітряна віспа (varicella), оперізуючий лишай (herpes zoster)
	Cytomegalovirus	Цитомегаловірус (вірус герпесу 5-го типу)	Цитомегалія (cytomegalia)
Betaherpesvirinae Gammaherpesvirinae	Lymphocryptovirus	Вірус Епштейна – Барр (вірус герпесу 4-го типу)	Інфекційний мононуклеоз (mononucleosis infectiosa), лімфома Беркітта (lymphoma africanum), назофарингеальна карцинома (sarcoma nasopharyngeum)
	Roseolovirus	Вірус герпесу 6-го, 7-го типів	Лімфопроліферативна та імуносупресивна патологія (pathologia immunodepressiva et lymphoproliferativa)
	Rhadinovirus	Вірус герпесу 8-го типу	Саркома Капоші (sarcoma Kaposi)
Adenoviridae	Mastadenovirus	Аденовірус людини	Гострі респіраторні захворювання (morbi respiratorii acuti), захворювання бронхолегеневої системи (morbi systematis bronchopulmonalis), кон'юнктивіт (conjunctivitis), кератит (keratitis), гострий геморагічний цистит (cystitis haemorrhagica acuta), гастроентерит (gastroenteritis)
Hepadnaviridae Polyomaviridae	Orthohepadnavirus	Вірус гепатиту В	Вірусний гепатит В (hepatitis B viralis)
	Polyomavirus	Поліомавірус	Поліома (polyoma), латентна інфекція (infectio latens)
		ВК-поліомавірус	Нефрит (nephritis), панкреатит (pancreatitis), цистит (cystitis), гострі респіраторні захворювання (morbi respiratorii acuti)
		JC-поліомавірус	Прогресуюча мультифокусна лейкоенцефалопатія (leukoencephalopathia)
Papillomaviridae	Alphapapillomavirus	Папіломавірус	Папілома (papilloma), папіломатоз (papillomatosis)
	Betapapillomavirus	Папіломавірус	
	Gamma papillomavirus	Папіломавірус	

Родина	Рід	Вид	Захворювання, які вони викликають
Parvoviridae	Parvovirus	Парвовірус В19, Парвовірус RA-1	Захворювання респіраторних шляхів (morbi tractuum respiratoriorum), інфекційна еритема (erythema infectiosum), артропатія (arthrorathia), хронічна гемолітична анемія (anaemia haemolytica chronica)
Anelloviridae	Erythrovirus	Парвовірус людини В 19	Інфекційна еритема (erythema infectiosum)
	Anellovirus	Вірус гепатиту TT	Вірусний гепатит TT (hepatitis TT viralis)
	Circovirus	Вірус гепатиту SEN	Вірусний гепатит SEN (hepatitis SEN viralis)
	Reovirus (Orthoreovirus)	Реовірус	Катаральне запалення верхніх дихальних шляхів, тонкого кишечника (inflammatio catarrhalis tractuum respiratoriorum superiorum, enteritis catarrhalis)
Togaviridae	Rotavirus	Ротавірус	Гастроентерит (gastroenteritis)
	Orbivirus	Орбівірус	Колорадська гарячка (febris ixodialis Colorado), Кемеровська пропасниця (febris kemeroviensis)
	Alphavirus	Сіндбіс вірус Вірус карельської гарячки Вірус лісу Семлікі Вірус східного енцефаломієліту коней Вірус західного енцефаломієліту коней	Системні лихоманки (febres systemicae), геморагічні пропасниці (febres haemorrhagicae), енцефаліт (encephalitis)
	Rubivirus	Рубівірус, вірус червоної висипки	Краснуха (rubeola), червона висипка (efflorescentia [eruptio] rubra)
Flaviviridae	Flavivirus	Вірус кліщового (весняно-літнього) енцефаліту	Кліщовий енцефаліт (encephalitis acinarum)
		Вірус жовтої гарячки	Жовта гарячка (febris flava)
		Вірус гарячки денге	Гарячка денге (febris dengue)
		Вірус японського енцефаліту	Японський енцефаліт (encephalitis japonica)
		Вірус омської геморагічної гарячки	Омська геморагічна гарячка (febris haemorrhagica omskiensis)
	Нерасівірус	Вірус гепатиту С	Вірусний гепатит С (hepatitis C viralis)
	–	Вірус гепатиту G	Вірусний гепатит G (hepatitis G viralis)
	Nairovirus	Вірус Кримської-Конго геморагічної гарячки	Кримська геморагічна пропасниця (febris haemorrhagica krum-congo)
Bunyaviridae	Phlebovirus	Вірус москитної гарячки	Москитна гарячка (febris phlebotomus)
		Вірус гарячки Скелястих гір (Ріфт-Валлі)	Гарячка (febris)
		Укуніємі вірус	Пропасниця (febris)
	Chantavirus	Хантаан-вірус	Геморагічна гарячка з нирковим синдромом (febris haemorrhagica cum syndromo renali)

Родина	Рід	Вид	Захворювання, які вони викликають
Arenaviridae	Bunyavirus	Вірус каліфорнійської лихоманки	Каліфорнійський енцефаліт (encephalitis)
		Вірус енцефаліту Джеймстаун-каньйон	Енцефаліт Джеймстаун-каньйон (encephalitis)
		Вірус лихоманки Ла Крос	Гарячка (febris), енцефаліт Ла-Крос (encephalitis)
		Вірус гарячки Тягіня	Лихоманка Тягіня (febris)
		Вірус лімфоцитарного хориомеїніту	Лімфоцитарний хориомеїніт (choriomeningitis lymphocytica)
Rhabdoviridae	Lyssavirus	Вірус лихоманки Ласса	Гарячка Ласса (febris Lassa)
		Вірус Хунін	Геморагічна гарячка (febris haemorrhagica)
		Вірус Мачупо	Геморагічна гарячка (febris haemorrhagica)
		Вірус сказу	Сказ (rabies)
		Вірус везикулярного стоматиту	Везикулярний стоматит (stomatitis vesicularis)
Orthomyxoviridae	Influenzavirus A	Вірус грипу А	Грип (gripus)
		Вірус грипу В	
		Вірус грипу С	
	Respirovirus	Параміксовірус 1, 3 типів	Парагриозна інфекція (infectio paragripposa)
		Вірус епідемічного паротиту	Епідемічний паротит (parotitis epidemica)
Paramyxovirinae	Morbillivirus	Параміксовірус 2, 4a, 4b типів	Парагриозна інфекція (infectio paragripposa)
		Вірус кору	Кір (morbilli), підгострий склерозуючий паненцефаліт (panencephalitis sclerosans subacuta)
		Австралійський вірус Хендра	Менінгіт (meningitis), енцефаліт (encephalitis), захворювання респіраторних шляхів (morbi tractuum respiratoriorum)
		Малазійський вірус Ніпах	Енцефаліт (encephalitis), хвороби органів дихання (morbi organorum respiratorionis).
		Респіраторно-синцітальний вірус	Риносинцітальна інфекція (infectio rhinosyncytialis)
Picornaviridae	Enterovirus	Людський метаневмовірус	Бронхіт (bronchitis), бронхіоліт (bronchiolitis), пневмонія (pneumonia), середній отит (otitis media)
		Вірус поліомієліту	Поліомієліт (poliomieltis)
		Коксакі-вірус	Ентеровірусна інфекція (infectio enteroviralis)
		ЕCHO-вірус	Ентеровірусна інфекція (infectio enteroviralis)
		Ентеровірус 68–71 типів	Ентеровірусна інфекція (infectio enteroviralis)
Aphthovirus	Aphthovirus	Вірус гепатиту А	Вірусний гепатит А (hepatitis A viralis)
		Риновірус людини	Риновірусна інфекція (infectio rhinoviralis)
		Вірус ящура	Ящур (aphthae epizooticae)

Родина	Рід	Вид	Захворювання, які вони викликають
Coronaviridae	Coronavirus	Коронавірус	Коронавірусна респіраторна інфекція (infectio respiratoria coronaviralis); атипова пневмонія (pneumonia atypica), SARS
Caliciviridae	Calicivirus	Вірус Норфолк	Гострий гастроентерит у дітей і дорослих (gastroenteritis infantum et adultorum acuta)
Retroviridae	Calicivirus	Вірус гепатиту E	Гепатит E (hepatitis E viralis)
		Вірус Т-клітинної лейкемії людини I типу	Т-клітинний лейкоз (leukaemia T – cellularis)
	Oncovirinae	Вірус Т-клітинної лейкемії людини II типу	
		Lentivirus	Синдром набутого імунodefіциту (СНІД) [AIDS]
Filoviridae	Ebolavirus	Вірус Ебола	Геморагічна гарячка Марбурга (febris haemorrhagica Marburgi)
	Marburgvirus	Вірус Марбурга	Геморагічна гарячка Ебола (febris haemorrhagica Ebolae)
Некласифіковані	Deltavirus	Hepatitis D virus	Вірусний гепатит D (hepatitis D viralis)
Некласифіковані	Hepatitis E virus	Hepatitis E virus	Вірусний гепатит E (hepatitis E viralis)

Деякі патогенні гриби і захворювання, які вони спричиняють у людини

Тип/Відділ/Клас	Порядок	Родина	Рід	Вид	Захворювання
Тип Zygomycota Клас Zygomycetes	Mucorales	Mucoraceae	Mucor	Mucor mucedo M. circinelloides M. corimbifer M. rhizopodiformis	Зигомікоз (zygomycosis)
	Mucorales	Mucoraceae	Absidia	Absidia corymbifera A. coerulea A. cylindrospora A. ginsan	Зигомікоз (zygomycosis)
	Mucorales	Mucoraceae	Rhizopus	Rhizopus nigricans R. arrhizus R. azygosporus R. microsporus R. parasiticus	Зигомікоз (zygomycosis)
	Mucorales	Mucoraceae	Rhizomucor	Rhizomucor miehei R. endophyticus R. pakistanicus R. pusillus R. tauricus R. variabilis	Зигомікоз (zygomycosis)
Підцарство Dikarya (вищі гриби) Тип Ascomycota	Entomophthorales	Basidiobolaceae	Basidiobolus	Basidiobolus ranarum	Базидіоболомікоз (basidiobolomycosis)
	Entomophthorales	Ancylistaceae	Conidiobolus	Conidiobolus coronatus	Конідіоболомікоз (conidiobolomycosis)
	Eurotiales	Trichocomaceae	Aspergillus	Aspergillus fumigatus A. flavus A. nidulans A. niger A. penicillioides	Аспергільоз (aspergillosis)
				A. flavus A. parasiticus	Афлотоксикоз (aflatoxicosis)
				A. elevans A. terreus	Нейротоксикоз (neurotoxicosis)
				Penicillium crustaceum P. notatum P. glaucum P. bertai P. bicolor P. giordanoi	Пеніциліоз (penicilliosis)
	Eurotiales	Trichocomaceae	Penicillium		
				P. mycetomagenum	Пеніциліоз (penicilliosis), міцетома (mycetoma)

Тип/Відділ/Клас	Порядок	Родина	Рід	Вид	Захворювання
	Eurotiales	Trichocomaceae	Paecilomyces	P. citreoviridae P. islandicum	Серцева форма бері-бері (beri-beri cardiacum)
				P. patulum P. expansum P. urticae	Нейротоксикоз (neurotoxicosis)
				Paecilomyces lilacinus Paecilomyces ramosus Paecilomyces viridis	Пецилімікоз (paecilomycosis)
				Microascus brevicaulis (Scopulariopsis brevicaulis)	Гіалогіфомікоз (hyalohyphomycosis)
				Epidermophyton floccosum	Епідермофітія (epidermophytia), оніхомікоз (onychomycosis)
	Onygenales	Arthrodermataceae	Microsporum	Microsporum canis M. audouinii M. distortum M. ferrugineum M. gallinae M. cookei M. gypseum M. fulvus M. manum	Мікроспорія (microsporia)
				Trichophyton mentagrophytes var. mentagrophytes T. violaceum T. tonsurans T. schoenleinii T. verrucosum T. equinum	Трихофітія (trichophytia)
				Trichophyton mentagrophytes var. interdigitalis	Епідермофітія (epidermophytia), оніхомікоз (onychomycosis)
				Trichophyton schoenleinii	Фавус (favus)
				Trichophyton rubrum	Руброфітія (rubrophytia)
	Onygenales	Ajellomycetaceae	Parascoccidioides	Parascoccidioides brasiliensis	Паракокцидіоз (Південноамериканський бластомікоз син.) (parascoccidioidosis)
	Onygenales	Ajellomycetaceae	Emmonsia	Emmonsia crescens, E. parva	Адїаспіромікоз, син. гапліомікоз (adiaspiromycosis, син. haplomycosis)
	Onygenales	Onygenaceae	Histoplasma	Histoplasma capsulatum H. duboisii	Гістоплазмоз (histoplasmosis)
	Onygenales	Onygenaceae	Coccidioides	Coccidioides immitis	Кокцидіїдоз (coccidioidosis)

Тип/Відділ/Клас	Порядок	Родина	Рід	Вид	Захворювання
	Onygenales	Incertae sedis	Lacazia	Lacazia loboi (<i>Loboa loboi</i>)	Лобомікоз (lobomycosis), келоїдний бластомікоз (blastomycosis keloidea), амазонський бластомікоз (blastomycosis Amazoniana)
	Incertae sedis	Incertae sedis	Blastomyces	Blastomyces dermatitidis	Бластомікоз або хвороба Джілкрайста – Стєкса (Північноамериканський бластомікоз) (blastomycosis)
	Dothideales	Lophiostomataceae	Madurella	Madurella mycetomi Madurella grisea	Мадурамікоз, син. міцетома (maduramycosis seu mycetoma)
	Dothideales	Dothioraceae	Aureobasidium	Aureobasidium pullulans	Феогіфомікоз (phaeohyphomycosis)
	Ophiostomatales	Ophiostomataceae	Sporothrix	Sporothrix schenckii	Споротрихоз (sporotrichosis)
	Pleosporales	Leptosphaeriaceae	Leptosphaeria	Leptosphaeria senegalensis	Мадурамікоз, син. міцетома (maduramycosis seu mycetoma), феогіфомікоз (phaeohyphomycosis)
	Pleosporales	Pleosporaceae	Curvularia	Curvularia lunata	Мадурамікоз, син. міцетома (maduramycosis seu mycetoma)
	Pleosporales	Pleosporaceae	Bipolaris	Bipolaris australiensis Bipolaris cactivora Bipolaris hawaiiensis Bipolaris nodulosa Bipolaris spicifera	Феогіфомікоз (phaeohyphomycosis)
	Pleosporales	Pleosporaceae	Setosphaeria	Setosphaeria turcica (<i>Exserohilum turcicum</i>)	Феогіфомікоз (phaeohyphomycosis)
	Pleosporales	Pleosporaceae	Alternaria	Alternaria alternata	Феогіфомікоз (phaeohyphomycosis), захворювання верхніх дихальних шляхів у хворих на СНІД (morbus tractuum respiratoriorum superiorum)
	Pleosporales	Incertae sedis	Phoma	Phoma glomerata	Феогіфомікоз (phaeohyphomycosis)
	Chaetothyriales	Herpotrichiellaceae	Phialophora	Phialophora verrucosa P. compacta P. jeaneime P. pedrosi P. cryanescens	Хромомікоз (chromomycosis) мадурамікоз, син. міцетома (maduramycosis seu mycetoma)
	Chaetothyriales	Herpotrichiellaceae	Exophiala	Exophiala werneckii Exophiala jeaneime Exophiala dermatitidis (<i>Wangiella dermatitidis</i>)	Чорний лишай (tinea nigra) Хромомікоз (chromomycosis), мадурамікоз, син. міцетома (maduramycosis seu mycetoma) Феогіфомікоз (phaeohyphomycosis)

Тип/Відділ/Клас	Порядок	Родина	Рід	Вид	Захворювання
Chaetothyriales	Chaetothyriales	Herpotrichiellaceae	Phaeoannellomyces	Phaeoannellomyces werneckii	Феогіфомікоз (phaeohyphomycosis)
		Herpotrichiellaceae	Fonsecaea	Fonsecaea compacta Fonsecaea pedrosi	Хромомікоз (chromomycosis)
	Microascales	Microasaceae	Pseudallescheria	Pseudallescheria boydii	Мадурамікоз, син. міцетома (maduramycosis seu mycetoma)
	Saccharomycetales	Saccharomycetaceae	Candida	Candida albicans	Кандидоз (candidosis) або кандідіаз (candidiasis)
				C. tropicalis	
				C. catenulata	
				C. ciferrii	
				C. glabrata (<i>Torulopsis glabrata</i>)	
				C. guilleirmondii	
				C. haemulonii	
				C. kefir (<i>C. pseudotropicalis</i>)	
Saccharomycetales	Saccharomycetales	Endomycetaceae	Geotrichum	C. krusei	Геотрихоз (geotrichosis)
				C. lipolytica	
	Nectriales	Nectriaceae	Fusarium	C. lusitaniae	Аліментарно-токсична алеїкія (aleikia alimentaria toxica), фузаріоз (fusariosis), оніхомікоз (onychomycosis), кератомікоз (keratomycosis),
				C. norvegensis	
				C. parapsilosis	
				C. pseudotropicalis	
				C. pulcherrima	
				C. rugosa	
				C. utilis	
				C. viswanathii	
Nectriales	Nectriales	Nectriaceae	Fusarium	C. zealandoides	Споротрихієлєтоксикоз (sporotrichiellotoxicosis)
				Geotrichum candidum G. proteolyticum G. infestans	
	Nectriales	Nectriaceae	Fusarium	Fusarium nonifforme	Фузаріограмінеаротоксикоз (fusariograminearototoxicosis)
				F. dimerum	
				F. solani	
				F. oxysporum	
				F. anthophilum	
				F. chlamydosporum	
				F. solani	
				F. oxysporum	
Nectriales	Nectriales	Nectriaceae	Fusarium	F. verticillioides	Фузаріограмінеаротоксикоз (fusariograminearototoxicosis)
				F. proliferatum	

Тип/Відділ/Клас	Порядок	Родина	Рід	Вид	Захворювання
Підцарство Dikarya (вищі гриби) Тип Basidiomycota	Hydrocreales	Hydrocreaceae	Acremonium	F. nivale (Monographella nivalis var. nivalis) F. avenaceum	Фузаріонівалетоксикоз (fusarionivaletoxicosis)
	Hydrocreales	Hydrocreaceae	Acremonium	Acremonium falciforme	Мадурамікоз, син. міцетом (maduramycosis seu muscetoma)
	Hydrocreales	Hydrocreaceae	Acremonium	Acremonium alternatum Acremonium strictum	Гіалогіфомікоз (hyalohyphomycosis), міцетом (muscetoma), оніхомікоз (onychomycosis)
	Hydrocreales	Cordycipitaceae	Beauveria	Beauveria bassiana	Нозокоміальні інфекції (infectiones nosocomiales), дисемінований мікоз у хворих з імунodefіцитом (mucosis disseminata)
	Hydrocreales	Clavicipitaceae	Claviceps	Claviceps purpurea C. paspalum	Ерготизм (ergotismus)
	Pneumocystidales	Pneumocystidaceae	Pneumocystis	Pneumocystis jiroveci (Pneumocystis carinii)	Пневмонія (pneumonia), пневмоцистоз (pneumocystosis)
	Capnodiales	Piedraiaceae	Piedraia	Piedraia hortae	Чорна п'єдра (piedraiosis)
	Sporidiales	Sporidiobolaceae	Cryptococcus	Cryptococcus neoformans	Криптококоз (cryptococcosis)
	Tremellales	Trichosporonaceae	Trichosporon	Trichosporon cutaneum	Трихоспороз (trichosporosis)
	Tremellales	Trichosporonaceae	Trichosporon	Trichosporon beigeli	Біла п'єдра (trichosporosis, piedra alba)
Deuteromycota	Tremellales	–	Malassezia	Malassezia furfur (Pityrosporum orbiculare) M. pachydermatis	Різнобарвний лишай, син. маласезіоз (malassesiosis), себореїчний дерматит (dermatitis seborrhoica)
	Moniliales	Dematiaceae	Cladosporium	Cladosporium trichoides C. metanigrum, C. carrionii	Кладоспориоз (cladosporidiosis)
	Moniliales	Dematiaceae	Cladosporium	Cladosporium werneckii	Чорний лишай (tinea nigra)
	Moniliales	Dematiaceae	Claudophialophora	Claudophialophora carrionii	Хромобластомікоз (chromoblastomycosis)
Choanozoa	Moniliales	Dematiaceae	Cladosporium	Claudophialophora bantiana	Абсцес мозку (abscessus medullaris)
	Moniliales	Dematiaceae	Stachybotrys	Stachybotrys chartarum (Stachybotrys alternans)	Стахіботріотоксикоз (stachybotryotoxycosis)
	Dermocystida	–	Rhinosporidium	Rhinosporidium seebrii	Риноспоридіоз (rhinosporidiosis)

Основні найпростіші, які викликають захворювання у людини

Тип	Порядок	Рід	Вид	Захворювання
Amoebozoa	Amoebida	Entamoeba	Entamoeba histolytica	Амебіаз (amebiasis)
	Amoebida	Acanthamoeba	Acanthamoeba keratitis	Кератит (keratitis), менінгоенцефаліт (meningoencephalitis)
	Eumoebida	Hartamanella	Hartamanella castellanii	Кератит (keratitis), менінгоенцефаліт (meningoencephalitis)
Euglenozoa	Trypanosomatida	Trypanosoma	Trypanosoma brucei gambience	Трипаносомоз (trypanosomosis), африканська сонна хвороба (trypanosomosis africana)
			Trypanosoma brucei rhodesiense	Трипаносомоз (trypanosomosis)
			Trypanosoma cruzi	Хвороба Чагаса (trypanosomosis americana seu morbus Chagas)
	Trypanosomatida	Leishmania	Leishmania donovani- комплекс Leishmania donovani Leishmania infantum L. chagasi	Вісцеральний лейшманіоз (leishmaniasis visceralis)
			L. mexicana-комплекс L. mexicana L. amazonensis L. venesuelensis	Шкірний лейшманіоз (leishmaniasis cutanea)
			Leishmania tropica minor Leishmania major Leishmania aethiopica	Шкірний лейшманіоз (leishmaniasis cutanea)
	Trypanosomatida	Leishmania	Підрід Viannia L. (V.) braziliensis L. (V.) guyaensis L. (V.) panamensis L. (V.) peruviana	Мукокутанний лейшманіоз (leishmaniasis mucocutanea)
Metamonada	Trichomonadida	Trichomonas	Trichomonas vaginalis	Урогенітальний трихомоноз (trichomonosis urogenitalis)
	Trichomonadida	Pentatrichomonas	Pentatrichomonas hominis (<i>Trichomonas hominis</i>)	Кишковий трихомоноз (trichomonosis intestinalis)
	Diplomonadida	Giardia	Girardia lamblia (<i>Lamblia intestinalis</i>)	Лямбліоз (lambliosis)
Apicomplexa	Eucoccidiorida	Toxoplasma	Toxoplasma gondii	Токсоплазмоз (toxoplasmosis)
	Eucoccidiorida	Sarcocystis	Sarcocystis hominis S. sui hominis	Саркоцистоз (sarcocystosis)
	Eucoccidiorida	Isospora	Isospora belli I. natalensis	Ізоспороз (isosporosis)
	Eucoccidiorida	Cryptosporidium	Cryptosporidium parvum	Криптоспоридіоз (cryptosporidiosis)
	Eucoccidiorida	Cyclospora	Cyclospor acayetanensis	Циклоспоридіоз (cyclosporidiosis)
	Haemosporida	Plasmodium	Plasmodium vivax	Малярія 3-денна (malaria tertiana)

Тип	Порядок	Рід	Вид	Захворювання
			<i>Plasmodium malariae</i>	Малярія 4-денна (<i>malaria quartana</i>)
			<i>Plasmodium falciparum</i>	Малярія тропічна (<i>malaria tropica</i>)
			<i>Plasmodium ovale</i>	Малярія 3-денна (<i>malaria tertiana</i>)
	Piroplasmida	Babesia	<i>Babesia divergens</i>	Бабезіоз (<i>babesiosis</i>)
	Piroplasmida	Theileriidae	<i>Theileria microti</i> (<i>Babesia microti</i>)	Тейлеріоз (<i>theileriosis</i>)
Ciliophora	Vestibuliferida	Balantidium	<i>Balantidium coli</i>	Балантидіаз (<i>balantidiasis</i>)
Heterokontophyta	Blastocystida	Blastocystis	<i>Blastocystis hominis</i>	Бластоцистоз (<i>blastocystosis</i>)
Percolozoa	Schizopyrenida	Naegleria	<i>Naegleria fowleri</i>	Менінгоенцефаліт (<i>meningoencephalitis</i>)
Microspora	Microsporida	Enterocytozoot	<i>Enterocytozoon bienersi</i> <i>E. cuniculi</i> <i>E. hellem</i>	Мікроспоридіоз (<i>microsporidiosis</i>)
	Microsporida	Encephalitozoon	<i>Encephalitozoon intestinalis</i> (<i>Enterocytozoon intestinalis</i>)	Мікроспоридіоз (<i>microsporidiosis</i>)
	Microsporida	Vittaforma	<i>Vittaforma cornea</i>	Мікроспоридіоз (<i>microsporidiosis</i>)
	Dissociodihaplophasida	Nosema	<i>Nosema connori</i> <i>N. oculorum</i>	Мікроспоридіоз (<i>microsporidiosis</i>)

ДОДАТОК 2

СЛОВНИК ТЕРМІНІВ З МІКОЛОГІЇ

Аделофіаліда – редукована форма фіаліди – без перетинки в основі. Зазвичай на одну клітину фіаліди припадає одна чи декілька аделофіалід (див. види *Lecythophora*).

Адіоспора – велика товстостінна клітина, яка значно збільшується в діаметрі при температурі 37 °C і вище.

Акропетальний ланцюг конідій – ланцюг конідій, в якому наймолодша конідія знаходиться наприкінці ланцюга, а найстаріша – на початку біля основи.

Алейроконідія – талічна конідія, що звільнюється шляхом розриву клітини, яка її несе. Ознаки, що притаманні алеуроконідіям, – усічена основа та кільцеподібний валик.

Анаморфна – безстатева репродуктивна форма гриба.

Анаморфні гриби – гриби, що розмножуються шляхом мітозу, або мітоспорові гриби.

Аннеліда – проліферуюча конідіогенна клітина, у якій перша конідія голобластична, а кожна наступна – ентобластична. Утворення кілець відбувається внаслідок вивільнення аннело-конідій. З утворенням кожної нової конідії аннеліда стає довшою і вужчою (роди *Exophiala*, *Scedosporium*, *Scopulariopsis*).

Антропофільні види – види дерматофітів, для яких переважно хазяїном чи субстратом є людина, а не тварина чи ґрунт.

Апекс – вершина, кінець.

Апофіза – розширення у вигляді лійки, іноді з відтином, під спорангієм та біля вершини конідієносія (роди *Absidia*, *Apophysomyces*).

Апресорій – сплюснений гіфальний орган, завдяки якому відбувається проникнення гриба в рослину-хазяїна (деякі види роду *Colletotrichum*).

Артроконідія – конідія, що утворилася шляхом розтину клітин спеціалізованих гіфів і звільняється внаслідок розділення, лізису чи розриву проміжних клітин (диз'юнкторів).

Артроконідії, що чергуються, – артроконідії, розділені проміжною клітиною (клітина-диз'юнктор), що вивільняються в результаті її розриву, як у *Coccidioides immitis*.

Асинхронне утворення конідій – неодночасне утворення конідій, як у *Hermonema dermatioides*.

Аскокарп (аскома) – спороносна структура у аскоміцетів, що містить у собі сумки (аски) та аскоспори. Прикладами цих структур можуть слугувати клейстотеції та перитеції.

Аскоспора – спора статевого розмноження у аскоміцетів. Зазвичай аскоспори утворюються в кількості від 4 до 8 в сумках.

Базидіоспора – спора статевого розмноження, що утворюється у верхній частині базидії у базидіоміцетів.

Базипетальний ланцюг конідій – ланцюг, в якому наймолодша конідія розташована біля основи, а найстаріша – біля вершини.

Балістоконідія – конідія, що утворилася на шилоподібному вирості клітини та відокремлюється з силою за допомогою особливого механізму з утворенням крапельки.

Бластичний конідіогенез – конідіогенез за механізмом відбруньковування, чи “видування”, при якому конідія утворюється до того, як виникне септа, що її відокремлює. Прикладом бластичного конідіогенезу є утворення фіалоконідій та аннелоконідій, а також дріжджоподібне брунькування чи утворення бластоконідій.

Бластоконідія – голобластична конідія, що утворюється при бластичному конідіогенезі.

Бугристий – вкритий бугорцями або невеликими бородавкоподібними виростами, як бугристі макроконідії *Histoplasma capsulatum*.

Геофільний – той, що зростає у ґрунті. Цей термін зазвичай використовується у зв'язку з дерматомицетами.

Гетероталічний вид – вид грибів, для статевого розмноження яких необхідна наявність двох сумісних перехресних штамів.

Гіалогіфомікоз – опортуністичний мікоз, спричинений недемацієвими грибами.

Гімнотецій – зазвичай округлий, без вивідного отвору аскокарп.

Гіфа – одинична нитка міцеліального гриба.

Гіфи повітряні – гіфи, що утворюються на поверхні агаризованого поживного середовища.

Голобластичне утворення конідій – утворення конідій за участю всіх шарів клітинної стінки.

Голоморфа – гриб у сукупності його різних форм.

Гомоталічний вид – вид грибів, якому притаманна властивість статевого розмноження в межах одного штаму.

Гриб – еукаріотичний організм, без хлорофілу, живиться шляхом поглинання молекул та іонів, гетеротрофний, розмножується як статевим, так і безстатевим шляхом, з одноклітинним чи багатоклітинним (міцелій) вегетативним тілом та клітинною стінкою, що містить хітин, целюлозу або інші складні полісахариди.

Двоколотівчастий – термін, що використовується стосовно грибів роду *Penicillium*, у яких конідієносій має два чи три вузли галуження між кінцем фіаліди та основною віссю.

Двоярусний – термін, що використовується стосовно грибів роду *Aspergillus* у тому випадку, коли фіаліди не кріпляться безпосередньо до здуття, а розташовані на стерильних клітинах – метулах (профіалідах).

Демацієві гриби – назва грибів, забарвлених у кольори від бурого до чорного за рахунок вмісту меланіну у складі клітинної стінки.

Дерматомицети – гриби, здатні уражувати шкіру, волосся та нігті.

Диморфні гриби – гриби, здатні рости в різних формах залежно від температури субстрату, виду організму-хазяїна та інших умов. Найчастіше цей термін використовується стосовно патогенних грибів, що спричиняють системні ураження.

Дистосептована конідія – багатоклітинна конідія, в якій клітини не розділені септами, а розташовані як горошини у стручку; клітинні стінки в ділянках контакту між клітинами складають хибні (дисто-) септи (приклад – рід *Bipolaris*).

Доліпорова септа – перетинка, що притаманна базидіоміцетам із розширеними чи роздутими стінками порового каналу.

Ексудат – краплі рідини (часто інтенсивно забарвлені), що виникають на поверхні культур, найчастіше у грибів роду *Penicillium*.

Ендоспора – спора, що утворюється всередині сфери *Sporobolus immitis*.

Ентеробластичний конідіогенез – утворення конідій, в якому бере участь тільки внутрішній шар (чи шари) клітинної стінки.

Зигоспора – у зигоміцетів зигота у стані спокою, що виникла в результаті злиття двох, зазвичай подібних, кінців гіфів.

Зубчик – невеликий виріст, що несе конідії, як у представників *Ochrocanis* і *Scolecobasidium*.

Інтеркалярний – розташований усередині гіфального елемента. Цей термін найчастіше використовується в тих випадках, коли конідія утворюється від конідієгенного локусу безпосередньо на гіфі (інтеркалярна конідія).

Китичка (пензлик) – розгалужена частина конідієносія у грибів роду *Penicillium*.

Клітина-ніжка – базальна клітина у макроконідій (під *Fusarium*).

Колінчастий конідієносі – зигзагоподібний конідієносі, тобто вигнутий на кшталт коліна, зазвичай внаслідок симподіального розвитку.

Колонка – куполоподібна структура наприкінці конідієносія, що занурена всередину спорангії.

Кільцевий валик – (на алеуроконідії) невеликий нерівний залишок матеріалу несучої стінки клітини, на якому алеуроконідія трималася до вивільнення.

Кільце – кільце зовнішнього матеріалу клітинної стінки, що лишається при вершині анеліди внаслідок вивільнення анелоконідії.

Конідіогенна клітина – клітина, що утворюється як фіаліда чи анеліда.

Конідіогенний локус – будь-яка частина гіфа чи спеціальної клітини, від якої утворюється конідія.

Конідіома – структура безстатевого (конідіального) спороносія, така як пікніда, ложе, спородохій або синнема.

Конідії (спори) – екзогенна спора безстатевого розмноження.

Ложе – блюдцеподібне безстатеве плодове тіло у деяких видів роду *Coelomycetes*.

Локула – вторинна порожнина усередині плодового тіла. Мультилокулярні пікніди (пікніди з багатьма локулами) притаманні *Nattrassia mangiferae*.

Макроконідії – найбільші з конідій двох типів, що виникають спільним шляхом. Зазвичай формуються у грибів роду *Fusarium* та у деяких дерматомицетів.

Макронемний гриб – гриб, конідієносії якого відрізняються від вегетативних гіфів.

Мероспорангій – циліндричний спорангій із спорангіоспорами, що розташовані в ряд, як у грибів *Syncephalastrum*.

Метула (стеригма) – стерильна клітина, що несе фіаліди, притаманна грибам родів *Aspergillus* (профіаліда) та *Penicillium*.

Мікроконідії – найменші з конідій двох типів, що виникають спільним шляхом. Зазвичай утворюються у грибів роду *Fusarium* та у деяких дерматомицетів.

Мікронемний гриб – гриб, конідієносії якого морфологічно подібні до вегетативних гіфів.

Мітоспорові гриби (синонім – недосконалі гриби) (*Fungi imperfecti*), дейтеромицети, анаморфні гриби. Для значної кількості мітоспорових грибів не встановлено зв'язок з мейотичними (статевими) стадіями. Мітоспорові гриби, для яких визначено зв'язок з телеоморфами, що нале-

жать до аскомицетів та базидіомицетів, можуть мати назву *анаморфи* або анаморфні стадії відповідних представників цих груп.

Мозкоподібна форма – складчаста форма колоній, що нагадує поверхню мозку.

Монілієві – термін стосується гіфомицетів, що утворюють колонії від незабарвлених до світлозабарвлених, але не сірих, чорних чи бурих.

Моніліоїдний – той, що має здуття, перетяжки; структура подібна до намиста. Найчастіше такий вигляд мають гіфи демацієвих грибів у тканині. Подібний вигляд мають конідіогенні клітини – звідси походить видовий епітет “*moniliae*” у *Erophiala moniliae*.

Монофіаліда – фіаліда з одним отвором (конідіогенним локусом). Термін, що використовується для характеристики конідіогенних клітин, зокрема стосовно представників роду *Fusarium*. Протилежне поняття – поліфіаліда – фіаліда з двома отворами.

Муральна спора – спора (аскоспора, конідія), що має вертикальні та горизонтальні септи.

Одноярусний – термін, що використовується для опису конідіогенних структур у грибів роду *Aspergillus*, коли фіаліди розташовані безпосередньо на здутті, а не на стерильних метулах.

Опорна клітина – основа конідієносія (замість кріплення до вегетативного гіфа, як у видів роду *Aspergillus*).

Перитецій – пляшкоподібний аскокарп із вивідним отвором.

Перкурентний конідіогенез – такий тип конідіогенезу, при якому нові вершини проліферують скрізь кінець конідіогенної клітини, як у грибів роду *Stemphylium*.

Пікніда (пікнідій) – структура безстатевого спороносія, за формою зазвичай від округлої до пляшкоподібної, з вивідним отвором; усередині пікніди формуються конідії.

Піоннота – плоска маса макроконідій притаманна грибам роду *Fusarium*, має слисту чи желеподібну консистенцію.

Цвілевий гриб – міцеліальний гриб чи мікромицет.

Плодове тіло – велика складна структура, що дає початок спорам чи конідіям статевого розмноження.

Поліфіаліда – фіаліда з двома отворами (конідіогенними локусами), не обмежена септою.

Пороконідія – голобластична конідія, що утворюється скрізь пору чи канал у клітинній стінці, як у представників роду *Bipolaris*.

Простий – той, що не галузиться, наприклад, конідієносій.

Прототецій – недорозвинутий аскокарп, що не містить аскоспор.

Росткова щілина – тонкостінне заглиблення в конідії або у спорі статевого розмноження, скрізь яке відбувається проростання.

Рубчик – рубець біля основи конідії, що слугував місцем кріплення до конідіогенної клітини.

Септа – поперечна чи поздовжня перетинка в гіфі, спорі статевого розмноження чи конідії.

Септована структура – структура (гіф, конідія), що має поперечні перетинки чи септи.

Симподіальна конідіогенна клітина – конідіогенна клітина, що не перестає рости після того, як на її вершині утворюються конідії; утворює серію закінчень, кожне з яких виникає нижче і збоку від попереднього.

Синанаморфа – інша анаморфа гриба.

Синнема – компактна, подовжена група прямостоячих конідієносіїв, притиснутих один до одного, що утворюють конідії на верхівці, боковій поверхні або в обох цих ділянках.

Синхронне утворення конідій – одночасне утворення множини конідій, на кшталт грибів роду *Aureobasidium*.

Склероцій – тверда маса клітин – стадія у стані спокою, що формується при несприятливих умовах зовнішнього середовища; зазвичай склероцій не вдається роздушити покривним скельцем.

Спора – будь-яка репродуктивна пропагула; можуть бути спори безстатевого розмноження (що виникають без попереднього статевого процесу) та спори статевого розмноження (виникненню яких передують статевий процес), наприклад, аскоспори та базидіоспори.

Спорангіола – невеликий спорангій, що утворює спорангіоспори у малій кількості, як у *Cokeromyces recurvatus*.

Спорангіоспора – спора безстатевого розмноження, що утворюється всередині спорангія.

Спородохій – подушкоподібне сплетіння гіфів, вкрите конідієносіями. У грибів роду *Fusarium* на ньому виникають макроконідії.

Склоподібні клітини – товстостінні клітини, що заломлюють світло; можуть бути різними за формою у деяких видів роду *Aspergillus*.

Столон – горизонтальний гіф (“вус”), від якого виникають нові гіфи, ризоїди, спорангіоносії чи будь-які комбінації цих структур.

Строма – компактна вегетативна структура, на якій або всередині якої розвиваються плодові тіла.

Сумка – клітина, в якій після кардіогамії та мейозу утворюються аскоспори.

Телеоморфа – статева стадія розвитку гриба, пов'язана з мейозом.

Усічена спора – спора, нібито зрізана з одного чи з обох кінців – наприклад, конідія *Scopulariopsis brevicaulis*.

Феогіфомікоз – мікоз, спричинений демацієвими грибами. У тканині можуть бути присутні у вигляді гіфальних елементів – моніліїдних, торулоїдних, розгалужених чи нерозгалужених, або декількох цих варіантів.

Фіаліда – конідіогенна клітина, перша конідія якої голобластична, а всі наступні – ентобластичні. Кінець фіаліди може набувати вигляду чіткого “комірця”, як у грибів роду *Phialophora*. Фіаліди зберігають ті самі розміри та форму при утворенні кожної нової конідії.

Хламідоспора – розширена товстостінна безстатеві клітина у стані спокою.

Хромобластомікоз – хронічна інфекція підшкірної тканини, з характерним розвитком склеротичних тілець. Збудники – невелика кількість демацієвих грибів, таких як *Phialophora verrucosa*, *Cladophialophora carrionii* та *Fonsecaea pedrosoi*.

Чорні дріжджі – демацієві гриби, які дають одноклітинну форму, що брунькується, утворюючи при цьому чорні, пастоподібні, іноді слизисті колонії; наприклад, роди *Exophiala* та *Rhinochlamydia*.

Шнур – звита слизиста маса конідій, що виштовхується з пікніди або з перитеція на кшталт зубної пасти з тюбика.

Щетинка – голкоподібний виріст із плодового тіла.

1. Антисептики у профілактиці й лікуванні інфекцій [Текст] / Кол. авторів ; за ред. Г. К. Палія. – К. : Здоров'я, 1997. – 201 с.
2. Бактерийные, сывороточные и вирусные лечебно-профилактические препараты. Аллергены. Дезинфекционно-стерилизационные режимы поликлиник [Текст] / Под ред. Н.А. Озерецковского, Г. И. Останина. – СПб : Фолиант, 1998. – 420 с.
3. Белозеров Е. С. ВИЧ-инфекция [Текст] / Е. С. Белозеров, Е. И. Змушко. – 2-е изд. – СПб : Питер, 2003. – 386 с.
4. Борисов Л. Б. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология [Текст] /Л. Б. Борисов. – М., 2002. – 736 с.
5. Борисов Л. Б.. Руководство к лабораторным занятиям по медицинской микробиологии, вирусологии, иммунологии [Текст] / Л. Б. Борисов, Б. Н. Козьмин-Соколов, И. С. Фрейдлин. Под ред. Борисова Л.И. – М. : Медицина, 1993. – 232 с.
6. Букринская А. Г. Вирусология [Текст]. – М. : Медицина, 1986. – 336 с.
7. Вершигора А. Е. Общая иммунология [Текст] : Учеб. пособие. / А. Е. Вершигора. – К. : Вища шк., 1990. – 736 с.
8. Воробьев А. А. (ред). Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. – М, 2004, 609 с.
9. Воробьев А. А. Медицинская и санитарная микробиология [Текст] : Учебное пособие для студ. высш. мед. учеб. заведений / А. А. Воробьев, Ю. С. Кривошеин, В. П. Ширококов. – 3-е изд., стер. – М. : Издательский центр "Академия", 2008. – 464 с.
10. Гайдаш І. С. Медична вірологія [Текст] : Підручник / І. С. Гайдаш, В. В. Флегонтова. – Луганськ, 2002. – 257 с.
11. Гирін В. М. Посібник з медичної вірусології [Текст] / В. М. Гирін, В. Г. Порохницький, С. Г. Вороненко та ін. ; За ред. В. М. Гиріна. – К. : Здоров'я, 1995. – 386 с.
12. Грип та його профілактика [Текст] / За ред. Дзюблик І. В., Ширококов В. П. – К., 2005. – 194 с.
13. Гусев М. В. Микробиология [Текст] : Учебник / М. В. Гусев, Л. А. Минеева. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : Изд-во МГУ, 1992. – 448 с.
14. До історії розвитку мікробіології у науково-дослідних і навчальних закладах України [Текст] / За ред. Ширококов В. П. – К. : Книга плюс, 2006. – 304 с.
15. Джавец Э. Руководство по медицинской микробиологии [Текст] / Э. Джавец, Дж. Л. Мельник, Э. А. Эйдельберг ; В 3-х т. ; Пер. с англ. – М. : Медицина, 1982.
16. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология [Текст] /Г. Н. Дранник. – М. : Мед. информ. агентство, 2003. – 604 с.
17. Дранник Г. М. Імунотропні препарати [Текст] / Г. М. Дранник, Ю. Я. Гриневич, Г. М. Дизик. – К.: Здоров'я, 1994. – 288 с.
18. Кашкин П. Н., Лисин В.В. Практическое руководство по медицинской микологии [Текст] / П. Н. Кашкин, В. В. Лисин. – М. : Медицина, 1983. – 321 с.
19. Климнюк С.І., Ситник І.О., Творко М.С., Ширококов В.П. Практична мікробіологія [Текст] : Посібник / С. І. Климнюк, І. О. Ситник, М. С. Творко, В. П. Ширококов. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – 440 с.
20. Клиническая иммунология и аллергология [Текст] / Под ред. Л. Йегера. – В 3-х т. – Пер. с нем. – М. : Медицина, 1990.
21. Коротяев А. И., Бабичев С. А. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология [Текст] : Учебник для мед. вузов / А. И. Коротяев, С. А. Бабичев. – 4-е изд., испр. и доп. – СПб : СпецЛит, 2008. – 767 с.
22. Красильников А. П. Справочник по антисептике [Текст] / А. П. Красильников. – Мн.: Высшая школа, 1995. – 367 с.

23. Медицинская микробиология [Текст] / Гл. ред. В. И. Покровский, О. К. Поздеев. – М. : Геотар-Мед., 1998. – 1200 с.
24. Навашин С. М., Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия [Текст] : Справочник / С. М. Навашин, И. П. Фомина. – М. : Медицина, 1982. – 496 с.
25. Общая вирусология: Руководство [Текст]. В 2-х т. / Под ред. В. М. Жданова, С. Я. Гайдамович. – М. : Медицина, 1982.
26. Поздеев О. К. Медицинская микробиология [Текст]: Учебник / О. К. Поздеев ; Под ред. В. И. Покровского. – М. : Геотар Мед., 2001. – 768 с.
27. Пяткін К. Д., Кривошеїн Ю.С. Мікробіологія з вірусологією та імунологією [Текст] : Підручник / К. Д. Пяткін, Ю. С. Кривошеїн. – Пер. з рос. – К. : Вища школа, 1992. – 431 с.
28. Ройт А. Основы иммунологии [Текст] / А. Ройт. – Пер. с англ. – М. : Мир, 1991. – 328 с.
29. Руководство к практическим занятиям по медицинской микробиологии и лабораторной диагностике инфекционных болезней [Текст] / Под ред. проф. Ю. С. Кривошеина. – К. : Вища школа, 1986. – 376 с.
30. Смирнов В. В. Антибиотики [Текст]. В. В. Смирнов, И. А. Василевская, С. Р. Резник. – К. : Вища школа, 1985. – 191 с.
31. Смирнов В. В. Бактерии рода *Pseudomonas* [Текст] / В. В. Смирнов, Е. А. Киприанова; Отв. ред. Б. Е. Айзенман. – К. : Наукова думка, 1990. – 264 с.
32. СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита [Текст] / Под ред. В. П. Широбокова. – К. : Здоров'я, 1988. – 232 с.
33. Тимаков В. Д. Микробиология [Текст] / В. Д. Тимаков, В. С. Левашов, Л. Б. Борисов. – М. : Медицина, 1983. – 511 с.
34. Фролов А. Ф. Персистенция вирусов (Механизмы и клинико-эпидемиологические аспекты) [Текст] / Изд-во Винницкого медицинского университета им. Н. И. Пирогова, 1995. – 233 с.
35. Фролов А. Ф. Практическая вирусология [Текст] / А. Ф. Фролов, Л. Ф. Шевченко, В. П. Широбоков. – К. : Здоров'я, 1989. – 246 с.
36. Хаитов Р. М. Иммунология [Текст] : Учебник / Р. М. Хаитов, Г. А. Игнатъева, И. Г. Сидорович. – М. : Медицина, 2000. – 432 с.
37. Широбоков В.П. Мікробна екологія людини з кольоровим атласом [Текст] : Навчальний посібник / В. П. Широбоков, Д. С. Янковський, Г. С. Димент. – К. : ТОВ “Червона Рута-Турс”, 2009. – 312 с.
38. Шлегель Г. Общая микробиология [Текст] /Г. Шлегель. – Пер. с нем. – М. : Мир, 1987. – 567 с.
39. Энтеробактерии. Руководство для врачей [Текст] / Под ред. В. И. Покровского. – М. : Медицина, 1985. – 320 с.
40. De Almeida A. F. Antibiotics in Clinical Practice [Текст]. – Basel, RECOM-Publishers, 1991. – 141 p.
41. Bergey's. Manual of Determinative Bacteriology [Текст]. – Baltimore, 1997.
42. Principles of bacteriology, virology and immunity [Текст]. Vol 3. Bacterial diseases / Ed. G. R. Smith. – London, 1983–1984. – 610 p.

ПРЕДМЕТНИЙ ПОКАЖЧИК

ІМЕННИЙ ПОКАЖЧИК

ПОКАЖЧИК ЛАТИНСЬКИХ НАЗВ МІКРООРГАНІЗМІВ ТА ГЕЛЬМІНТІВ

Бактерії

Absidia spp.

Acinetobacter calcoaceticus

Acinetobacter spp.

Actinomyces bovis

Actinomyces israelii

Actinomyces naeslundii

Actinomyces spp.

Aerococcus viridans

Aeromonas punctata

Aeromonas salmonicida

Aeromonas hydrophila

Aggregatibacter actinomycetemcomitans

Alcaligenes faecalis

Alcaligenes spp.

Anaplasma phagocytophilum

Ashbia gosshi

Aspergillus flavus

Aspergillus fumigatus

Aspergillus niger

Aspergillus spp.

Aspergillus terreus

Bacillus acidocaldarius

Bifidobacterium bifidum

Bacillus cereus v. *anthracis*

Bacillus cereus v. *mycoides*

Bacillus cereus v. *thuringiensis*

Bifidobacterium infantis

Bordetella pertussis

Babesia microti

Bacillus alcalophilus

Bacillus alvei

Bacillus aminovorans

Bacillus aneurinolyticus

Bacillus anthracis

Bacillus anthracoides

Bacillus appiarius

Bacillus badius

Bacillus brevis

Bacillus carbonifillus

Bacillus cereus

Bacillus circulans

Bacillus cirroflagelosus

Bacillus coagulans

Bacillus cubensis

Bacillus epiphytus

Bacillus filicolonicus

Bacillus firmus

Bacillus freudenreichii

Bacillus globisporus

Bacillus laevolacticus

Bacillus larvae

Bacillus laterosporus

Bacillus lentimorbus

Bacillus lentus

Bacillus libunskii

Bacillus licheniformis

Bacillus macerans

Bacillus macroides

Bacillus medusa

Bacillus megaterium

Bacillus mesentericus

Bacillus mycoides

Bacillus pacificus

Bacillus polimyxa

Bacillus popillae

Bacillus psychrophilus

Bacillus pulvifaciens

Bacillus pumilus

Bacillus rarepertus

Bacillus sphaericus

Bacillus sphearicus

Bacillus stearothermophilus

Bacillus subtilis

Bacillus thuringiensis

Bacillus virgule

Bacillus macquriensis

Bacillus maroccanus

Bacillus pantothenicus
Bacillus psychrosaccharolyticus
Bacillus racemilacticus
Bacillus stearothermophilus
Bacillus thiaminolyticus
Bacteroides caccae
Bacteroides distasonis
Bacteroides eggerthii
Bacteroides fragilis
Bacteroides gracilis
Bacteroides merdae
Bacteroides ovatus
Bacteroides spp.
Bacteroides stercoris
Bacteroides thetaiotaomicron
Bacteroides ureolyticus
Bartonella bacilliformis
Bartonella henselae
Bartonella Quintana
Bifidobacterium bifidum
Bifidobacterium spp.
Bifidumbacterium spp.
Bordetella bronchiseptica
Bordetella parapertussis
Borrelia afzeli
Borrelia burgdorferi
Borrelia caucasica
Borrelia duttoni
Borrelia garini
Borrelia hispanica
Borrelia latyschewi
Borrelia persica
Borrelia recurrentis
Brachiola connori
Branhamella catarrhalis
Branhamella caviae
Branhamella cuniculi
Branhamella ovis
Brevibacterium flavum
Brucella abortus
Brucella melitensis
Brucella spp.
Brucella suis
Burkholderia cepacia
Burkholderia mallei
Burkholderia pseudomallei
Clostridium difficile
Corynebacterium diphtheriae
Clostridium perfringens
Corynebacterium pseudodiphtheriticum
Calymmatobacterium granulomatis

Campylobacter coli
Campylobacter fetus
Campylobacter jejuni
Candida albicans
Candida spp.
Capnocytophaga canimorsus
Capnocytophaga gingivalis
Capnocytophaga ochracea
Chlamydia pneumoniae
Chlamydia trachomatis
Chrysosporium parvum
Citrobacter amalonaticus
Citrobacter diversus
Citrobacter freundii
Citrobacter spp.
Clostridium botulinum
Clostridium novyi
Clostridium perfringens
Clostridium septicum
Clostridium tetani
Clamydia psittaci
Clamydia trachomatis L-1, L-2, L-3
Clamydia trachomatis типи D-K
Clostridia spp.
Clostridium bifermentans
Clostridium botulinum
Clostridium chavoei
Clostridium difficile
Clostridium fallax
Clostridium histolyticum
Clostridium kluveri
Clostridium novyi
Clostridium perfringens
Clostridium perfringens
Clostridium rdelli
Clostridium septicum
Clostridium sordellii
Clostridium sporogenes
Clostridium spp.
Clostridium tetani
Coccidioides immitis
Conidiobolus spp.
Corynebacterium diphtheriae
Corynebacterium glutamicum
Corynebacterium pseudodiphtheriticum
Corynebacterium simplex
Corynebacterium spp.
Corynebacterium ulcerans
Corynebacterium xerosis
Coxiella burnetii
Cryptococcus neoformans

Enterobacter agglomerans
Edwardsiella hoshinae
Edwardsiella tarda
Ehrlichia chaffeensis
Ehrlichia muris
Eikenella corrodens
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Enterobacter gergoviae
Enterobacter spp.
Enterococcus durans
Enterococcus faecalis
Enterococcus faecium
Enterococcus spp.
Enterocytozoon bieneusi
Enterocytozoon cuniculi
Enterocytozoon hellem
Enterocytozoon intestinalis
Entomophthora spp.
Erwinia herbicola
Erwinia carotowora
Erwinia hyacinthii
Erysipelothrix rhusiopathiae
Escherichia coli
Eubacterium miliniiforme
Eubacterium nitrogenens
Eubacterium rectale
Eubacterium spp.
Fusobacterium fusiformis
Francisella tularensis
Fusobacterium necrophorum
Fusobacterium spp.
Gardnerella spp.
Gardnerella vaginalis
Haemophilus influenzae
Haemophilus aphrophilus
Haemophilus ducreyi
Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Haemophilus paraphrophilus
Hafnia alvei
Helicobacter pylori
Klebsiella oxytoca
Klebsiella ozaenae
Klebsiella pneumoniae
Kingella denitrificans
Kingella indologenes
Kingella kingae
Klebsiella granulomatis
Klebsiella rhinoscleromatis
Klebsiella spp.

Krusella cascainensis
Kurthia zopfii
Lactobacillus acidophilus
Lactobacillus fermentum
Lactobacillus helveticus
Lactococcus lactis
Lactobacillus plantarum
Lactobacillus acidophilus
Lactobacillus brevis
Lactobacillus Buchners
Lactobacillus bulgaricus
Lactobacillus casei
Lactobacillus fermentum
Lactobacillus plantarum
Lactobacillus salivarius
Lactobacillus spp.
Lactococcus garvieae
Lactococcus lactis
Legionella pneumophila
Leishmania tropica
Leptospira interrogans
Leptotrichia buccalis
Leuconostoc mesenteroides
Listeria monocytogenes
Mycobacterium tuberculosis
Micrococcus melitensis
Mobiluncus curtisii
Mobiluncus sp+p.
Moraxella atlante
Moraxella bovis
Moraxella catarrhalis
Moraxella caviae
Moraxella cuniculi
Moraxella phenylpyruvica
Moraxella lacunata
Moraxella nonliquefaciens
Moraxella osloensis
Moraxella spp.
Morganella morganii
Mucor spp.
Mycobacterium africanum
Mycobacterium avium,
Mycobacterium bovis
Mycobacterium kansasii
Mycobacterium leprae
Mycobacterium marinum
Mycobacterium microti
Mycobacterium tuberculosis
Mycobacterium tuberculosis bovis
Mycobacterium ulcerans
Mycoplasma arthritidis

Mycoplasma fermentans
Mycoplasma genitalium
Mycoplasma hominis
Mycoplasma pneumoniae
Myxococcus xanthus
Neisseria meningitidis
Neisseria gonorrhoeae
Neisseria spp.
Neorickettsia sennetsu
Nocairdia atitidis-caviarum
Nocairdia brasiliensis
Nocardia asteroides
Nocardia brasiliensis
Orientia tsutsugamushi
Pseudomonas aeruginosa
Providencia alcalifaciens
Pseudomonas fluorescens
Pseudomonas maltophilia
Prevotella melaninogenica
Proteus mirabilis
Pseudomonas multifocida
Pseudomonas putida
Providencia stuartii
Pseudomonas stutzeri
Proteus vulgaris
Pantoea agglomerans
Pantoea ananas
Pantoea dispersa
Pasteurella haemolytica
Pasteurella multocida
Pasteurella pneumotropica
Pediococcus damnosus
Penicillium spp.
Peptococcus asaccharolyticus
Peptococcus niger
Peptococcus spp.
Peptostreptococcus anaerobius
Peptostreptococcus asaccharolyticus
Peptostreptococcus lanceolatus
Peptostreptococcus micros
Peptostreptococcus prevotii
Peptostreptococcus spp.
Plesiomonas shigelloides
Pneumocystis carinii
Porphyromonas asaccharolytica
Porphyromonas endodontalis
Porphyromonas gingivalis
Prevotella denticola
Prevotella intermedia
Prevotella melaninogenica
Prevotella spp.

Propionibacterium acnes
Propionibacterium avidum
Propionibacterium granulosum
Propionibacterium shermanii
Propionibacterium spp.
Proteus mirabilis
Proteus spp.
Proteus vulgaris
Providencia mirabilis
Providencia rettgeri
Providencia spp.
Providencia stuartii
Pseudomonas aeruginosa
Pseudomonas denitrificans
Pseudomonas fluorescens
Rhizopus spp.
Rickettsia akari
Rickettsia conori
Rickettsia felis
Rickettsia prowazekii
Rickettsia rickettsii
Rickettsia sibirica
Rickettsia typhi (mooseri)
Rothia dentocariosa
Streptococcus agalactiae
Staphylococcus aureus
Shigella dysenteriae
Salmonella enterica підтип *paratyphi A*
 (або *S. paratyphi A*)
Salmonella enterica підтип *schottmulleri*
 (або *S. schottmulleri*)
Staphylococcus epidermidis
Streptococcus faecalis
Streptococcus faecium
Serratia marcescens
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Staphylococcus saprophyticus
S. senftenberg
Streptococcus viridans
Salmonella anatum
Salmonella cholerae suis
Salmonella dublin
Salmonella enterica subsp. *enterica*
 (або *S. choleraesuis*)
Salmonella enterica subsp. *enterica*
 (або *S. typhimurium*)
Salmonella enterica підтип *typhi* (або *S. typhi*)
Salmonella enteritidis
Salmonella haife
Salmonella infants

Salmonella paratyphi A
Salmonella paratyphi B
Salmonella typhi
Salmonella typhimurium
Salmonella virchow
Salmonella choleraesuis
Sarcina lutea
Sarcina ventriculi
Selenomonas sputigena
Serratia marcescens
Serratia rubidaca
Shigella boydii
Shigella dysenteriae
Shigella flexneri
Shigella sonnei
Spirillum volutans
Staphylococcus aureus
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus haemolyticus
Staphylococcus hominis
Staphylococcus saprophyticus
Staphylococcus spp.
Streptobacillus moniliformis
Streptococcus agalactiae
Streptococcus faecalis
Streptococcus lactis
Streptococcus mutans
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococcus salivarius
Streptococcus spp.
Streptococcus viridans
Streptothrix farcinica
Treponema pallidum spp. bejel (Treponema bejel)
Treponema carateum
Treponema pallidum
Treponema pertenue
Ureaplasma urealyticum
Veillonella alcalescens
Veillonella parvula
Veillonella spp.
Vibrio cholerae
Vibrio costicola
Vibrio eltor
Vibrio fisheri
Vibrio harveyi
Vibrio O139
Vibrio parahaemolyticus
Vibrio metschnikovii
Vibrio vulnificus
Vittaforma corneae

Yersinia pesris
Yersinia enterocolitica
Yersinia pestis
Yersinia pseudotuberculosis
Yersinia ureae

Найпростіші

Acanthamoeba keratitis
Anaplasma phagocytophilum
Babesia divergens
Balantidium coli
Blastocystis hominis
Cryptosporidium parvum
Cyclospora cayetanensis
Diphyllobotrium latum
Dracunculus medinensis
Encephalitozoon intestinalis
Entamoeba histolytica
Enterocytozoon intestinalis
Enterocytozoon bienersi
Enterocytozoon cuniculi
Enterocytozoon hellem
Giardia lamblia
Girardia lamblia (Lamblia intestinalis)
Hartmannella castellanii
Isospora belli
Isospora natalensis
Leishmania major
Leishmania (Viannia) braziliensis
Leishmania (Viannia) guyanensis
Leishmania (Viannia) panamensis
Leishmania (Viannia) peruviana
Leishmania aethiopica
Leishmania amazonensis
Leishmania chagasi
Leishmania donovani
Leishmania donovani-комплекс
Leishmania infantum
Leishmania major
Leishmania mexicana
Leishmania mexicana-комплекс
Leishmania tropica minor
Leishmania venesuelensis
Naegleria fowleri
Nosema connori
Nosema ocularum
Pentatrichomonas hominis (Trichomonas hominis)
Plasmodium falciparum
Plasmodium malariae
Plasmodium ovale
Plasmodium vivax

Sarcocystis sui hominis
Sarcocystis hominis
Theileria microti (Babesia microti)
Toxoplasma gondii
Trichomonas hominis
Trichomonas tenax
Trichomonas vaginalis
Trypanosoma brucei gambiense
Trypanosoma brucei rhodesiense
Trypanosoma cruzi
Vittaforma corneae

Гриби

Absidia coerulea
Absidia corymbifera
Absidia cylindrospora
Absidia ginsan
Acremonium (Cephalosporium) falciforme
Acremonium alternatum
Acremonium strictum
Actinomyces bovis
Actinomyces fradine
Actinomyces israelii
Actinomyces naeslundii
Actinomyces odontolyticus
Actinomyces subtropicus
Actinomyces viscosus
Alternaria alternata
Aspergillus flavus
Aspergillus fumigatus
Aspergillus nidulans
Aspergillus niger
Aspergillus penicilloides
Aureobasidium pullulans
Basidiobolus ranarum
Beauveria bassiana
Bipolaris australiensis
Bipolaris cactivora
Bipolaris hawaiiensis
Bipolaris nodulosa
Bipolaris spicifera
Blastomyces brasiliensis
Blastomyces dermatitidis
Blastomyces dermatitidis
Candida albicans
Candida catenulata
Candida ciferrii
Candida glabrata (Torulopsis glabrata)
Candida guilliermondii
Candida haemulonii
Candida kefyr (C. pseudotropicalis)

Candida krusei
Candida lipolytica
Candida lusitanae
Candida norvegensis
Candida parapsilosis
Candida pseudotropicalis
Candida pulcherrima
Candida rugosa
Candida tropicalis
Candida utilis
Candida viswanathii
Candida zeylanoides
Cephalosporium acremonium
Cephalosporium sulmosynnematum
Cladosporium carrionii
Cladosporium metanigrum,
Cladosporium trichoides
Cladosporium werneckii
Claudophialophora bantiana
Claudophialophora carrionii
Claviceps paspalum
Claviceps purpurea
Coccidioides immitis
Conidiobolus coronatus
Cryptococcus neoformans
Curvularia lunata
Emmonsia crescens
Emmonsia parva
Epidermophyton floccosum
Exophiala dermatitidis (Wangiella dermatitidis)
Exophiala jeanselmei
Exophiala werneckii
Exserohilum turcicum
Fonsecaea compacta
Fonsecaea pedrosi
Fusarium anthophilum
Fusarium avenaceum
Fusarium chlamydosporum
Fusarium culmorum
Fusarium dimerum
Fusarium graminearum
Fusarium nivale (Monographella nivalis var. nivalis)
Fusarium nonifforme
Fusarium oxysporum
Fusarium proliferatum
Fusarium solani
Fusarium sporotrichiella
Fusarium sporotrichoides
Geotrichum candidum
Geotrichum infestans
Geotrichum proteolyticum

Giberella fujikuroi
Histoplasma capsulatum
Histoplasma duboisii
Lacazia loboi (*Loboa loboi*)
Leishmania elevans
Leishmania parasitica
Leishmania terreus
Leptosphaeria senegalensis
Madurella grisea
Madurella mycetomi
Malassezia furfur
Malassezia pachydermatis
Microascus brevicaulis
Micromonospora purpurea
Microsporium furfur
Microsporium audouinii
Microsporium canis
Microsporium cookei
Microsporium distortum
Microsporium ferrugineum
Microsporium fulvus
Microsporium gallinae
Microsporium gypseum
Microsporium manum
Mucor circinelloides
Mucor corimbifer
Mucor mucedo
Mucor rhizopodiformis
Paecilomyces lilacinus
Paecilomyces ramosus
Paecilomyces viridis
Paracoccidioides brasiliensis
Penicillium bertai
Penicillium bicolor
Penicillium chrysogenum
Penicillium citreoviridae
Penicillium crustaceum
Penicillium expansum
Penicillium giordanoii
Penicillium glaucum
Penicillium griseofulvum
Penicillium islandicum
Penicillium mycetomagenum
Penicillium notatum
Penicillium patulum
Penicillium urticae
Penicillium citreo-viride
Phaeoannellomyces werneckii
Phialophora compacta
Phialophora cryanescens
Phialophora jeanselmei
Phialophora pedrosi
Phialophora verrucosa
Phoma glomerata
Piedraia hortae
Pityrosporum orbiculare
Pneumocystis carinii
Pneumocystis jiroveci
Proactinomyces fluctiveri var. *ristomycini*
Pseudallescheria boydii
Ptyrosporum orbiculare
Ptyrosporum ovale
Rhinosporidium seeberi
Rhizomucor endophyticus
Rhizomucor pakistanicus
Rhizomucor pusillus
Rhizomucor tauricus
Rhizomucor variabilis
Rhizomucor miehei
Rhizopus arrhizus
Rhizopus azygosporus
Rhizopus microsporus
Rhizopus nigricans
Rhizopus parasiticus
Saccharomyces cerevisiae
Saccharomyces carlsbergensis
Saccharomyces uvarum
Scopulariopsis brevicaulis
Setosphaeria turcica
Sporothrichum schenckii
Stachybotrys alternans
Stachybotrys chartarum
Streptococcus mutans
Streptomyces antibioticus
Streptomyces aureofaciens
Streptomyces erythraeus
Streptomyces griseus
Streptomyces kanamyceticus
Streptomyces lavendulae
Streptomyces levoris
Streptomyces lincolniensis
Streptomyces mediterranei
Streptomyces nodosus
Streptomyces noursei
Streptomyces orientalis
Streptomyces rimosus
Streptomyces venezuelae
Trichophyton equinum
Trichophyton mentagrophytes var. *interdigitalis*
Trichophyton mentagrophytes var. *mentagrophytes*
Trichophyton rubrum
Trichophyton schoenleinii

Trichophyton tonsurans
Trichophyton verrucosum
Trichophyton violaceum
Trichosporon beigeli
Trichosporon cutaneum

Гельмінти

Ancylostoma duodenale
Ascaris lumbricoides
Alveococcus multilocularis
Alveococcus multilocularis sibiricensis
Enterobius vermicularis
Fasciola gigantica
Fasciola hepatica
Hymenolepis nana
Hymenolepis diminuta
Necator americanus
Opisthorchis flukeus
Opisthorchis viverrini
Nosema ocularum
Trichocephalus trichiurus
Trichinella pseudospiralis
Trichinella spiralis
Strongyloides stercoralis
Taeniarrhynchus saginatus
Tenia solium
Toxocara canis
Toxocara mystax

