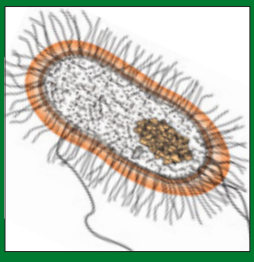
ЛУЧШИЙ ЗАРУБЕЖНЫЙ УЧЕБНИК



У. ЛЕВИНСОН

МЕДИЦИНСКАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ

ИЗДАТЕЛЬСТВО БИНОМ

МЕДИЦИНСКАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ

REVIEW OF MEDICAL MICROBIOLOGY AND IMMUNOLOGY

ELEVENTH EDITION

Warren Levinson, MD, PhD
Professor of Microbiology
Department of Microbiology and Immunology
University of California, San Francisco
San Francisco, California



Medical

New York • Chicago • San Francisco • Lisbon • London • Madrid • Mexico City
Milan • New Delhi • San Juan • Seoul • Singapore • Sydney • Toronto



ЛУЧШИЙ ЗАРУБЕЖНЫЙ УЧЕБНИК

У. Левинсон

МЕДИЦИНСКАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ

Перевод с английского
под редакцией
доктора мед. наук, профессора
В. Б. Белобородова

ЭЛЕКТРОННОЕ ИЗДАНИЕ



Москва
БИНОМ. Лаборатория знаний
2015

УДК 579
ББК 52.64
Л36

Серия основана в 2006 г.

Переводчики:
канд. биол. наук К. А. Луста (Части V–IX)
канд. мед. наук А. А. Митрохин (Части I–IV и X–XIII)

Левинсон У.

Л36 Медицинская микробиология и иммунология [Электронный ресурс] / У. Левинсон ; пер. с англ. под ред. д-ра мед. наук, проф. В. Б. Белобородова. — Эл. изд. — Электрон. текстовые дан. (1 файл pdf : 1184 с.). — М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. — (Лучший зарубежный учебник). — Систем. требования: Adobe Reader XI ; экран 10".

ISBN 978-5-9963-2913-7

Книга призвана обеспечить читателя источником краткой современной информации. В ней представлены как теоретические основы, так и практические вопросы бактериологии, вирусологии, микологии, паразитологии и иммунологии. Авторами сделан упор на клиническое применение базовых знаний по микробиологии и иммунологии при лечении инфекционных заболеваний. Все наиболее важные аспекты микробиологии охвачены в более чем 600 практических вопросах, общих или касающихся клинических ситуаций, которые для диагностики требуют знания научных основ. Представлено множество микрофотографий микроорганизмов и описаны основные лабораторные тесты, а также современные антимикробные препараты и вакцины.

Для студентов медицинских и биологических специальностей.

УДК 579
ББК 52.64

Деривативное электронное издание на основе печатного аналога: Медицинская микробиология и иммунология / У. Левинсон ; пер. с англ. под ред. д-ра мед. наук, проф. В. Б. Белобородова. — М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. — 1181 с. : ил. — (Лучший зарубежный учебник). — ISBN 978-5-9963-1154-5.

В книге приводятся четкие показания к применению, противопоказания и дозировки препаратов. Однако читателю настоятельно рекомендуется сверять указанную информацию с данными производителей этих препаратов

В соответствии со ст. 1299 и 1301 ГК РФ при устранении ограничений, установленных техническими средствами защиты авторских прав, правообладатель вправе требовать от нарушителя возмещения убытков или выплаты компенсации

Copyright © 2010 by The McGraw-Hill Companies, Inc.
All rights reserved.
© БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015

ISBN 978-5-9963-2913-7

Содержание

Предисловие . . . 23

Благодарность . . . 25

Как пользоваться этой книгой . . . 25

ЧАСТЬ I. ОСНОВЫ БАКТЕРИОЛОГИИ . . . 26

1. Сравнение бактерий с другими микроорганизмами . . . 26
- Возбудители инфекционных заболеваний . . . 26
- Характеристика . . . 26
- Эукариоты и прокариоты . . . 27
- Терминология . . . 28
- Практические вопросы . . . 29

2. Строение бактериальной клетки . . . 30
- Форма и размер . . . 30
- Строение . . . 31
- Практические вопросы . . . 47

3. Рост . . . 48
- Цикл роста . . . 48
- Аэробный и анаэробный рост . . . 49
- Ферментация сахаров . . . 50
- Метаболизм железа . . . 50
- Практические вопросы . . . 51

4. Генетика . . . 52
- Мутации . . . 52
- Перенос ДНК внутри бактериальной клетки . . . 54
- Перемещение ДНК между бактериальными клетками . . . 55
  1. Конъюгация . . . 55
  2. Трансдукция . . . 57
  3. Трансформация . . . 58
- Рекомбинация . . . 59
- Практические вопросы . . . 60

5. Классификация бактерий, имеющих клиническое значение . . . 61
- Практические вопросы . . . 63

6. Нормальная микрофлора . . . 64
- Нормальная микрофлора кожи . . . 66
- Нормальная микрофлора дыхательных путей . . . 67
- Нормальная микрофлора кишечника . . . 67
- Нормальная микрофлора мочеполовой системы . . . 68
- Практические вопросы . . . 70

7. Патогенез 71
Почему люди подвержены инфекционным заболеваниям? 72
Типы бактериальных инфекций 72
Стадии бактериального патогенеза 74
Определяющие факторы патогенеза бактериальных инфекций 74
1. Передача. 74
2. Прикрепление к поверхности клетки. 80
3. Инвазия, воспаление и внутриклеточное выживание 81
4. Выработка токсинов. 84
5. Иммунопатогенез 98
Бактериальные инфекции, связанные с раком 98
Различные штаммы бактерий могут вызывать различные заболевания 99
Типичные стадии инфекционных заболеваний 101
Действительно ли обнаруженный у пациента микроорганизм вызвал данное заболевание? 101
Практические вопросы 105

8. Иммунная защита 106
Врожденный (неспецифический) иммунитет 107
Приобретенный (специфический) иммунитет. 114
Недостаточность иммунной системы предрасполагает к инфекциям 116
Практические вопросы 119

9. Лабораторная диагностика. 120
Бактериологические методы 122
Иммунологические методы 127
Методы определения нуклеиновых кислот. 130
Практические вопросы 132

10. Антимикробные препараты: механизм действия. 133
Бактерицидное и бактериостатическое действие 133
Механизмы действия 135
Подавление синтеза клеточной стенки 135
1. Подавление синтеза клеточной стенки бактерии 135
2. Подавление синтеза клеточной стенки грибов 141
Подавление синтеза белков 141
1. Препараты, действующие на субъединицу 30S 143
2. Препараты, взаимодействующие с субъединицей 50S 145
Подавление синтеза аминокислот 148
1. Подавление синтеза предшественника 148
2. Подавление синтеза ДНК. 150
3. Подавление синтеза мРНК 151
Изменение функции клеточной мембраны 151
1. Воздействие на мембрану бактериальной клетки 151
2. Воздействие на мембрану клетки грибов. 152

Антимикробные препараты с другими механизмами действия 153
1. Антибактериальное действие. 153
2. Противогрибковая активность. 154
Химиопрофилактика. 155
Пробиотики 155
Практические вопросы 160

11. Антимикробные препараты: резистентность 161
Генетические основы резистентности 163
Специфические механизмы резистентности 165
Негенетические причины резистентности 168
Селекция резистентности бактерий за счет передозировки и неоптимального применения антибиотиков 168
Тестирование на чувствительность к антибиотикам 169
Применение комбинаций антибиотиков 171
Практические вопросы 175

12. Бактериальные вакцины 176
Практические вопросы 181

13. Стерилизация и дезинфекция 182
Скорость уничтожения микроорганизмов 182
Химические вещества 182
Разрушение клеточных мембран 183
Модификация белков 183
Модификация нуклеиновых кислот 185
Физические факторы 185
Нагревание 185
Облучение 186
Фильтрация 187
Практические вопросы 188

ЧАСТЬ II. КЛИНИЧЕСКАЯ БАКТЕРИОЛОГИЯ 189

14. Обзор основных патогенов и вводная информация по анаэробным бактериям 189
Обзор основных патогенов 189
Вводная информация по анаэробным бактериям 191
Практические вопросы 193

15. Грамположительные кокки 194
Staphylococcus 194
Streptococcus 204
Streptococcus pneumoniae 217
Обзор микроорганизмов. 221
Практические вопросы 221

16. Грамотрицательные кокки 222
Neisseria 222
1. *Neisseria meningitides* 225
2. *Neisseria gonorrhoeae* 227
Обзор микроорганизмов 230
Практические вопросы 230

17. Грамположительные палочки 231
Спорообразующие грамположительные палочки 231
Bacillus 231
1. *Bacillus anthracis* 231
2. *Bacillus cereus* 234
Clostridium 236
1. *Clostridium tetani* 236
2. *Clostridium botulinum* 238
3. *Clostridium perfringens* 239
4. *Clostridium difficile* 241
Грамположительные палочки, не образующие спор 243
Corynebacterium diphtheriae 243
Listeria monocytogenes 247
Обзор микроорганизмов 249
Практические вопросы 249

18. Грамотрицательные бактерии кишечника 250
Обзор 250
Энтеробактерии и родственные микроорганизмы 253
Возбудители, вызывающие кишечные инфекции и инфекции другой локализации 257
Escherichia 257
Salmonella 262
Возбудители преимущественно кишечных инфекций 267
Shigella 267
Vibrio 269
1. *Vibrio cholerae* 270
2. *Vibrio parahaemolyticus* 272
3. *Vibrio vulnificus* 272
Campylobacter 273
Helicobacter 274
Представители кишечной микрофлоры, вызывающие инфекции вне кишечника 276
Группа *Klebsiella–Enterobacter–Serratia* 276
Группа *Proteus–Providencia–Morganella* 278
Pseudomonas 280
Bacteroides и *Prevotella* 284
Обзор микроорганизмов 286
Практические вопросы 286

19. Грамотрицательные бактерии, вызывающие инфекции дыхательных путей 287
Haemophilus 287
Bordetella 290
Legionella 293
Обзор микроорганизмов. 295
Практические вопросы 295

20. Грамотрицательные бактерии — возбудители зоонозов 296
Brucella 296
Francisella. 298
Yersinia 299
Pasteurella. 302
Обзор микроорганизмов. 303
Практические вопросы 303

21. Микобактерии. 304
Mycobacterium tuberculosis 305
Атипичные микобактерии 313
Mycobacterium leprae 315
Обзор микроорганизмов. 318
Практические вопросы 318

22. Актиномицеты 319
Actinomyces israelii 319
Nocardia asteroides 320
Обзор микроорганизмов. 321
Практические вопросы 321

23. Микоплазмы 322
Mycoplasma pneumoniae 322
Другие микоплазмы 324
Обзор микроорганизмов. 324
Практические вопросы 324

24. Спирохеты 325
Treponema 326
1. *Treponema pallidum* 326
2. *Невенерические трепонемы* 330
Borrelia 330
1. *Borrelia burgdorferi*. 331
2. *Borrelia recurrentis и Borrelia hermsii* 333
Leptospira 334
Другие спирохеты. 335
Обзор микроорганизмов. 335
Практические вопросы 335

25. Хламидии 336
Обзор микроорганизмов. 341
Практические вопросы 341

26. Риккетсии 342
Обзор микроорганизмов. 347
Практические вопросы 347

27. Менее клинически значимые патогенные бактерии. 348
Abiotrophia 348
Achromobacter 348
Acinetobacter. 349
Actinobacillus 349
Aeromonas 349
Alcaligenes 349
Anaplasma 349
Arachnia 350
Arcanobacterium 350
Arizona 350
Bartonella 350
Bifidobacterium 351
Branhamella 351
Calymmatobacterium 351
Capnocytophaga 351
Cardobacterium 352
Chromobacterium 352
Chryseobacterium 352
Citrobacter 352
Corynebacterium jeikeium 352
Corynebacterium minutissimum 352
Edwardsiella 353
Ehrlichia 353
Eikenella 353
Erwinia 353
Erysipelothrix 353
Eubacterium 353
Fusobacterium 354
Gardnerella. 354
Haemophilus aegyptius. 354
Haemophilus ducreyi. 355
Hafnia 355
Kingella. 355
Lactobacillus 355
Micrococcus 355
Mobiluncus 355

Moraxella 355
Peptococcus. 356
Peptostreptococcus 356
Pleisomonas 356
Porphyromonas. 356
Propionibacterium 356
Pseudomonas pseudomallei 357
Rhodococcus 357
Sarcina 357
Spirillum 357
Streptobacillus 357
Tropheryma 358
Veillonella 358
Wolbachia 358
Yersinia enterocolitica и *Yersinia pseudotuberculosis* 358
Обзор микроорганизмов. 359
Практические вопросы 359

ЧАСТЬ III. ОСНОВЫ ВИРУСОЛОГИИ 360

28. Структура вирусов 361
Размер и форма 361
Нуклеиновые кислоты вирусов. 361
Капсид и симметрия вирусов 361
Белки вирусов. 363
Оболочка вируса 364
Атипичные вирусоподобные агенты. 365
Практические вопросы 369

29. Репликация вирусов 370
Кривая роста вирусов 370
Специфические события в цикле роста 371
Лизогения 382
Практические вопросы 388

30. Генетика и генная терапия 389
Мутации 389
Взаимодействие. 390
Генная терапия и рекомбинантные вакцины. 391
Практические вопросы 394

31. Классификация вирусов, имеющих клиническое значение 395
ДНК-содержащие вирусы. 395
РНК-содержащие вирусы 397
Практические вопросы 400

32. Патогенез вирусов 401
Инфицированная клетка 401
Инфицированный пациент 402
Практические вопросы 411

33. Иммунная защита 412
Неспецифическая защита 412
1. Интерфероны 412
2. Естественные клетки-киллеры 414
3. Фагоциты 414
4. α-Дефенсины 414
5. Аполипопротеин B-РНК-редактирующий фермент (APOBEC3G) 415
6. Лихорадка 415
7. Мукоцилиарное очищение 415
8. Обрезание 415
9. Факторы, модифицирующие иммунную защиту 415
Специфический иммунитет 416
1. Активный иммунитет 416
2. Пассивный иммунитет 418
3. Массовый иммунитет 419
Практические вопросы 420

34. Лабораторная диагностика 421
Идентификация вируса в культуре клеток 421
Микроскопическая идентификация 423
Серологические методы 423
Определение вирусных антигенов 424
Определение вирусных нуклеиновых кислот 424
Практические вопросы 425

35. Противовирусные препараты 426
Подавление ранних событий 427
Ингибиторы синтеза вирусных нуклеиновых кислот 428
Подавление интегразы 433
Подавление расщепления полипептидов-предшественников 434
Подавление синтеза вирусного белка 435
Подавление выхода вирусов 435
Химиопрофилактика 436
Практические вопросы 438

36. Противовирусные вакцины 439
Активный иммунитет 439
Пассивный иммунитет 443
Групповой иммунитет 443
Практические вопросы 445

ЧАСТЬ IV. КЛИНИЧЕСКАЯ ВИРУСОЛОГИЯ 446
ДНК-содержащие вирусы, покрытые оболочкой 446
ДНК-содержащие вирусы без оболочки 447
РНК-содержащие вирусы, покрытые оболочкой 447
РНК-содержащие вирусы без оболочки 448
Другие категории 449

37. ДНК-содержащие вирусы, покрытые оболочкой 450
Герпесвирусы 450
Вирусы простого герпеса 453
Вирус ветряной оспы 458
Цитомегаловирус 461
Вирус Эпштейна–Барр 464
Вирус герпеса человека 8-го типа (вирус герпеса, связанный с саркомой Капоши) 468
Вирусы оспы 469
Вирус натуральной оспы 469
Вирус контагиозного моллюска 471
Вирус гепатита B 472
Обзор микроорганизмов 472
Практические вопросы 472

38. ДНК-содержащие вирусы без оболочки 473
Аденовирусы 473
Вирусы папилломы человека 475
Парвовирусы 478
Полиомавирусы 480
Обзор микроорганизмов 480
Практические вопросы 480

39. РНК-содержащие вирусы, покрытые оболочкой 481
Ортомиксовирусы 481
Вирусы гриппа 481
1. Вирус гриппа человека 483
2. Инфицирование человека вирусом «птичьего» гриппа 490
3. Инфицирование человека вирусом «свиного» гриппа 491
Парамиксовирусы 492
Вирус кори 493
Вирус эпидемического паротита 495
Респираторный синцитиальный вирус 497
Вирусы парагриппа 499
Коронавирусы 501
Коронавирус 501
Тогавирусы 503
Вирус краснухи 503
Другие тогавирусы 505

Рабдовирусы 506
Вирус бешенства 506
Ретровирусы 509
Лимфотропный Т-клеточный вирус человека 509
Обзор микроорганизмов 513
Практические вопросы 513

40. РНК-содержащие вирусы без оболочки 514
Пикорнавирусы 514
Энтеровирусы 515
1. Полиовирус 515
2. Вирус Коксаки 519
3. Эховирусы 521
4. Другие энтеровирусы 521
Риновирусы 522
Калицивирусы 523
Вирус Норуолк (норовирус) 524
Реовирусы 525
Ротавирус 525
Обзор микроорганизмов 527
Практические вопросы 527

41. Вирусы гепатита 528
Вирус гепатита А 529
Вирус гепатита В 531
Вирусы гепатита ни А-, ни В-типа 538
Вирус гепатита С 539
Вирус гепатита D (дельта-вирус) 542
Вирус гепатита Е 543
Вирус гепатита G 544
Обзор микроорганизмов 544
Практические вопросы 544

42. Арбовирусы 545
Арбовирусы, вызывающие заболевания в США 547
Арбовирусы, вызывающие заболевания за пределами США 550
Обзор микроорганизмов 553
Практические вопросы 553

43. Вирусы, вызывающие развитие опухолей 554
Обзор 554
Злокачественная трансформация клеток 554
Роль опухолевых вирусов в злокачественной трансформации 556
Провирусы и онкогены 557
1. Роль клеточных онкогенов в туморогенезе 557
2. Роль клеточных генов — супрессоров опухоли в туморогенезе 560
3. Роль клеточных микроРНК-генов в туморогенезе 560
Исходы инфицирования опухолевыми вирусами 560

Способы передачи опухолевых вирусов 564
Свидетельства существования опухолевых вирусов человека 564
Вакцины против рака 567
Могут ли вирусы, вызывающие опухоли у животных, вызывать рак у человека? 567
Вирусы, вызывающие опухоли у животных 568
1. ДНК-содержащие опухолевые вирусы 568
2. РНК-содержащие опухолевые вирусы (ретровирусы) 569
Обзор микроорганизмов 570
Практические вопросы 570

44. Медленные вирусные инфекции и прионы 571
Медленные заболевания, вызываемые традиционными вирусами 573
Медленные заболевания, вызываемые прионами 574
Медленные заболевания у животных 578
Обзоры микроорганизмов 579
Практические вопросы 579

45. Вирус иммунодефицита человека 580
Обзор микроорганизмов 597
Практические вопросы 597

46. Редкие вирусные патогены 598
Астровирусы 598
Вирус ВК 598
Вирус долины Каш 599
Вирус чикунгунья 599
Вирус Эбола 599
Хантавирусы 600
Вирус Хендра 601
Вирус герпеса В 601
Бокавирус человека 601
Вирус герпеса человека 6-го типа 602
Метапневмовирус человека 602
Вирус японского энцефалита 602
Вирус лихорадки Ласса 603
Вирус Луйо 603
Вирус лимфоцитарного хориоменингита 603
Вирус Марбург 604
Вирус Нипах 605
Вирусы оспы животного происхождения 605
Спумавирусы 606
Комплекс вирусов Такарибе 606
Вирус Вайтвотер Арройо 606
Вирус Зика 606
Обзор микроорганизмов 607
Практические вопросы 607

ЧАСТЬ V. МИКОЛОГИЯ 608

47. Общая микология 608
Строение и рост грибов 608
Патогенез 610
Токсины грибов и аллергия 612
Лабораторная диагностика 612
Противогрибковая терапия 613
Практические вопросы 617

48. Кожные и подкожные микозы 618
Кожные микозы 618
Подкожные микозы 620
Обзор микроорганизмов 621
Практические вопросы 621

49. Системные микозы 622
Coccidioides 622
Histoplasma (гистоплазма) 625
Blastomyces (бластомицеты) 628
Paracoccidioides 630
Обзор микроорганизмов 631
Практические вопросы 631

50. Оппортунистические микозы 632
Candida 632
Cryptococcus (криптококки) 635
Aspergillus (аспергиллы) 637
Mucor и *Rhizopus* 640
Pneumocystis (пневмоцисты) 640
Грибы второстепенного значения 641
Penicillium marneffei 641
Pseudallescheria boydii 641
Fusarium solani 641
Обзор микроорганизмов 642
Практические вопросы 642

ЧАСТЬ VI. ПАРАЗИТОЛОГИЯ 643

51. Простейшие кишечного тракта и мочеполовой системы 645
Простейшие кишечника 645
Entamoeba 645
Giardia 651
Cryptosporidium 653
Простейшие мочеполовой системы 654
Trichomonas 654

Обзор микроорганизмов 656
Практические вопросы 656

52. Протозойные инфекции крови и тканей 657
Plasmodium (плазмодии) 657
Toxoplasma (токсоплазма) 664
Pneumocystis (пневмоцисты) 667
Trypanosoma (трипаносома) 669
1. *Trypanosoma cruzi* 669
2. *Trypanosoma gambiense* и *Trypanosoma rhodesiense* 672
Leishmania (лейшмания) 675
1. *Leishmania donovani* 675
2. *Leishmania tropica*, *Leishmania mexicana* и *Leishmania braziliensis* 677
Обзор микроорганизмов 678
Практические вопросы 678

53. Редкие возбудители протозойных инфекций 679
Acanthamoeba (акантамеба) и *Naegleria* (неглерия) 679
Babesia (бабезия) 680
Balantidium (балантидиум) 680
Cyclospora (циклоспора) 681
Isospora (изоспора) 682
Microsporidia (микроспоридии) 682
Обзор микроорганизмов 682
Практические вопросы 682

54. Цестоды 683
Taenia (цепни) 685
1. *Taenia solium* 685
2. *Taenia saginata* 689
Diphyllobothrium (широкий лентец) 690
Echinococcus (эхинококк) 692
Цестоды второстепенного значения 693
1. *Echinococcus multilocularis* 693
2. *Hymenolepis nana* 694
3. *Dipylidium caninum* 694
Обзор микроорганизмов 695
Практические вопросы 695

55. Трематоды 696
Schistosoma (шистосомы) 698
Clonorchis (китайская двуустка) 702
Paragonimus (легочный сосальщик) 703
Трематоды второстепенного значения 704
Обзор микроорганизмов 705
Практические вопросы 705

56. Нематоды 706
Кишечные нематоды 709
Enterobius (острицы) 709
Trichuris (власоглав) 712
Ascaris (аскариды) 714
Ancylostoma (анкилостома) и *Necator* 715
Strongyloides 718
Trichinella (трихинелла) 719
Тканевые нематоды 721
Wuchereria 721
Onchocerca (онхоцерк) 724
Loa (лоа) 725
Dracunculus (ришта) 726
Нематоды, у которых заболевание вызывают личинки 727
Toxocara (токсокара) 727
Ancylostoma (анкилостома) 728
Angiostrongylus 728
Anisakis (анизакиды) 729
Обзор микроорганизмов 729
Практические вопросы 729

ЧАСТЬ VII. ИММУНОЛОГИЯ 730

57. Иммунитет 730
Введение 730
Особенности иммунного ответа 732
1. Клеточный иммунитет 734
2. Опосредованный антителами (гуморальный) иммунитет 734
Врожденный и адаптивный иммунитет 736
1. Врожденный иммунитет 736
2. Адаптивный (приобретенный) иммунитет 740
Активный и пассивный иммунитет 741
Антигены 742
Возраст и иммунный ответ 745
Практические вопросы 745

58. Клеточные основы иммунитета 746
Происхождение иммунных клеток 746
Т-клетки 751
В-клетки 768
Антигенпрезентирующие клетки 770
Результат взаимодействий антигенпрезентирующих клеток, Т-клеток и В-клеток 772
Фолликулярные дендритные клетки 772

Естественные киллерные клетки . . . 773
Полиморфноядерные нейтрофилы . . . 774
Эозинофилы . . . 775
Базофилы и тучные клетки . . . 775
Основные цитокины . . . 776
Практические вопросы . . . 781

59. Антитела . . . 782
Моноклональные антитела . . . 783
Структура иммуноглобулинов . . . 783
Классы иммуноглобулинов . . . 787
Изотипы, аллотипы и идиотипы . . . 791
Гены иммуноглобулинов . . . 792
Переключение класса иммуноглобулинов (переключение изотипов) . . . 793
Аллельное исключение . . . 795
Каталитически активные антитела . . . 795
Практические вопросы . . . 795

60. Гуморальный иммунитет . . . 796
Первичный ответ . . . 796
Вторичный ответ . . . 797
Ответ на действие нескольких антигенов, введенных одновременно . . . 797
Функции антител . . . 798
Антитела плода . . . 798
Тесты для оценки гуморального иммунитета . . . 798
Практические вопросы . . . 798

61. Клеточный иммунитет . . . 799
Тесты для оценки клеточного иммунитета . . . 800
Роль адъювантов и липидов в клеточной реактивности . . . 801
Практические вопросы . . . 802

62. Главный комплекс гистосовместимости и трансплантация . . . 803
Белки MHC . . . 804
Биологическое значение белков MHC . . . 805
Трансплантация . . . 806
Влияние иммуносупрессии на отторжение трансплантата . . . 810
Практические вопросы . . . 812

63. Комплемент . . . 813
Активация комплемента . . . 813
Регуляция системы комплемента . . . 815
Биологическое действие комплемента . . . 816
Клинические аспекты работы комплемента . . . 817
Практические вопросы . . . 818

64. Реакции антиген–антитело в лаборатории 819
Виды диагностических тестов 820
Реакции антиген–антитело с участием эритроцитарных антигенов 830
Практические вопросы 835

65. Гиперчувствительность (аллергия) 836
Тип I: гиперчувствительность немедленного типа (анафилактическая) 837
Тип II: цитотоксическая гиперчувствительность 843
Тип III: иммунный комплекс гиперчувствительности 844
Тип IV: гиперчувствительность замедленного типа (клеточная) 847
Практические вопросы 850

66. Толерантность и аутоиммунные заболевания 851
Толерантность 851
Индукция толерантности 853
Аутоиммунные заболевания 854
Практические вопросы 865

67. Противоопухолевый иммунитет 866
Антигены, ассоциированные с опухолями 866
Механизм противоопухолевого иммунитета 866
Раково-эмбриональный антиген и альфа-фетопротеин 867
Практические вопросы 868

68. Иммунодефицит 869
Врожденный иммунодефицит 869
Приобретенный иммунодефицит 877
Практические вопросы 879

ЧАСТЬ VIII. ЭКТОПАРАЗИТЫ 880

69. Эктопаразиты, вызывающие заболевания человека 880
Насекомые 880
1. Вши 880
2. Мухи 883
3. Клопы 885
Паукообразные 885
1. Зудни 885
2. Клещи 887
3. Пауки 888
Обзор организмов 888

ЧАСТЬ IX. КРАТКИЙ ОБЗОР МИКРООРГАНИЗМОВ, ИМЕЮЩИХ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ 889

Краткий обзор бактерий, имеющих клиническое значение 889
Грамположительные кокки (гл. 15) 889
Грамотрицательные кокки (гл. 16) 897

Грамположительные палочки (гл. 17) 899
Грамотрицательные бактерии кишечника (гл. 18) 906
Грамотрицательные бактерии, вызывающие инфекции дыхательных путей (гл. 19) 919
Грамотрицательные бактерии — возбудители зоонозов (гл. 20) 922
Микобактерии (гл. 21) 925
Актиномицеты (гл. 22) 928
Микоплазмы (гл. 23) 930
Спирохеты (гл. 24) 931
Хламидии (гл. 25) 934
Риккетсии (гл. 26) 936
Менее клинически значимые патогенные бактерии (гл. 27) 938
Краткий обзор вирусов, имеющих клиническое значение 940
ДНК-содержащие вирусы, покрытые оболочкой (гл. 37) 940
ДНК-содержащие вирусы без оболочки (гл. 38) 946
РНК-содержащие вирусы, покрытые оболочкой (гл. 39) 949
РНК-содержащие вирусы без оболочки (гл. 40) 957
Вирусы гепатита (гл. 41) 961
Арбовирусы (гл. 42) 965
Вирусы, вызывающие опухоли (гл. 43) 966
Медленные вирусные инфекции и прионы (гл. 44) 967
Вирус иммунодефицита человека (гл. 45) 969
Редкие вирусные патогены (гл. 46) 970
Краткий обзор грибов, имеющих клиническое значение 971
Грибы, вызывающие кожные и подкожные микозы (гл. 48) 971
Грибы, вызывающие системные микозы (гл. 49) 973
Грибы, вызывающие оппортунистические микозы (гл. 50) 977
Краткий обзор паразитов, имеющих клиническое значение 981
Простейшие кишечного тракта и мочеполовой системы (гл. 51) 981
Протозойные инфекции крови и тканей (гл. 52) 984
Редкие возбудители протозойных инфекций (гл. 53) 990
Цестоды (гл. 54) 992
Трематоды (гл. 55) 996
Нематоды (гл. 56) 999
1. Кишечные инфекции 999
2. Тканевые нематоды 1004
3. Нематоды, у которых заболевание вызывают личинки 1007
Краткий обзор эктопаразитов, имеющих клиническое значение 1009
Эктопаразиты, вызывающие заболевания человека (гл. 69) 1009
1. Вши 1009
2. Мухи 1009
3. Зудни 1010
4. Клещи 1011
5. Пауки 1012

ЧАСТЬ X. КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ 1013

ЧАСТЬ XI. ИЗБРАННОЕ 1028

ЧАСТЬ XII. ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ 1039

Основы бактериологии 1039
Клиническая бактериология 1048
Основы вирусологии 1065
Клиническая вирусология 1073
Микология 1088
Паразитология 1093
Иммунология 1099
Расширенные сравнительные вопросы 1119
Вопросы по клиническим случаям 1124

ЧАСТЬ XIII. USMLE. ПРАКТИЧЕСКИЙ ЭКЗАМЕН 1141

Вопросы 1141

Предметный указатель 1164

Предисловие

Эта книга представляет собой полный обзор аспектов микробиологии и иммунологии, имеющих клиническое значение. Она охватывает как теоретические основы, так и практические вопросы бактериологии, вирусологии, микологии, паразитологии и иммунологии. Издание преследует две основные цели: (1) помочь в подготовке к экзаменам, в частности к USMLE (от англ. *United States Medical Licensing Examinations*) и (2) обеспечить студентам, слушателям курсов по клинической микробиологии, источник краткой современной информации. Автор попытался предоставить читателю точную, клинически значимую, информацию на уровне, достаточном для тех, кто начинает получать медицинское образование.

Настоящее новое издание содержит современные, клинически значимые, сведения из быстро меняющихся областей микробиологии и иммунологии, множество микрофотографий окрашенных микроорганизмов, а также описание основных лабораторных тестов. Кроме того, в книгу включена глава об эктопаразитах, таких как чесоточные клещи, и современная информация об антимикробных препаратах и вакцинах.

В издании использовано несколько форматов, которые должны сделать книгу полезной для студентов с разными учебными задачами и формами обучения.

1. Повествовательный текст с полной информацией.
2. Отдельная секция, содержащая сводные данные об основных микроорганизмах, — для быстрого обзора их главных особенностей.
3. Простые вопросы с ответами после каждой группы вопросов.
4. Практический экзамен состоит из 80 вопросов по микробиологии и иммунологии. Вопросы касаются различных клинических ситуаций и имитируют компьютеризированный экзамен. Ответы приведены в конце каждой группы из 40 вопросов.
5. Описания клинических случаев обеспечивают как клиническую, так и практическую информацию для экзаменов.
6. Раздел «Избранное» представляет важную информацию по эпидемиологии, необходимую для ответов на экзаменационные вопросы.
7. Многие изображения клинически важных поражений, встречающихся у пациентов с инфекционными заболеваниями, описанными в этой книге, доступны на веб-сайте учебного центра McGraw-Hill online (www.langetextbooks.com). Названия таких изображений в тексте выделены красным.

Успешному усвоению студентами-читателями материала этой книги способствуют ее особенности.

1. Современная информация представлена сжато, максимально ясно и интересно.
2. В тексте сделан упор на клиническое применение знаний по микробиологии и иммунологии при лечении инфекционных заболеваний.
3. В разделах, посвященных клинической бактериологии и вирусологии, выделены основные группы микроорганизмов. Это позволяет читателю сфокусироваться на изучении микроорганизмов, наиболее важных клинически.
4. Ключевая информация выделена в удобные таблицы. Важные концепции иллюстрированы цветными рисунками.

5. В конце каждой главы в разделе «Основные положения» перечислены важные факты.

6. Наиболее значимые аспекты бактериологии, вирусологии, микологии, паразитологии и иммунологии охватывают 645 практических вопросов. Отдельный раздел содержит расширенные сравнительные вопросы, в другом представлен ряд вопросов, касающихся клинических ситуаций.

7. Краткие суммирующие описания клинически значимых микроорганизмов собраны вместе в отдельном разделе для облегчения быстрого доступа к информации и упрощения сравнения одного микроорганизма с другим.

8. Описано 50 клинических ситуаций для того, чтобы их можно было проанализировать в коротком, разрешающем проблему формате. Эти ситуации демонстрируют важность знания научных основ для клинической диагностики.

9. В текст включены 70 цветных изображений, которые иллюстрируют клинически значимые сведения, такие как окраска бактерий по Граму, электронные микрофотографии вирусов и микроскопические изображения грибов, простейших и червей.

Многолетний опыт преподавания курсов клинической микробиологии и инфекционных заболеваний показывает, что читатели хорошо принимают книгу, представляющую наиболее важную информацию в интересном и удобном формате. Автор надеется на ваше согласие с тем, что это издание соответствует таким критериям.

Уоррен Левинсон, MD, PhD
Сан-Франциско, Калифорния,
май 2010

Благодарность

Я выражаю признательность редактору пятого издания Ивоне Стронг (Yvonne Strong), редактору шестого издания Саре Лин Коффи (Cara Lyn Coffey), редактору седьмого и девятого изданий Дженнифер Бернштайн (Jennifer Bernstein), редактору восьмого издания Линде Конхиди (Linda Conheady) и редактору десятого и одиннадцатого изданий Саните Догра (Sunita Dogra). Все они обеспечили высочайший стандарт грамматики и стиля.

Неоценима и заслуживает глубокой благодарности помощь моей жены Барбары, благодаря которой эта книга стала реальностью.

Я посвящаю эту работу моим отцу и матери, привившим мне любовь к науке, удовольствие от преподавания и неоценимую способность к самоорганизации.

Как пользоваться этой книгой

1. **Текст:** сжатое полное описание клинически важной информации для студентов данной профессии. Включает основы бактериологии и ее клинические аспекты (с. 26–358), основы вирусологии и ее клинические аспекты (с. 360–606), микологию (с. 608–641), паразитологию (с. 643–728), иммунологию (с. 730–878) и эктопаразитологию (с. 880–887).
2. **Краткий обзор микроорганизмов, имеющих клиническое значение:** краткий обзор для экзаменов, описывающий основные характеристики микроорганизмов (с. 889–1011).
3. **Избранное:** 11 таблиц, содержащих основную клиническую и эпидемиологическую информацию, которая может быть полезной для ответов на вопросы USMLE (с. 1028–1036).
4. **Практические вопросы:** 654 практических вопроса, которые можно использовать для подготовки к USMLE и другим экзаменам (с. 1038–1140).
5. **Практический экзамен:** два экзамена по 40 вопросов в формате USMLE (с. 1141–1163).
6. **Основные положения:** обобщенная информация в конце каждой главы, посвященная научным основам
7. **Клинические случаи:** 50 ситуаций, иллюстрирующих основные инфекционные заболевания с особым вниманием к диагностической информации (с. 1013–1026).
8. **Клинические изображения:** слова, выделенные красным, — названия клинических проблем, которые можно увидеть на веб-сайте учебного центра McGraw-Hill online (www.langetextbooks.com).

ЧАСТЬ I. ОСНОВЫ БАКТЕРИОЛОГИИ

1

Сравнение бактерий с другими микроорганизмами

Возбудители инфекционных заболеваний

Возбудители инфекционных заболеваний человека относятся к пяти основным группам организмов: бактериям, грибам, простейшим, гельминтам и вирусам. Бактерии принадлежат к царству прокариот, грибы (дрожжевые и плесневые) и простейшие относятся к царству протистов, а гельминты (черви) — к царству животных (табл. 1–1). Протисты отличаются от животных и растений тем, что они представлены либо одноклеточными, либо относительно простыми многоклеточными организмами. Гельминты являются сложными многоклеточными организмами, что выделяет их в царстве животных в отдельную группу. Гельминты и простейшие обычно носят общее название — паразиты. Вирусы существенно отличаются от других организмов — не имея клеточного строения, они могут размножаться только внутри клеток.

Таблица 1–1. Биологические взаимоотношения патогенных микроорганизмов

Царство	Патогенные микроорганизмы	Тип клеток
Животные	Гельминты	Эукариоты
Растения	Нет	Эукариоты
Протисты	Простейшие	Эукариоты
	Грибы	Эукариоты
Прокариоты	Бактерии	Прокариоты
	Вирусы	Не клетки

Характеристика

Основные характеристики микроорганизмов представлены в табл. 1–2. Их отличительной чертой является принадлежность бактерий, грибов, простейших и гельминтов к клеточным организмам, в то время как вирусов — к бесклеточным структурам. Это различие обусловлено тремя критериями.

Таблица 1–2. Сравнение микроорганизмов, имеющих клиническое значение

Характеристика	Вирусы	Бактерии	Грибы	Простейшие и гельминты
Клетки	Нет	Да	Да	Да
Приблизительный диаметр (мкм)[1]	0,02–0,2	1–5	3–10 (дрожжи)	15–25 (трофозоиты)
Нуклеиновая кислота	Либо ДНК, либо РНК	ДНК и РНК	ДНК и РНК	ДНК и РНК
Тип ядра	Ядро отсутствует	Прокариотический	Эукариотический	Эукариотический
Рибосомы	Нет	70S	80S	80S
Митохондрии	Нет	Нет	Имеются	Имеются
Устройство наружной поверхности	Белковый капсид и липопротеиновая оболочка	Жесткая стенка, содержащая пептидогликан	Жесткая стенка, содержащая хитин	Гибкая мембрана
Подвижность	Нет	Некоторая	Нет	Большинство
Способ размножения	Не бинарное деление	Бинарное деление	Почкование или митоз[2]	Митоз[3]

[1] Для сравнения: диаметр эритроцита человека составляет 7 мкм.
[2] Дрожжи делятся почкованием, тогда как плесневые грибы — при помощи митоза.
[3] Клетки гельминтов делятся митозом, но размножение организма в целом происходит путем сложного полового жизненного цикла.

(1) **Структура.** Ядра или нуклеоиды в клетках (см. ниже) содержат ДНК; они окружены цитоплазмой, в которой происходит синтез белков и генерируется энергия. У вирусов генетический материал представлен либо ДНК, либо РНК, но они не имеют цитоплазмы и зависимы от клетки-хозяина в обеспечении обмена веществ и энергии.

(2) **Размножение клеток.** Размножение клеток происходит путем простого деления либо митозом, во время которого одна родительская клетка делится на две новые, наследующие ее структуру. Размножение клеток прокариот, т. е. бактерий, происходит путем деления, тогда как у эукариот — путем митоза. В отличие от них размножение вирусов происходит в результате продуцирования множества копий нуклеиновых кислот и белков, из которых затем образуется множество вирусов-потомков. Кроме того, размножение вирусов вынужденно происходит внутри клеток-хозяев в связи с тем, что, как было упомянуто выше, у них нет систем синтеза белка и генерации энергии. За исключением риккетсий и хламидий, которым для существования необходимо постоянно пребывать в клетках-хозяевах, размножение бактерий происходит вне клеток.

(3) **Состав нуклеиновых кислот.** Клеточные организмы содержат как ДНК, так и РНК, тогда как вирусы содержат либо ДНК, либо РНК, но не обе одновременно.

Эукариоты и прокариоты

Клетки делятся на два фундаментально различных типа — эукариоты и прокариоты, которые различаются по структуре и сложности организации.

Грибы являются эукариотами, тогда как бактерии — прокариотами.

(1) Клетки эукариот имеют истинное **ядро** с множеством хромосом, окруженных ядерной мембраной, и используют механизм митоза для обеспечения равного количества хромосом в дочерних клетках.
(2) **Нуклеоид** прокариот — ДНК-содержащая зона, при этом отсутствует оболочка ядра и механизм митоза (табл. 1–3).

Таблица 1–3. Характеристики клеток прокариот и эукариот

Характеристика	Прокариоты (бактерии)	Эукариоты (человек)
ДНК в мембране ядра	Нет	Есть
Митотическое деление	Нет	Есть
ДНК, ассоциированная с гистонами	Нет	Есть
Число хромосом	Одна	Больше одной
Мембранные органеллы, такие как митохондрии и лизосомы	Нет	Есть
Размер рибосомы	70S	80S
Наличие пептидогликана в клеточной стенке	Есть	Нет

Кроме различия ядер два класса клеток отличаются еще по нескольким характеристикам.

(1) Клетки эукариот содержат **органеллы**, такие как митохондрии и лизосомы, и более крупные (80S) — рибосомы, тогда как у прокариот органелл нет и рибосомы мельче (70S).
(2) Наружная стенка большинства прокариот жесткая, содержит **пептидогликан**, полимер аминокислот и сахаров — уникальный для нее компонент. Эукариоты пептидогликан не содержат. Они либо связаны с гибкой клеточной мембраной, либо (в случае грибов) обладают жесткой клеточной стенкой, содержащей хитин, гомополимер N-ацетилглюкозамина, типичный компонент каркаса.
(3) Мембрана клеток эукариот содержит **стеролы**, в то время как прокариоты, за исключением не имеющей стенки *Mycoplasma*, стеролов в клеточной стенке не имеют.

Еще одной особенностью, по которой можно различить эти микроорганизмы, является их **подвижность**. Большинство простейших и некоторые бактерии подвижны, тогда как вирусы и грибы неподвижны. Простейшие относятся к гетерогенной группе, обладающей тремя разными органами движения: жгутиками, ресничками и псевдоподиями. Подвижные бактерии перемещаются только с помощью жгутиков.

Терминология

Названия бактерий, грибов, простейших и гельминтов образуются в соответствии с биноминальной системой Линнея, использующей роды и виды, но но-

менклатура вирусов построена иначе. Например, у хорошо известной бактерии *Escherichia coli*, *Escherichia* — название рода, *coli* — название вида. Аналогично, название дрожжевого гриба *Candida albicans* состоит из названия рода *Candida* и названия вида *albicans*. Вирусы же, как правило, имеют однословное название, например полиовирус, вирус оспы или вирус бешенства. Некоторые вирусы именуются двумя словами (вирус простого герпеса), но и такие названия не отражают ни вид, ни род.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- К возбудителям инфекционных заболеваний человека относятся ***бактерии***, ***грибы*** (***дрожжевые*** и ***плесневые***), ***простейшие***, ***гельминты*** (***черви***) и ***вирусы***.
- Бактериальные клетки имеют ***прокариотическое*** строение, тогда как у человека, грибов, простейших и гельминтов клетки имеют ***эукариотическое*** ядро. Вирусы клетками не являются и не имеют ядра.
- Все клеточные организмы включают одновременно ДНК и РНК, тогда как вирусы содержат либо ДНК, либо РНК — но не одновременно.
- Клетки бактерий и грибов окружены жесткой стенкой, тогда как у человека, простейших и гельминтов клетки имеют гибкие мембраны.
- Стенка бактериальной клетки содержит ***пептидогликан***, тогда как стенка клетки грибов — хитин.

Практические вопросы:

USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Основы бактериологии», с. 1039) и Части XIII (с. 1141).

2

Строение бактериальной клетки

Форма и размер

По форме бактерии делятся на три основные группы: **кокки**, **бациллы** и **спирохеты** (рис. 2–1). Кокки имеют форму шариков, бациллы — палочек и спирохеты — спиралей. Форма некоторых бактерий варьирует, и их называют **плеоморфными** (многоформными). Форма бактерии определяется жесткостью ее стенки. Вид бактерии при микроскопии — наиболее важный критерий, используемый для ее идентификации.

Кроме характерной формы важна также группировка бактерий. Например, определенные кокки группируются в пары (**диплококки**), некоторые в цепочки (**стрептококки**), другие — в кистеобразные кластеры (**стафилококки**). Эти группировки определяются ориентацией и степенью прикрепления бактерии

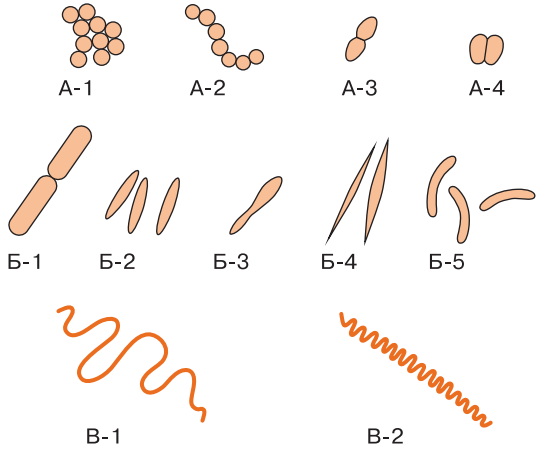


Рис. 2–1. Морфология бактерий. **А:** кокки в кластерах, например *Staphylococcus* (А-1); цепочках, например *Streptococcus* (А-2); в парах в виде цепочки, например *Streptococcus pneumoniae* (А-3); в парах почкообразной формы, например *Neisseria* (А-4). **Б:** Палочки (бациллы): с прямоугольными концами, например *Bacillus* (Б-1); с закругленными концами, например *Salmonella* (Б-2); булавовидные, например *Corynebacterium* (Б-3); веретенообразные, например *Fusobacterium* (Б-4); в форме запятых, например *Vibrio* (Б-5). **В:** Спирохеты: вытянутая спираль, например *Borrelia* (В-1); плотная спираль, например *Treponema* (В-2). (С разрешения из: Joklik WK *et al. Zinsser Microbiology*. 20th ed. Впервые опубликовано Appleton & Lange. Copyright 1992 by McGraw-Hill.)

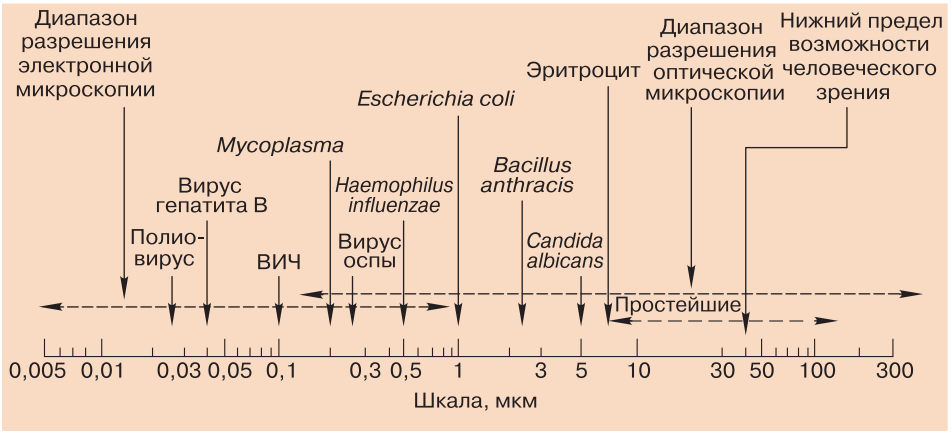


Рис. 2–2. Размеры бактерий, вирусов, дрожжевых грибков, простейших и эритроцита человека. Размеры бактерий варьируют от *Mycoplasma*, самой маленькой, до *Bacillus anthracis*, одной из самых крупных. Размеры вирусов варьируют от размера полиовируса, самого маленького, до размера вируса оспы, самого крупного. Дрожжевые грибы, такие как *Candida albicans*, в основном крупнее бактерий. Простейшие имеют много различных форм и их размеры варьируют очень широко. ВИЧ, вирус иммунодефицита человека. (С разрешения из: Joklik WK *et al. Zinsser Microbiology*. 20th ed. Впервые опубликовано Appleton & Lange. Copyright 1992 by McGraw-Hill.)

во время деления клетки. Группировка палочек и спирохет имеет меньшее клиническое значение и далее в этой вводной главе не упоминается.

Размер бактерий варьирует в диапазоне 0,2–5 мкм (рис. 2–2). Самая маленькая бактерия (*Mycoplasma*) приблизительно одного размера с самым большим вирусом (вирус оспы) и является самым маленьким организмом, способным существовать вне организма хозяина. Самая длинная бактерия-палочка приблизительно одного размера с некоторыми дрожжевыми грибами и эритроцитами человека (7 мкм).

Строение

Строение типичной бактериальной клетки представлено на рис. 2–3, а наиболее важные черты каждого ее компонента отмечены в табл. 2–1.

Клеточная стенка

Клеточная стенка показывает клетку снаружи, типична для всех бактерий (за исключением семейства микоплазм, которые окружены клеточной мембраной, но не стенкой). У некоторых бактерий на наружной поверхности клетки есть образования, такие как капсула, жгутики и пили. Эти структуры обнаружены не у всех бактерий и о них будет сказано ниже.

Клеточная стенка — многослойная структура, расположенная снаружи от цитоплазматической мембраны. Она состоит из внутреннего слоя **пептидогликана** (см с. 7) и внешней мембраны, толщина и химический состав которой варьируют в зависимости от типа бактерии (рис. 2–4). Пептидогликан обеспечивает структурную поддержку и сохраняет характерную форму клетки.

Таблица 2–1. Строение бактериальной клетки

Структура	Химический состав	Функция
Обязательные компоненты		
Клеточная стенка		
Пептидогликан	Основа в виде сахаров и поперечносшитых цепочек пептидов	Обеспечивает жесткость, защищает от осмотического набухания, область действия пенициллинов и цефалоспоринов, разрушается лизосомами
Наружная мембрана грамотрицательных бактерий	Липид А	Токсический компонент эндотоксина
	Полисахарид	Основной поверхностный антиген, часто используется для лабораторной диагностики
Поверхностные волокна грамположительных бактерий	Тейхоевая кислота	Основной поверхностный антиген, редко используется для лабораторной диагностики
Плазматическая мембрана	Двойной слой липопротеинов без стеролов	Область расположения окислительных и транспортных ферментов
Рибосома	РНК и белок, находящийся в 50S и 30S субъединицах	Синтез белков; область действия аминогликозидов, эритромицина, тетрациклинов и хлорамфеникола
Нуклеоид	ДНК	Генетический материал
Мезосома	Инвагинация плазматической мембраны	Участвует в делении клеток и секреции
Периплазма	Пространство между плазматической и наружной мембранами	Содержит многие гидролитические ферменты, включая β-лактамазы
Необязательные компоненты		
Капсула	Полисахарид[1]	Защищают от фагоцитоза
Пили или фимбрии	Гликопротеин	Два типа: (1) обеспечивают прикрепление к поверхности клетки; (2) половой жгутик обеспечивает прикрепление двух бактерий во время конъюгации
Жгутики	Белок	Обеспечивают подвижность
Споры	Кератиноподобная оболочка, дипиколиниковая кислота	Защищают от высыхания, нагревания и действия химических веществ
Плазмида	ДНК	Содержит набор генов, кодирующих резистентность к антибиотикам и синтез токсинов
Гранулы	Гликоген, липиды, полифосфаты	Место нахождения питательных веществ в цитоплазме
Гликокаликс	Полисахарид	Обеспечивает прикрепление к поверхностям

[1] За исключением *Bacillus anthracis*, у которой это полипептид D-глютаминовой кислоты.

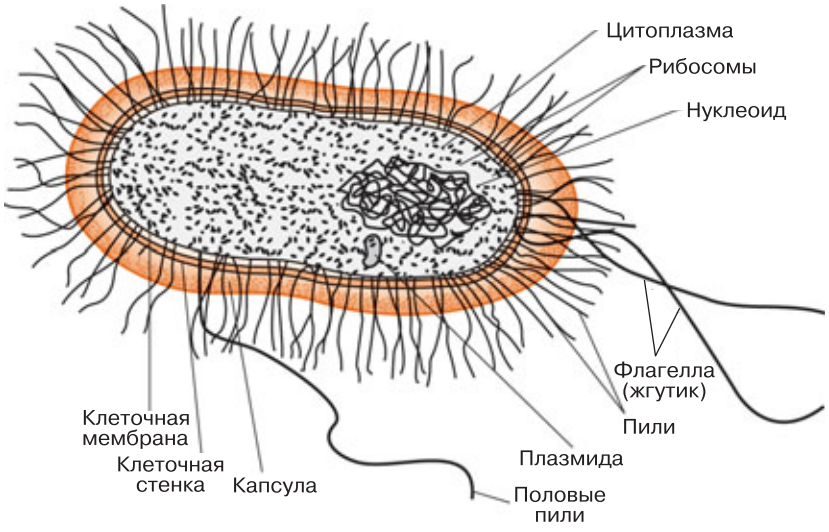


Рис. 2–3. Строение клетки бактерии. (С разрешения из: Ryan *et al*. *Sherris Medical Microbiology*. 4th ed. Copyright 2004 McGraw-Hill.)

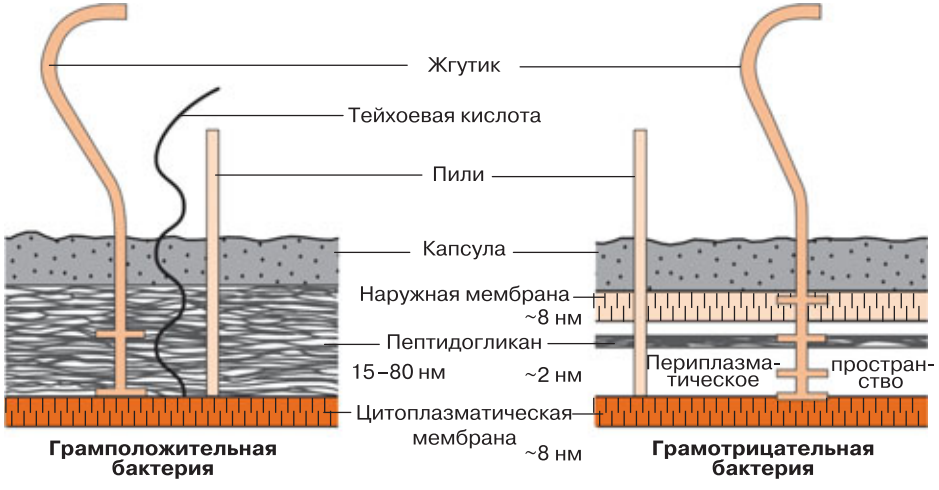


Рис. 2–4. Клеточная стенка грамположительных и грамотрицательных бактерий. Обратите внимание, что пептидогликан у грамположительных бактерий значительно толще, чем у грамотрицательных. Обратите внимание также на то, что только у грамотрицательных имеется наружная мембрана, состоящая из эндотоксина (липополисахарида [LPS]), и периплазматическое пространство, в котором находятся β-лактамазы. Некоторые клинически значимые грамположительные бактерии содержат тейхоевые кислоты. (С разрешения из: Ingraham JL, Maaloe J, Neihardt FC. Growth of the Bacterial Cell. Sinauer Associates; 1983.)

Клеточная стенка грамположительных и грамотрицательных бактерий

Структура, химический состав и толщина клеточной стенки грамположительных и грамотрицательных бактерий различны (табл. 2–2 и «Окраска по Граму»).

(1) У грамположительных бактерий слой пептидогликана значительно толще, чем у грамотрицательных. Некоторые грамположительные бактерии имеют также тейхоевые кислоты, выступающие над пептидогликаном, отсутствующие у грамотрицательных бактерий.
(2) В отличие от грамположительных грамотрицательные бактерии обладают сложным наружным слоем, состоящим из липополисахарида, липопротеина и фосфолипида. Между наружным мембранным слоем и цитоплазматической мембраной у грамотрицательных бактерий расположено **периплазматическое пространство**, в котором у некоторых видов находятся энзимы, называемые β-лактамазами (разрушают пенициллин и другие β-лактамные препараты).

Клеточная стенка обладает рядом других важных особенностей.

(1) У грамотрицательных бактерий она содержит **эндотоксин**, представляющий собой липополисахарид (см. с. 37 и 85).
(2) Липополисахариды и белки клеточной стенки служат антигенами, которые используют для лабораторной идентификации.
(3) **Пориновые** белки клеточной стенки обеспечивают прохождения небольших гидрофильных молекул в клетку. Пориновые белки наружной мембраны грамотрицательных бактерий действуют как каналы, позволяющие проникать в клетку таким важным веществам, как сахара, аминокислоты, витамины и металлы, равно как и многим антимикробным препаратам, например пенициллину.

Клеточные стенки кислотоустойчивых бактерий

У микобактерий, таких как *Mycobacterium tuberculosis*, клеточная стенка необычна, что делает невозможным ее окраску по Граму. Считается, что эти бактерии должны быть **кислотоустойчивыми**, так как они устойчивы к кислотно-спиртовому обесцвечиванию после окраски карболфуксином. Это свойство связано с высокой концентрацией липидов, называемых **миколовыми кислотами**, в стенке клетки микобактерии.

С учетом их значимости три компонента клеточной стенки — пептидогликан, липополисахарид и тейхоевая кислота — будут рассмотрены детально.

Таблица 2–2. Сравнение клеточных стенок грамположительных и грамотрицательных бактерий

Компонент	Грамположительные клетки	Грамотрицательные клетки
Пептидогликан	Толще, многослойный	Тоньше, один слой
Тейхоевые кислоты	Есть	Нет
Липополисахарид (эндотоксин)	Нет	Есть

Пептидогликан

Пептидогликан представляет комплекс, состоящий из ковалентно сшитых слоев полимера и окружающий всю клетку. Он имеется *только* в клеточной стенке бактерий. Пептидогликан обеспечивает жесткую структуру клетки, что позволяет сохранять характерную форму и поддерживать постоянство осмотического давления в средах с низким осмотическим давлением, например в воде. Сегмент слоя пептидогликана представлен на рис. 2–4. Термин «пептидогликан» — производное от слов «пептиды» и «сахара» (гликаны), из которых состоит молекула. Синонимы пептидогликана — муреин и мукопептид.

На рис. 2–5 представлен углеводный скелет, состоящий из чередующихся молекул N-ацетилмураминовой кислоты и N-ацетилглюкозамина. Прикрепленный к каждой молекуле мурамовой кислоты тетрапептид состоит одновременно из D- и L-аминокислот, состав которых у бактерий различен. Две из этих аминокислот заслуживают особого внимания: диаминопимелиновая кислота, которая уникальна для бактериальной клетки, и D-аланин, который участвует в пере-

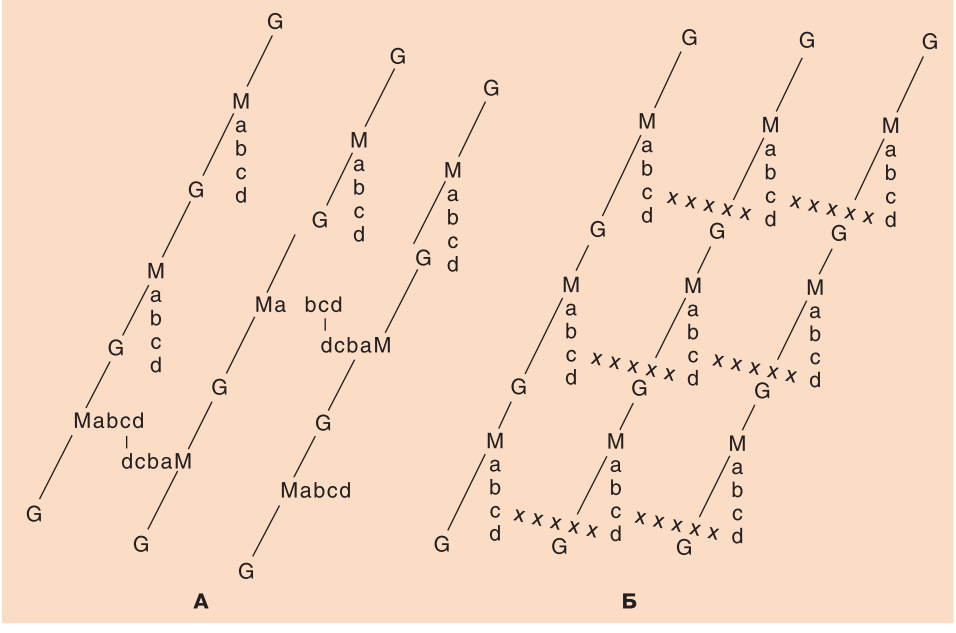


Рис. 2–5. Структура пептидогликана *Escherichia coli* (**А**) отличается от *Staphylococcus aureus* (**Б**) наличием поперечной сшивки. У *E. coli* пять молекул глицина прямо сшиты с d, тогда как у *S. aureus* они поперечно сшиты с с и d. Однако у обоих видов микроорганизмов молекула d-аланина является конечной частью сшивки. M — мурамовая кислота; G — глюкозамин; a — L-аланин; b — D-глютаминовая кислота; c — диаминопимелиновая кислота (А) или L-лизин (Б); d — D-аланин; x — пентагликановый мостик. (С разрешения из: Joklik WK *et al. Zinsser Microbiology*. 20th ed. Впервые опубликовано Appleton & Lange. Copyright 1992 by McGraw-Hill.)

крестной сшивке тетрапептидов и действии пенициллина. Следует обратить внимание на то, что этот тетрапептид содержит редкий D-изомер аминокислот; большинство белков содержат L-изомер. Другой важной особенностью является наличие поперечной сшивки между двумя тетрапептидами. Эта сшивка различна у разных видов бактерий: например, у *Staphylococcus aureus* пять молекул глицина связывают конечную молекулу D-аланина с предпоследней молекулой L-лизина.

ОКРАСКА ПО ГРАМУ

Этот способ окраски, разработанный в 1884 г. датским врачом Кристианом Грамом, стал одним из самых важных микробиологических методов. Он разделяет большинство бактерий на две группы: грамположительные, которые окрашиваются в голубой цвет, и грамотрицательные, которые окрашиваются красным цветом. Способ окраски по Граму состоит из четырех последовательных этапов.

(1) Кристаллический фиолетовый краситель окрашивает все клетки в голубой/фиолетовый цвет.
(2) Раствор йода (закрепитель) добавляют для образования кристаллического виолет-йодного комплекса; все клетки продолжают выглядеть голубыми.
(3) Органический растворитель, такой как ацетон или спирт, экстрагирует комплекс голубой краски из богатой липидами, тонкостенной клетки грамотрицательных бактерий в большей степени, чем из бедных липидами толстостенных грамположительных бактерий. Грамотрицательные выглядят бесцветными, грамположительные остаются голубыми.
(4) Обработка красным красителем сафранином изменяет цвет грамотрицательных клеток на красный/розовый; грамположительные бактерии остаются голубыми.

Применение окраски по Граму особенно важно для:

(1) идентификации многих бактерий;
(2) выбора антибиотика, так как в целом грамположительные бактерии более чувствительны к пенициллину, чем грамотрицательные.

По методике Грама, однако, окрашиваются не все бактерии. В табл. 2–3 приведены имеющие клиническое значение бактерии, которые не окрашиваются по Граму, и описаны причины этого. Там же даны альтернативные способы окраски.

Следует помнить, что для обнаружения 1 бактерии в поле зрения микроскопа с использованием (100×) линз масляной иммерсии, концентрация бактерий должна составлять приблизительно 100 000 клеток в 1 мл. Таким образом, чувствительность окраски по Граму невысока. Это объясняет то, почему кровь пациента не красят сразу, а инкубируют на кровяных культурах до следующего дня — за это время число бактерий увеличивается. Из данного правила есть одно важное исключение — при менингококцемии концентрация в крови *Neisseria meningitides* может быть очень высокой.

В связи с тем, что пептидогликан имеется у бактерий, но отсутствует в клетках человека, он становится удобной мишенью для действия антибактериальных препаратов. Некоторые из лекарств, такие как пенициллин, цефалоспорины и ванкомицин, блокируют синтез пептидогликана, ингибируя транспептидазу, образующую перемычки между двумя расположенными рядом тетрапептидами (см. гл. 10).

Фермент **лизоцим** присутствует в слезах, слизи и слюне человека и может расщеплять каркас пептидогликана, разрушая его гликозидные связи и внося вклад в естественную резистентность организма против бактериальных инфекций. Действие лизоцима при высоком осмотическом давлении внутри клетки приводит к попаданию воды, набуханию и разрушению бактерий. Однако, если обработанные лизоцимом клетки находятся в растворе с таким же осмотическим давлением, что и внутри бактерии, они выживают, принимая сферические формы, которые называют протопластами, окруженными только цитоплазматической мембраной.

Липополисахарид

Липополисахарид (ЛПС) наружной мембраны клеточной стенки грамотрицательных бактерий является **эндотоксином**. Он обусловливает многие проявления заболеваний, такие как лихорадка и шок (особенно гипотензию), вызываемые этими микроорганизмами (см. с. 84). Название «эндо» показывает, что это составная часть клеточной стенки, в отличие от экзотоксинов, активно секретируемых бактериями. Комплекс симптомов, вызываемых эндотоксином одной грамотрицательной бактерии, сходен с таковым у другой, но тяжесть симптомов при этом может варьировать весьма широко. Симптомы, вызываемые экзотоксинами различных бактерий, напротив, обычно совершенно разные.

Таблица 2–3. Клинически значимые бактерии, не окрашивающиеся по Граму

Название	Причина	Альтернативная методика микроскопии
Микобактерии, включая *M. tuberculosis*	Краситель не может проникнуть через клеточную стенку из-за слишком большого содержания липидов	Кислотоустойчивая окраска
Treponema pallidum	Слишком тонка, чтобы ее видеть	Микроскопия в темном поле или реакция иммунофлуоресценции антител
Micoplasma pneumoniae	Нет клеточной стенки; очень малый размер	Нет
Legionella pneumophila	Слабо накапливает красный краситель	Удлинение времени контрастирования
Хламидии, включая *C. trachomatis*	Внутриклеточное существование; очень малый размер	Тельца включения в цитоплазме
Риккетсии	Внутриклеточное существование; очень малый размер	Окраска по Гимзе или другие способы окраски тканей

ЛПС состоит из трех определенных единиц (рис. 2–6).

(1) Фосфолипид (называемый липидом А) отвечает за токсические эффекты.
(2) Коровый (внутренний) полисахарид, состоящий из пяти сахаров, связан при помощи кетодиоксиоктоновой кислоты (КДО) с липидом А.
(3) Полисахариды внешней мембраны, включающие до 25 повторяющихся единиц, состоящих из 3–5 сахаров. Этот наружный полимер является важным соматическим, или О-антигеном у нескольких грамотрицательных бактерий, который используется для идентификации микроорганизмов в клинических лабораториях.

Тейхоевая кислота

Это полимер глицеролфосфата или рибитолфосфата, расположенный в наружном слое стенки грамположительных клеток и выступающий из него. Некоторые полимеры глицеролтейхоевой кислоты пенетрируют слой пептидогликана и ковалентно связываются с липидами цитоплазматической мембраны, в таких случаях это соединение называют **липотейхоевой кислотой**, другие прикрепляются к мураминовой кислоте пептидогликана.

Клиническое значение тейхоевых кислот заключается в их способности индуцировать шок при заболеваниях, вызываемых некоторыми грамположительными бактериями. Так, они активируют те же самые патологические процессы, что и эндотоксин (ЛПС) у грамотрицательных бактерий. Тейхоевые кислоты опосредуют прикрепление стафилококков к клеткам слизистой. У грамотрицательных бактерий тейхоевых кислот нет.

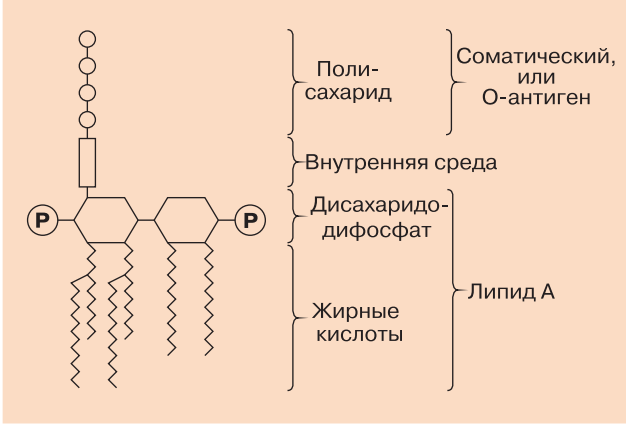


Рис. 2–6. Структура эндотоксина (ЛПС). Полисахаридный О-антиген расположен на наружной поверхности стенки, тогда как липид А обращен внутрь. (С разрешения из: Brooks GF *et al*. *Medical Microbiology*. 19th ed. Впервые опубликовано Appleton & Lange. Copyright 1991 McGraw-Hill.)

Плазматическая мембрана

Непосредственно под пептидогликаном находится плазматическая мембрана, которая состоит из двойного фосфолипидного слоя, при микроскопии похожего на таковой у клеток эукариот. Они похожи и химически, но мембраны эукариот содержат стеролы, тогда как у прокариот их в основном нет. Среди прокариот стеролы в мембране обнаруживаются только у представителей семейства микоплазм. Мембрана выполняет четыре основные функции: (1) осуществляет активный транспорт молекул в клетку, (2) вырабатывает энергию посредством окислительного фосфорилирования, (3) синтезирует предшественников клеточной стенки и (4) обеспечивает секрецию ферментов и токсинов.

Мезосома

Эта инвагинация плазматической мембраны важна во время деления клетки, при котором она функционирует как исходная точка образования поперечной перегородки, разделяющей клетку пополам, и как место связывания ДНК — генетического материала для обеих дочерних клеток.

Цитоплазма

При электронной микроскопии в цитоплазме можно выделить две зоны:

(1) аморфный матрикс, содержащий рибосомы, гранулы с питательными веществами, метаболиты и плазмиды;
(2) внутреннюю, нуклеоидную зону, состоящую из ДНК.

Рибосомы

Рибосомы бактерий — это место синтеза белков. От рибосом эукариот они отличаются размером и химическим составом. Размер рибосом бактерий составляет 70S, с субъединицами 50S и 30S, тогда как размер рибосом эукариот составляет 80S, с субъединицами 60S и 40S. Различия как в рибосомальных РНК, так и белках лежат в основе селективного действия некоторых антибиотиков, ингибирующих синтез белка бактерий, но не человека (см. гл. 10).

Гранулы

В цитоплазме есть несколько различных типов гранул, в которых хранятся питательные вещества и которые способны приобретать характерную окраску при обработке определенными красителями. Например, волютин служит источником энергии, хранящейся в форме полимеризованного метафосфата. Он выглядит как «метахромная» гранула, так как при обработке метиленовым синим приобретает красный цвет, а не синий, как можно было бы ожидать. Метахромные гранулы характерны для *Corynebacterium diphtheriae*, возбудителя дифтерии.

Нуклеоид

Нуклеоид — это зона цитоплазмы, в которой расположена ДНК. В прокариотах ДНК представлена одной кольцевой структурой с молекулярным весом (МВ) приблизительно 2×10^9 и содержащей около 2000 генов. (В отличие от ДНК человека, содержащей приблизительно 100 000 генов.) Поскольку нуклеоид не имеет ни ядерной мембраны, ни митотического веретена, ни гистонов, сходство с ядрами эукариот небольшое. Одно из основных отличий между генами бактерий и генами эукариот в том, что у первых интронов нет, тогда как у вторых они есть.

Плазмиды

Плазмиды представляют собой внехромосомные кольцевые или линейные молекулы ДНК, которые могут реплицироваться независимо от бактериальных хромосом. Обычно плазмиды расположены вне хромосом, но могут интегрироваться в бактериальную хромосому. Плазмиды встречаются как у грамположительных, так и у грамотрицательных бактерий, и в одной клетке могут присутствовать несколько разных типов плазмид:

(1) **Передающиеся** плазмиды попадают от одной клетки к другой при помощи конъюгации (см. описание конъюгации в гл. 4). Они имеют большой размер (МВ 40–100 млн), так как содержат около дюжины генов, отвечающих за синтез половых жгутиков и ферментов, необходимых для передачи. В каждой клетке обычно присутствуют от 1 до 3 таких плазмид.
(2) **Непередающиеся** плазмиды невелики (МВ 3–20 млн), так как не содержат передаваемых генов; количество их в каждой клетке нередко довольно велико (10–60 штук).

Плазмиды несут гены следующих функций и структур, имеющих клиническое значение.

(1) Антибиотикорезистентность, медиаторами которой служит ряд ферментов.
(2) Резистентность к тяжелым металлам, таким как ртуть (активный компонент некоторых антисептиков, например мертиолата и меркурохрома) и серебро с помощью фермента редуктазы.
(3) Резистентность к ультрафиолетовому облучению с помощью ферментов, восстанавливающих ДНК.
(4) Пили, которые осуществляют прикрепление бактерий к эпителиальным клеткам.

Среди других, связанных с плазмидами компонентов, представляют интерес следующие.

(1) Бактериоцины — белки, продуцируемые некоторыми бактериями, смертельные для других бактерий. У бактериоцинов есть два типичных механизма действия: (А) разрушение мембран бактериальной клетки путем образования в них пор; (Б) разрушение бактериальной ДНК при помощи ДНКазы. Примерами бактериоцинов, продуцируемых клинически значимыми бактериями, служат колицины, вырабатываемые *Escherichia coli*, и пиоцины, вырабатываемые *Pseudomonas aeruginosa*. Бактерии, вы-

рабатывающие бактериоцины, получают преимущество перед другими бактериями в борьбе за источники пищи. Однако клиническое значение бактериоцинов в том, что они могут быть полезны при лечении инфекций, вызванных антибиотикорезистентными бактериями.

(2) Ферменты *Rhizobium*, связывающие азот в клубеньках бобовых.
(3) Опухоли растений, вызываемые *Agrobacterium*.
(4) Несколько антибиотиков, продуцируемых *Streptomyces*.
(5) Ферменты *Pseudomonas*, разрушающие масляные загрязнения или токсические продукты химического производства, которые можно применять для защиты окружающей среды.

Транспозоны

Транспозоны — подвижные участки ДНК, которые могут перемещаться внутри одной ДНК или между ДНК бактерий, плазмид и бактериофагов. Благодаря необычной способности передвигаться их называют прыгающими генами. Некоторые транспозоны двигаются, реплицируя свои ДНК и вставляя новые копии в другие места (репликативная транспозиция). Транспозоны могут кодировать ферменты, ассоциированные с лекарственной устойчивостью, токсины или ряд метаболических ферментов, могут вызывать мутацию гена, в который они перемещаются, либо изменять экспрессию близлежащих генов.

Транспозоны имеют четыре обнаруженных домена. На конце каждого имеется короткая последовательность ДНК **инвертированных повторов**, которая участвует в интеграции транспозона в ДНК-реципиента. Вторым доменом является ген транспозазы — фермента, который обеспечивает процессы вырезания и внедрения. Третий регион является геном репрессора, регулирующего синтез транспозазы и гена синтеза четвертого домена, которым в большинстве случаев определяется антибиотикорезистентность связанная с образованием ферментов (рис. 2–7).

В отличие от плазмид или бактериальных вирусов транспозоны не способны к независимой репликации; они реплицируются с частью ДНК, в которую они были интегрированы. В ДНК может быть более одного транспозона, например, плазмида может содержать несколько транспозонов, несущих гены резистентности к лекарствам. **Вставочные последовательности** — это тип транспозон с меньшим количеством нуклеотидных оснований (800–1500 пар оснований), они не кодируют свои собственные интеграционные ферменты. Такие последовательности могут вызвать мутации в месте их внедрения и встречаются во множестве копий в концах более крупных единиц транспозонов.

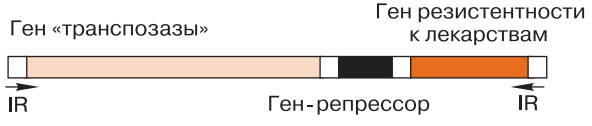


Рис. 2–7. Транспозонные гены. Эти транспозоны несут гены резистентности к лекарствам. IR — инвертированный повтор. (С разрешения из: Fincham JR. Genetics. Sudbury, MA: Jones and Bartlett Publishers; 1983. www.jbpub.com)

Специальные структуры за пределами клеточной стенки

Капсула

Капсулой называют желатиновый слой, покрывающий всю бактерию. Она состоит из полисахаридов, за исключением бактерии, вызывающей сибирскую язву, чья капсула образована полимеризированной D-глутаминовой кислотой. Состав сахаров разных видов бактерий различен и часто определяет серологический вариант внутри вида. Например, существует 84 различных серологических типа *Streptococcus pneumoniae*, которые отличаются по антигенным свойствам сахаров в полисахаридной капсуле.

Капсула важна по следующим причинам.

(1) Она определяет вирулентность многих бактерий, так как ограничивает возможности фагоцитоза. Отрицательный заряд полисахаридов капсулы отталкивает отрицательно заряженные мембраны нейтрофилов и предупреждает поглощение ими бактерии. Варианты инкапсулированных бактерий, утративших способность формировать капсулу, обычно не патогенны.

(2) Специфическая идентификация микроорганизма возможна с помощью антисывороток против полисахаридов капсулы. В присутствии гомологичных антител происходит значительное набухание капсулы. Этот феномен используется для выявления определенных микроорганизмов и называется **реакцией набухания** бактериальной капсулы.

(3) Капсульные полисахариды используют в качестве антигенов в некоторых вакцинах, так как на них вырабатываются протективные антитела. Например, в современной вакцине имеются очищенные капсулярные полисахариды 23 серотипов *S. pneumoniae*.

(4) Капсула играет роль в прикреплении бактерий к тканям человека, что важно на первых этапах инфицирования.

Жгутик

Жгутик — длинный отросток, позволяющий бактерии двигаться в направлении питательных веществ и других факторов, т. е. участвовать в процессе **хемотаксиса**. Длинный жгутик, действующий как пропеллер, состоит из множества субъединиц белка флагеллина, организованного в несколько переплетенных цепочек. Энергию для движения, **протондвижущую силу**, обеспечивает аденозинтрифосфат (АТФ), получаемый при прохождении ионов через мембрану.

Число и расположение жгутиков у бактерий постоянно; у некоторых из них жгутик один, у других их много; у некоторых жгутик расположен на одном конце, у других они покрывают всю наружную поверхность. Жгутики имеются только у определенных видов бактерий. У многих палочек они обнаружены, но у кокков их нет, последние, таким образом, неподвижны. Спирохеты передвигаются при помощи жгутикоподобных структур, называемых **аксиальными филаментами**, которые в виде спирали окружают клетку и способствуют волнообразному движению.

Клиническое значение жгутиков определяется двумя причинами.

(1) Некоторые виды подвижных бактерий, например *E. coli* и *Proteus*, являются типичными возбудителями инфекций мочевыводящих путей. Жгутики могут играть роль в патогенезе, способствуя продвижению бактерии вверх по уретре в мочевой пузырь.
(2) Лабораторная диагностика некоторые видов инфекций, например вызванных *Salmonella*, проводится с помощью антител, специфичных к жгутиковым белками.

Пили (фимбрии)

Пили похожи на волоски волокна, выступающие над поверхностью клеток. Они короче и прямее жгутиков и состоят из субъединиц пилина — белка, организованного в виде спиралей. Встречаются пили в основном у грамотрицательных микроорганизмов.

Пили играют две важные роли:

(1) Они осуществляют **прикрепление** бактерий к специфическим рецепторам на поверхности клеток человека, что необходимо некоторым микробам для развития инфекционного процесса. Мутанты *Neisseria gonorrhoeae*, не имеющие пилей, не патогенны.
(2) Специализированный вид пилей, половые пили, отвечают за прикрепление «мужской» (донорской) к «женской» (реципиентной) бактерии во время конъюгации (см. гл. 4).

Гликокаликс (слизистый слой)

Гликокаликс — полисахаридная оболочка, секретируемая многими бактериями. Она покрывает поверхность клетки как пленка, что позволяет бактерии **плотно прикрепляться** к различным структурам, например, коже, клапанам сердца и катетерам. Гликокаликс служит важным компонентом биологических мембран (см. с. 80). О клиническом значении гликокаликса говорит тот факт, что именно гликокаликс-продуцирующие виды *Pseudomonas aeruginosa* вызывают инфекции дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом и именно гликокаликс-продуцирующие штаммы *Staphylococcus epidermidis* и зеленящие стрептококки вызывают эндокардит. Гликокаликс также осуществляет прикрепление некоторых бактерий, таких как *Streptococcus mutans*, к поверхности зубов, что играет важную роль в образовании налета, предшествующего кариесу.

Споры

Эти высокоустойчивые структуры образуются в ответ на неблагоприятные условия представителями двух семейств клинически значимых грамположительных палочек: семейства *Bacillus*, одним из представителей которого является возбудитель сибирской язвы, и семейства *Clostridium*, включающего возбудителей столбняка и ботулизма. Спорообразование происходит при недостаточном количестве питательных веществ, особенно источников углерода и азота (рис. 2–8). Споры образуются внутри клетки и содержат бактериальную ДНК, небольшое

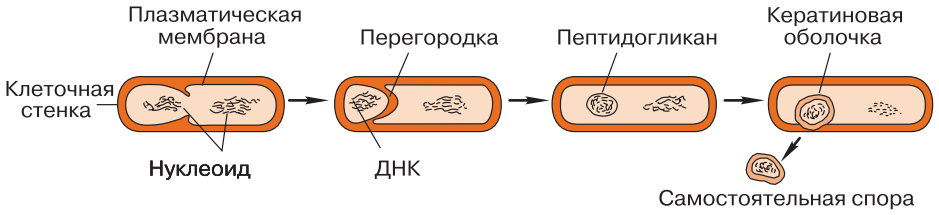


Рис. 2–8. Споры бактерий. Спора содержит полный геном бактерии, окруженный толстой, резистентной оболочкой.

количество цитоплазмы, клеточную мембрану, пептидогликан, совсем немного воды и, что особенно важно, толстую, кератиноподобную оболочку, благодаря которой спора устойчива к теплу, высыханию, радиации и воздействию химических веществ. Эту устойчивость может обеспечивать **дипиколиновая кислота**, связывающая ионы кальция и обнаруженная только в спорах.

После образования спора не имеет метаболической активности и может оставаться в спящем состоянии многие годы. Под действием воды и соответствующих питательных веществ специфические ферменты разрушают оболочку, вода и питательные вещества проникают внутрь и происходит прорастание в потенциально патогенную бактериальную клетку. Следует обратить внимание, что этот процесс дифференциации не является *средством* репродукции, так как из одной клетки получается одна спора, которая тоже прорастает в одну клетку.

Основное клиническое значение спор заключается в их **чрезвычайной устойчивости к нагреванию** и химическим веществам. Следствием их устойчивости к высоким температурам становится невозможность достижения стерильности с помощью кипячения. Для надежной стерилизации изделий медицинского назначения необходимо нагревание паром под давлением (автоклавирование) до 121 °С, обычно в течение 30 мин. В пробах, взятых у пациентов, инфицированных спорообразующими микроорганизмами, споры часто не обнаруживаются из-за достаточного количества питательных веществ.

В табл. 2–4 приведено описание клинически значимых характеристик спор бактерий.

Таблица 2–4. Клинически значимые характеристики спор

Характеристика спор	Медицинское значение
Высокая устойчивость к нагреванию; споры не гибнут при кипячении (100 °С); гибнут только при 121 °С	Для стерилизации предметов медицинского назначения необходимо нагревание до 121 °С в течение по крайней мере 15 мин
Высокая устойчивость ко многим химическим веществам, включая большинство дезинфектантов, благодаря толстой кератиноподобной оболочке споры	Только специальные спороцидные препараты убивают споры
Могут сохранять жизнеспособность в течение многих лет, особенно в почве	Попадание в раны почвы, контаминированной спорами, может быть причиной столбняка (*C. tetani*) или газовой гангрены (*C. perfringens*)

Окончание

Характеристика спор	Медицинское значение
Не имеют метаболической активности	Антибиотики не эффективны против спор, так как эти препараты ингибируют определенные метаболические процессы бактерий. Кроме того, оболочка спор не проницаема для антибиотиков
Споры образуются при недостатке питательных веществ, но когда питания оказывается достаточно, они прорастают в форму бактерий	Споры не часто обнаруживают в зоне инфицирования, так как там питательных веществ уже достаточно. В окрашенных по Граму препаратах значительно чаще видны бактерии, чем споры
Споры образуют только два семейства бактерий, имеющих клиническое значение: *Bacillus* и *Clostridium*, которые являются грамотрицательными палочками	Инфекции, возникающие при заражении спорами, вызваны штаммами *Bacillus* или *Clostridium*, продуцирующими эндотоксин

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Форма и размер

- Бактерии бывают трех форм: **кокки** (шарики), **бациллы** (палочки) и **спирохеты** (спириллы).
- Кокки различают трех видов: парные (диплококки), цепочки (стрептококки) и кластеры (стафилококки).
- Размер большинства бактерий варьирует от 1 до 3 мкм. ***Mycoplasma***, самая маленькая из бактерий (и ***самая маленькая клетка***), имеет размер 0,2 мкм. Некоторые бактерии, такие как *Borrelia*, достигают в длину 10 мкм, т. е. они длиннее эритроцита человека, диаметр которого составляет 7 мкм.

Клеточная стенка бактерий

- Клеточная стенка всех бактерий состоит из **пептидогликана**, за исключением *Mycoplasma*, которая окружена *только* клеточной мембраной.
- У грамотрицательных бактерий слой пептидогликана *тонкий* и покрыт наружной липидной мембраной, тогда как у грамположительных слой пептидогликана *толстый* и нет наружной мембраны. Эти различия объясняют, почему грамотрицательные бактерии теряют окраску при обработке растворителями жиров в процессе окраски по Граму, тогда как грамположительные бактерии сохраняют краску и остаются пурпурными.
- Наружная мембрана грамотрицательных бактерий содержит **эндотоксин** (**липополисахарид**, **ЛПС**), обусловливающий септический шок. Эндотоксин состоит из **липида А**, вызывающего лихорадку и гипотензию, наблюдаемые при септическом шоке, и полисахарида (**О-антиген**), который используется при лабораторной идентификации.

- Между внутренней и наружной клеточными мембранами грамотрицательных бактерий находится ***периплазматическое пространство***, в котором могут быть β-**лактамазы** — ферменты, разрушающие β-лактамные антибиотики, такие как пенициллины и цефалоспорины.
- Пептидогликан имеется только в бактериальных клетках. Это оболочка, покрывающая всю бактерию и придающая микроорганизму его форму. Она состоит из сахаридного каркаса (***гликана***) и пептидных боковых цепочек (**пептидов**). Боковые цепи поперечно сшиты ***транспептидазой*** — ферментом, который ингибируется пенициллинами и цефалоспоринами.
- Клеточная стенка микобактерий, например *M. tuberculosis*, содержит ***больше липидов***, чем грамотрицательные и грамположительные бактерии. В результате красители, используемые при окрашивании по Граму, не проникают внутрь микобактерий (не прокрашивают). ***Кислотоустойчивая окраска*** прокрашивает микобактерии, и их часто называют кислотоустойчивыми бациллами (кислотоустойчивыми палочками).
- ***Лизоцимы*** убивают бактерии, расщепляя гликановый каркас пептидогликана.
- Цитоплазматическая мембрана бактерий состоит из двойного слоя фосфолипидов (без стеролов), расположенных сразу кнутри от пептидогликана. Она регулирует активный транспорт питательных веществ в клетку и секрецию токсинов из нее.

Окраска по Граму

- ***Окраска по Граму*** относится к важнейшим методикам окраски. Грамположительные бактерии окрашиваются пурпурным цветом, грамотрицательные — розовым. Это различие есть следствие способности грамположительных бактерий удерживать кристаллический виолет-йодиновый комплекс в присутствии растворителя липидов, обычно ацетона-спирта. Грамотрицательные бактерии теряют пурпурную окраску после обработки ацетоном-спиртом, поскольку содержат наружную липид-содержащую мембрану и тонкий слой пептидогликана. Они обесцвечиваются и затем приобретают розовый цвет после обработки красным красителем, таким как сафранин.
- Не все бактерии можно визуализировать при помощи окраски по Граму. Некоторые важные патогены человека, такие как бактерии, вызывающие туберкулез и сифилис, при помощи этой окраски рассмотреть невозможно.

Бактериальная ДНК

- Бактериальный геном состоит из ***одиночной хромосомы с кольцевой ДНК***, расположенной в нуклеоиде.
- ***Плазмиды*** — это внехромосомные фрагменты кольцевой ДНК; они кодируют экзотоксины, многие ферменты, ответственные за антибиотикорезистентность.

- ***Транспозоны*** — маленькие фрагменты ДНК, свободно передвигающиеся между хромосомной ДНК и плазмидами. Они переносят гены антибиотикорезистентности.

Структуры, расположенные снаружи клеточной стенки

- ***Капсула*** — образование, препятствующее фагоцитозу. Ограничивает способность нейтрофилов поглощать бактерии. Почти все капсулы состоят из *полисахаридов*; единственное исключение — полипептидная капсула бацилл сибирской язвы. Элементы капсулы также являются антигенами некоторых вакцин, таких как пневмококковая вакцина. Антитела против капсул нейтрализуют антифагоцитарный эффект и позволяют нейтрофилам поглощать бактерии. Процесс, усиливающий фагоцитоз бактерий, называется ***опсонизацией***.
- ***Пили*** — белковые волоски, выступающие с поверхности бактерий и участвующие в ***прикреплении*** бактерии к поверхности клеток человека. Другой вид пилей, половые, участвуют в конъюгации (см. гл. 4).
- ***Гликокаликс*** — полисахаридный «слизистый» слой, секретируемый определенными бактериями. Он плотно прикрепляет бактерии к поверхности клеток человека, а также поверхности катетеров, искусственных клапанов сердца и искусственных суставов.

Бактериальные споры

- Клиническое значение спор в ***высокой устойчивости их к нагреванию*** и действию дезинфектантов. Споры образуются определенными грамположительными палочками (*Bacillus* и *Clostridium*).
- Споры обладают толстой кератиноподобной оболочкой, позволяющей им сохранять жизнеспособность в течение многих лет, особенно в почве. Споры образуются при недостаточном поступлении питательных веществ, но когда их запасы восстанавливаются, споры преобразуются в клетки бактерий, способные вызвать заболевания. Споры ***метаболически не активны***, но содержат ДНК, рибосомы и другие жизненно важные структуры.

Практические вопросы:
USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Основы бактериологии», с. 1039) и Части XIII (с. 1141).

3

Рост

Цикл роста

Размножение бактерий происходит в результате деления, процесса, при котором одна родительская клетка делится, образуя две дочерние клетки. Поскольку одна клетка превращается в две дочерние, такое деление называется **экспоненциальным** (логарифмическим) **ростом**. Концепцию экспоненциального роста можно проиллюстрировать следующим уравнением:

Число клеток:	1	2	4	8	16
Экспонента:	2^0	2^1	2^2	2^3	2^4

Таким образом, из одной бактерии в четвертом поколении получается 16.

Время удвоения поколение бактерий варьирует от очень короткого у *E. coli* — 20 мин, до более чем 24 ч у *Mycobacterium tuberculosis*. Экспоненциальный рост и короткое время удвоения некоторых микроорганизмов приводит к образованию очень большого количества бактерий. Например, 1 клетка *E. coli* образует более 1000 дочерних клеток приблизительно за 3 ч и более 1 млн приблизительно за 7 ч. Время удвоения варьирует не только между видами, но и в зависимости от количества питательных веществ, температуры, pH и других факторов окружающей среды.

Цикл роста бактерий состоит из четырех основных фаз. Если небольшое количество бактерий поместить в жидкую питательную среду и подсчитывать их через небольшие интервалы, можно продемонстрировать стандартную кривую типичных фаз роста (рис. 3–1).

(1) Первая фаза — **лаг-фаза** (задержки), во время которой метаболическая активность очень высока, но деления клеток не происходит. Она может длиться от нескольких минут до многих часов.

(2) Во время **лог-фазы** (логарифмической) происходит быстрое деление клеток. β-лактамные препараты, такие как пенициллин, действуют как раз во время этой фазы, так как они эффективны, когда клетки синтезируют пептидогликан, т. е. во время деления.

(3) В **стационарной** фазе количество питательных веществ истощается или токсические продукты замедляют рост до тех пор, пока число новых клеток не придет в равновесие с числом клеток погибающих и не образуется стабильное состояние. Клетки выращивают в специальном аппарате, называемом «хемостат», в который постоянно добавляют свежие питательные вещества и из которого удаляют продукты жизнедеятельности, поэтому клетки могут оставаться в лог-фазе и не переходить в стационарную.

(4) Финальной является фаза **отмирания**, признаком которой становится снижение числа жизнеспособных клеток.

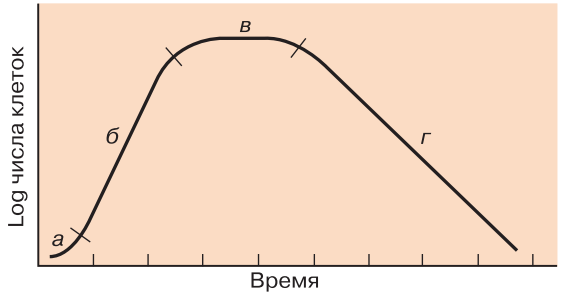


Рис. 3–1. Кривая роста бактерий: *а* — лаг-фаза; *б* — лог-фаза; *в* — фаза стационарного роста; *г* — фаза отмирания. (С разрешения из: Joklik WK *et al*. *Zinsser Micribiology*. 20th ed. Впервые опубликовано Appleton & Lange. Copiright 1992 by McGraw-Hill.)

Аэробный и анаэробный рост

У большинства микроорганизмов адекватное снабжение кислородом усиливает метаболизм и рост. Кислород действует как акцептор электронов на конечном этапе продукции энергии, катализируемой флавопротеинами и цитохромами. Поскольку при использовании кислорода продуцируется два токсических вещества, перекись водорода (H_2O_2) и свободнорадикальный супероксид ($O_2^{\bullet -}$), бактерии для утилизации кислорода необходимо два фермента. Первый из них, **супероксиддисмутаза**, катализирует следующую реакцию:

$$2O_2^{\bullet -} + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2.$$

Второй фермент, **каталаза**, катализирует следующую реакцию:

$$2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2.$$

Отношение к кислороду является важным критерием для классификации бактерий и имеет большое практическое значение, так как пробы, взятые у пациента, необходимо инкубировать для роста бактерий в соответствующей атмосфере.

(1) Некоторые бактерии, такие как *M. tuberculosis*, являются **облигатными аэробами**; это означает, что для роста им необходим кислород, так как их АТФ-генерирующая система зависит от кислорода как акцептора электронов.

(2) Другие бактерии, такие как *E. coli*, являются **факультативными анаэробами**; они используют кислород, если он есть, вырабатывая энергию при помощи дыхания, но могут использовать и анаэробный путь выработки АТФ, если кислорода недостаточно.

(3) Третья группа бактерий состоит из **облигатных анаэробов**, таких как *Clostridium tetani*, которые в присутствии кислорода расти не могут, так как у них нет либо супероксиддисмутазы, либо каталазы, либо обоих ферментов. Облигатные анаэробы реагируют на кислород по разному; некоторые выживают, но теряют способность к росту, другие быстро гибнут.

Ферментация сахаров

При клинической лабораторной диагностике идентификация нескольких важных патогенных для человека микроорганизмов основана на ферментации определенных сахаров. Например, *Neisseria gonorrhoeae* и *Neisseria menigitidis* можно отличить друг от друга по ферментации либо глюкозы, либо мальтозы (см. с. 226), а *E. coli* отличить от *Salmonella* и *Shigella* — по ферментации лактозы (см. с. 255).

Термин «ферментация» означает распад сахаров (таких как глюкоза или мальтоза) до пировиноградной кислоты и затем обычно до молочной кислоты. (Точнее, это разрушение моносахаридов, таких как глюкоза, мальтоза или галактоза. Следует обратить внимание на то, что лактоза является дисахаридом, состоящим из глюкозы и галактозы, и, таким образом, должна расщепляться β-галактозидазой *E. coli* до того, как начнется процесс ферментации.) Ферментацию также называют **гликолитическим** (глико — сахар, лизис — разрушение) **путем**, этот процесс обеспечивает образование АТФ факультативными аэробными бактериями в отсутствие кислорода.

При наличии кислорода пируват, образующийся при ферментации, включается в цикл Кребса (окислительный цикл, цикл трикарбоновых кислот) и метаболизируется до двух окончательных продуктов, CO_2 и H_2O. В цикле Кребса образуется значительно больше АТФ, чем в гликолитическом пути; таким образом, факультативные анаэробные бактерии в присутствии кислорода растут быстрее. Факультативные анаэробные и облигатные анаэробные бактерии используют пути ферментации, а аэробы, которые могут расти только в присутствии кислорода, — нет. Аэробы, такие как *Pseudomonas aeruginosa*, продуцируют метаболиты, включающиеся в цикл Кребса при помощи других (не ферментации) процессов, таких как дезаминирование аминокислот.

При выполнении ферментационных тестов в клинической лаборатории продукция пирувата и лактата приводит к закислению питательной среды, которую можно определить индикатором pH, изменяющим цвет в зависимости от уровня pH. Например, если сахар ферментируется в присутствии фенолового красного (индикатор), среда становится кислой и индикатор желтеет. Если сахар не ферментируется, образования кислоты не происходит и феноловый красный остается красным.

Метаболизм железа

Железо в ионизированной форме необходимо для роста бактерий в связи с тем, что оно является жизненно важным компонентом цитохромов и других ферментов. Количество железа, доступного для патогенных бактерий в организме человека, очень мало, так как железо связывается железосвязывающими белками, такими как трансферрин. Чтобы получить железо для собственного развития, бактерии вырабатывают соединения, связывающие железо с очень высоким сродством, которые называются **сидерофоры**. Эти соединения, такие как энтеробактин *E. coli*, захватывают железо, хелатируют и прикрепляют к специальным рецепторам на поверхности бактерии, откуда оно активно транспортируется

внутрь клетки и становится доступным для использования. Наличие у бактерий столь сложного и специфического механизма для добычи железа свидетельствует о его важности для развития и метаболизма бактерий.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Размножение бактерий происходит в результате **деления**, тогда как клетки эукариоты репродуцируются при помощи митоза.
- Цикл развития бактерий состоит из четырех фаз: (**замедленной**) **лаг-фазы**, во время которой происходит накопление питательных веществ; **лог-фазы**, во время которой происходит быстрое деление клеток; **стационарной** фазы, во время которой умирает столько же клеток, сколько должно сформироваться; и фазы **отмирания**, во время которой большинство клеток погибает в связи с истощением запасов питательных веществ.
- Некоторые бактерии могут развиваться в присутствии кислорода (аэробы и факультативные анаэробы), но другие в присутствии кислорода погибают (**анаэробы**). При утилизации кислорода бактериями образуются токсические продукты, такие как ***супероксид*** и ***перекись водорода***. У аэробов и факультативных анаэробов имеются ферменты (***супероксиддисмутаза*** и ***каталаза***), с помощью которых происходит детоксикация этих продуктов, однако у анаэробов таких ферментов нет, и в присутствии кислорода они погибают.
- Ферментация определенных сахаров является основой лабораторной идентификации некоторых значимых патогенов. Ферментация сахаров, таких как глюкоза, приводит к выработке АТФ, пировиноградной или молочной кислоты. Эти кислоты понижают pH питательной среды, что можно определить по изменению цвета индикаторов.

Практические вопросы:

USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Основы бактериологии», с. 1039) и Части XIII (с. 1141).

4

Генетика

Генетический материал типичной бактерии, например *E. coli*, состоит из одной молекулы ДНК с молекулярным весом около 2×10^9, образованной, в свою очередь, приблизительно из 5×10^6 пар оснований (п. о.). Такое количество генетической информации может закодировать около 2000 белков со средним молекулярным весом 50 000. ДНК не имеющей стенки бактерии *Mycoplasma*, самого маленького самостоятельно существующего микроорганизма, имеет молекулярный вес 5×10^8. ДНК клетки человека содержит около 3×10^9 п. о. и кодирует около 100 000 белков.

Следует обратить внимание на то, что бактерии **гаплоидны**; другими словами, они имеют одну хромосому и, таким образом, одну копию каждого гена. Клетки эукариот (такие, как клетки человека) являются **диплоидами**, т. е. имеют пару каждой из хромосом и, соответственно, две копии каждого гена. У диплоидных клеток одна копия гена (аллель) может экспрессироваться — продуцировать белок и быть доминантной, тогда как другая аллель может молчать, т. е. быть рецессивной. У гаплоидных клеток любая мутация гена, вне зависимости от экспрессии, приводит к утрате клеткой ее характерных свойств.

Мутации

Мутация — это изменение последовательности оснований ДНК и, как следствие, замена аминокислоты белка и изменение фенотипа. Мутации происходят в результате трех типов молекулярных изменений:

(1) Первый тип — **замена нуклеотида**. Имеет место, когда один нуклеотид заменяется другим. Это происходит во время репликации ДНК, либо вследствие ошибки ДНК-полимеразы, либо вследствие изменения мутагеном водородной связи нуклеотида, используемой в качестве матрицы, таким образом, что вставляется неправильный нуклеотид. **Миссенс-мутация** — мутация, приводящая к образованию миссенс-кодона — мутантного кодона с новым кодирующим смыслом, в результате чего в полипептид включается неверная аминокислота, что может приводить к нарушению функций данного полипептида; замена нуклеотида вызывает образование стоп-кодона, который преждевременно останавливает синтез белка, поэтому она называется **нонсенс-мутацией**. Нонсенс-мутация почти всегда нарушает функцию белков.

(2) Второй тип мутации — **мутация со сдвигом рамки**. Она происходит при добавлении или удалении одной или более пар нуклеотидов (пар оснований): сдвиг рамки считывания приводит к изменению аминокислотной последовательности и продукции неактивных белков.

(3) Третий тип мутации происходит, когда **транспозоны** или **вставочные последовательности** интегрируются в ДНК. Эти вновь вставленные участки ДНК могут вызывать глубокие изменения как в генах, в которые они встроены, так и в расположенных рядом генах.

Мутации могут быть вызваны химическими веществами, радиацией и вирусами. Химические вещества могут действовать тремя путями:

(1) Некоторые вещества, такие как азотная кислота и алкилирующие соединения, изменяют существующие нуклеотиды так, что они образуют водородные связи преимущественно с неправильными нуклеотидами (аденин будет образовывать пару не с тимином, а с цитозином).
(2) Ряд химических веществ, таких как 5-бромурацил, являются аналогами оснований, так как они повторяют нормальные нуклеотиды. Например, атом брома имеет атомарный радиус, схожий с таковым у метиловой группы, поэтому 5-бромурацил может встраиваться на место тимина (5-метилурацил). Однако водород-связывающая способность 5-бромурацила ниже, чем у тимина, в связи с чем он чаще связывается с гуанидином. Это приводит к переходу с A–T нуклеотидной пары на G–C нуклеотидную пару, таким образом формируется мутация. Антивирусный препарат йододеоксиуридин является аналогом тимидина.
(3) Некоторые химические вещества, такие как бензпирен, имеющийся в табачном дыме, связывается с нуклеотидами ДНК и вызывает мутации со сдвигом рамки. Эти химические вещества, часто являющиеся канцерогенами или мутагенами, вставляются между прилежащими нуклеотидами, таким образом смещая и изменяя последовательность ДНК.

Рентгеновское и ультрафиолетовое излучения так же могут вызывать мутации.

(1) Рентгеновское излучение обладает высокой энергией и может повреждать ДНК тремя способами: (а) разрушая ковалентные связи, удерживающие рибозофосфатные цепочки вместе, (б) образовывая свободные радикалы, способные атаковать нуклеотиды и (в) действуя на электроны в нуклеотидах, изменяя таким образом их водородные связи.
(2) Ультрафиолетовое излучение, энергия которого ниже, чем у рентгеновского, вызывает поперечную сшивку прилежащих пиримидиновых нуклеотидов с формированием димеров. Это сшивка, например тиминов с формированием тиминовых димеров, становится причиной утрат ДНК способности к нормальной репликации.

Определенные вирусы, такие как бактериальный вирус Mu (мутатор бактериофаг), при встраивании в ДНК хромосомы бактерии повышают частоту мутаций. Так как вирусная ДНК может встраиваться во множество мест, возможны мутации разных генов. Эти мутации относятся либо к мутации со сдвигом рамки считывания, либо к выпадениям.

Условно летальные мутации имеют клиническое значение в связи с тем, что они могут быть полезными при изготовлении вакцин, например вакцины гриппа. Слово «условно» указывает на то, что такая мутация возможна только при определенных условиях. Наиболее важными условно летальными мутациями являются чувствительные к температуре. Чувствительные к температуре микроорганиз-

мы могут реплицироваться при относительно низкой, допустимой температуре, такой как 32 °С, но не могут развиваться при более высокой, ограничивающей (рестриктивной) температуре, например 37 °С. Такое поведение — следствие мутаций, которые вызывают изменения аминокислот в жизненно важных белках, позволяя им функционировать нормально при 32 °С, но не при 37 °С, так как при более высокой температуре структура меняется. Примером условно летальных мутаций, имеющих клиническое значение, служат штаммы вируса гриппа, в настоящее время применяемые в экспериментальной вакцине. Эта вакцина содержит вирус, который не может расти при 37 °С и, таким образом, не может инфицировать легкие и вызывать пневмонию, но он способен расти при 32 °С в носу, где он может реплицироваться и индуцировать иммунитет.

Перенос ДНК внутри бактериальной клетки

Транспозоны переносят копию ДНК из одного места в хромосоме бактерии в другое или в плазмиду. Структура и функция транспозонов описаны в гл. 2, а их роль в формировании резистентности к антимикробным препаратам описана в гл. 11. Перенос транспозона в плазмиду и последующий перенос плазмиды в другую бактерию при помощи конъюгации (см. ниже) вносит значительный вклад в распространение антибиотикорезистентности.

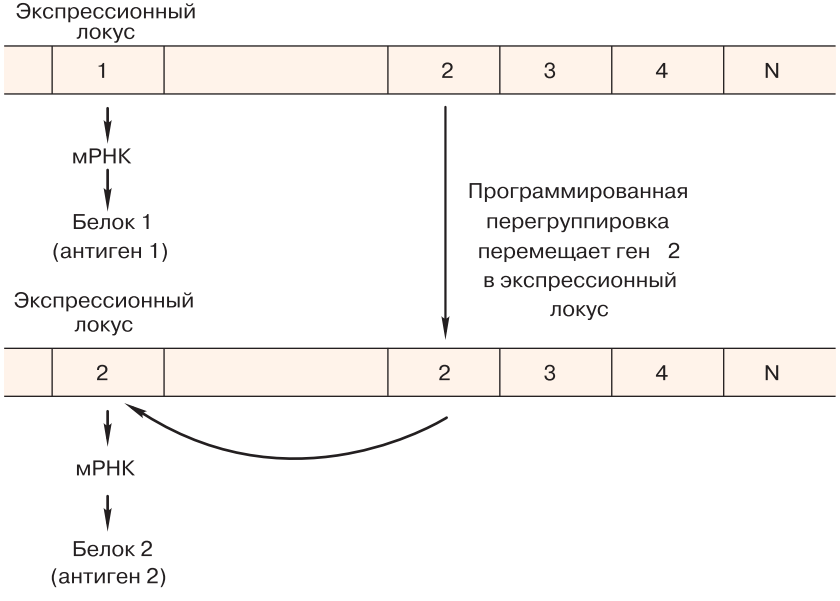


Рис. 4–1. Программированная перегруппировка. В верхней части рисунка представлены ген белка 1 в экспрессионном локусе и мРНК для синтеза белка 1. Затем копируется ген 2 и встраивается в экспрессированный локус. Перемещая только копию гена, клетки всегда сохраняют оригинал ДНК для использования в будущем. После встраивания ДНК гена 2, ДНК гена 1 отходит и разрушается.

Перенос ДНК внутри бактерии возможен также посредством **программированной перегруппировки** (рис. 4–1). Эти генные перегруппировки участвуют во многих антигенных изменениях, наблюдаемых у *Neisseria gonorrhoeae* и *Borrelia recurrentis*, вызывающих рецидивирующую лихорадку. (Они происходят и у транспозонов, что описано в гл. 52.) Программированные перегруппировки включают перемещения гена из места «спящего» хранения, в котором ген себя не проявляет, к месту, где происходят активные транскрипция и транслокация. Есть много «спящих» генов, в которых закодированы варианты антигенов, и вставка нового гена в активную зону последовательно, повторно программируемым образом становится источником постоянных антигенных вариаций. Эти перемещения не индуцируются иммунными реакциями, но позволяют организму их избежать.

Перемещение ДНК между бактериальными клетками

Передача генетической информации от одной клетки к другой может осуществляться тремя способами: конъюгацией, трансдукцией и трансформацией (табл. 4–1). С клинической точки зрения наиболее значимое последствие переноса ДНК в том, что во время этого процесса гены антибиотикорезистентности распространяются от одной бактерии к другой.

Таблица 4–1. Сравнение конъюгации, трансдукции и трансформации

Способ переноса	Процесс	Тип участвующих клеток	Природа переносимой ДНК
Конъюгация	Перенос ДНК от одной бактерии к другой	Прокариоты	Хромосомная или плазмидная
Трансдукция	ДНК от одной клетки к другой переносят вирусы	Прокариоты	Любой ген при генерализованной трансдукции; только определенные гены при ограниченной трансдукции
Трансформация	Клеткой захватывается чистая ДНК	Прокариоты или эукариоты (например, человеческие)	Любая ДНК

1. Конъюгация

Конъюгация — слияние двух бактериальных клеток, во время которого ДНК передается от клетки донора клетке реципиента (рис. 4–2). Процесс слияния контролируется **плазмидой F** (от англ. *fertility* — фертильность) (F-фактор), несущей гены для белков, обеспечивающих процесс конъюгации. Один из наиболее важных белков, пилин, формирует **половые пили** (конъюгационные трубки). Слияние начинается, когда пили донорской мужской бактерии, несущие F-фактор (F^+), прикрепляются к рецептору на поверхности женской бактерии-реципиента, у которой F-фактора нет (F^-). Затем клетки вступают в прямой контакт,

«скручивая» пили. После ферментного расщепления ДНК фактора F одна его цепочка переходит по конъюгационному мостику в клетку-реципиент. Процесс завершается синтезом комплементарной (дополнительной) цепочки с формированием двойной F-плазмиды одновременно в клетке-доноре и в клетке-реципиенте. Реципиент становится F^+-мужской клеткой, способной в будущем самой передавать плазмиду. Следует обратить внимание на то, что в этом примере был перенесен только F-фактор, но не бактериальная хромосома.

В некоторых F^+-клетках F-плазмида встроена в бактериальную ДНК и, таким образом, приобретает способность переноситься с хромосомой в другую клетку. Эти клетки называются **Hfr (клетки с высокой частотой рекомбинаций)** (рис. 4–3). Во время этого переноса одноцепочечная ДНК, проникающая в клетку реципиент F^-, содержит участок, кодирующий F-фактор на начальном участке бактериальной хромосомы. Для полного завершения переноса бактериальной ДНК необходимо приблизительно 100 мин. Большинство слияний завершается переносом только части донорской хромосомы, так как прикрепление клеток друг к другу может нарушаться. Переносимые гены донорской клетки могут меняться, так как F-плазмида может встраиваться в несколько разных мест бактериальной ДНК. Бактериальные гены, прилежащие к ведущему участку F-фактора, переносятся чаще других. Новая ДНК может встраиваться в ДНК реципиента и стать стабильным компонентом генетического материала.

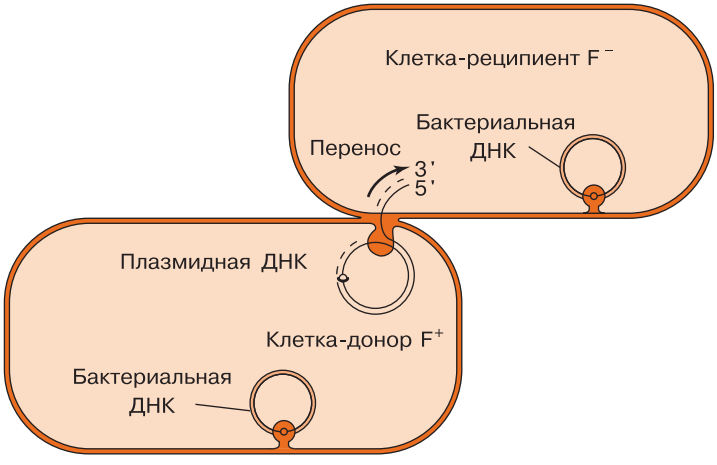


Рис. 4–2. Конъюгация. Плазмида F переносится от бактерии-донора F^+ в бактерию-реципиент F^-. Перенос происходит в месте контакта половых пилей. Новая плазмида в бактерии-реципиенте состоит из одной родительской цепочки (сплошная линия) и одной вновь синтезированной цепочки (прерывистая линия). Ранее имеющаяся плазмида в бактерии-доноре теперь состоит из одной родительской цепочки и одной вновь синтезированной (прерывистая линия). Обе плазмиды изображены лишь с небольшим участком вновь синтезированной ДНК (прерывистая линия), но в конце синтеза ДНК и донор, и реципиент содержат полный комплект копий плазмидной ДНК. (С разрешения из: Stanier RY, Duodorf M, Adelberg EA. *The Microbial World*. 3rd ed. Prentice-Hall, Pearson Education, 1970.)

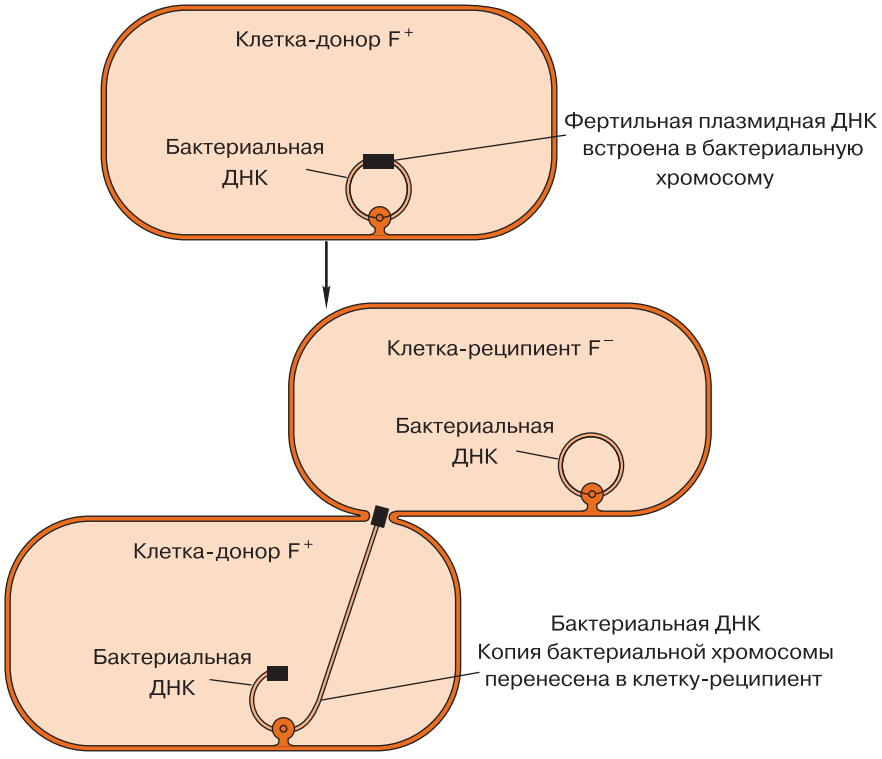


Рис. 4–3. Конъюгация Hfr-мутанта. **Вверху**: фертильная (F) плазмида встраивается в бактериальную хромосому. **Внизу**: F-плазмида осуществляет перенос бактериальной хромосомы донора в бактерию-реципиент.

2. Трансдукция

Трансдукция — перенос клеточной ДНК при помощи бактериального вируса (**бактериофага**, **фага**) (рис. 4–4). В процессе развития вируса внутри клетки участки бактериальной ДНК встраиваются в вирусную частицу и переносятся в клетку-реципиент во время инфицирования. Внутри клетки-реципиента ДНК фага может встраиваться в ДНК клетки и клетка приобретает новые черты. Этот процесс называется **лизогенной конвергенцией** (см. в конце гл. 29). В ходе него непатогенные микроорганизмы могут превращаться в патогенные. Дифтерийный, ботулинический, холерный и эритрогенный (*Streptococcus pyogenes*) токсины закодированы в бактериофагах и могут передаваться при помощи трансдукции.

Существуют два типа трансдукции, **генерализованная** и **ограниченная**. При генерализованной трансдукции вирус переносит сегмент из любой части бактериальной хромосомы. Это происходит из-за того, что ДНК клетки после инфицирования фагом фрагментируется, и участки клеточной ДНК, совпадающие

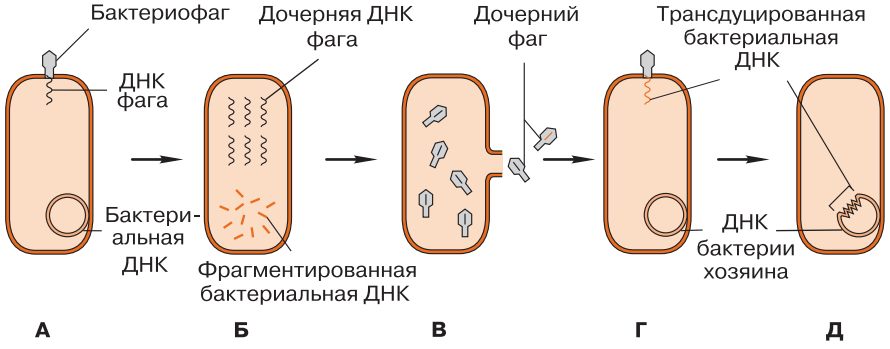


Рис. 4–4. Трансдукция. **А**: Бактериофаг инфицирует бактерию, и ДНК фага проникает в клетку. **Б**: ДНК фага реплицируется, ДНК бактерии фрагментируется. **В**: Образуются дочерние фаги и выходят из клетки; большинство из них содержат ДНК фага, некоторые (немногие) — ДНК бактерии. **Г**: Следующая бактерия инфицируется содержащейся в фаге бактериальной ДНК. **Д**: Трансдуцированная бактериальная ДНК встраивается в ДНК хозяина, которая приобретает новые свойства. Эта бактерия-хозяин выживает, так как не происходит трансдукции вирусной ДНК; таким образом, репликация вируса невозможна. (Другой тип механизма трансдукции представлен на рис. 29–8.)

по размеру с вирусной ДНК, встраиваются в вирусную частицу с частотой около 1 на каждую 1000 вирусных частиц. Ограниченная трансдукция имеет место, когда ДНК бактерии, содержащая вирусную ДНК, интегрируется в клеточную ДНК и переносится как часть клеточной. Поскольку большинство лизогенных (умеренных) фагов встраиваются в определенные области бактериальной ДНК, переносимые при трансдукции гены несут специфическую вирусную информацию.

3. Трансформация

Трансформация — перенос собственно ДНК из одной клетки в другую. Она происходит по одному из двух механизмов. В природе умирающая бактерия может выделять свою ДНК, которую могут захватывать клетки-реципиенты. Свидетельств того, что этот естественный процесс играет сколько-нибудь существенную патогенетическую роль, недостаточно. При лабораторных исследованиях можно выделить ДНК из одного типа бактерий и ввести их в генетически отличающуюся бактерию. Процесс инфицирования очищенной ДНК ядра клеток эукариот называется **трансфекцией**. Трансфекция часто используется в генной инженерии.

Экспериментальное использование трансформации дало немало важной информации о ДНК. В 1944 г. было продемонстрировано, что ДНК, экстрагированная из инкапсулированных гладких пневмококков, может трансформировать неинкапсулированные шероховатые пневмококки в инкапсулированные гладкие микробы. Этот эксперимент дал первые свидетельства того, что маркированная ДНК является генетическим материалом.

Рекомбинация

После того как ДНК была перенесена из клетки-донора в клетку-реципиент одним из только что описанных способов, она может встраиваться в хромосомы клетки-хозяина при помощи рекомбинации. Существует два типа рекомбинации:

(1) **Гомологичная рекомбинация**, при которой два участка ДНК, имеющие протяженные гомологичные участки, объединяются в пары и меняются в процессе разрушения и реконструкции.
(2) **Негомологичная рекомбинация**, при которой гомологичность нужна в незначительной степени или не нужна совсем.

Этими двумя типами управляют различные генетические локусы, в связи с чем считается, что данный процесс регулируется разными ферментами. Известно об участии различных эндонуклеаз и лигаз, но точная последовательность событий пока не установлена.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Бактерии имеют только одну копию своей геномной ДНК, т. е. они ***гаплоидны***. В отличие от них клетки-эукариоты имеют две копии своей геномной ДНК, т. е. являются диплоидами. ДНК бактерий имеет кольцевое строение, ядерная ДНК человека — линейное.
- Перенос ДНК внутри бактериальных клеток происходит в результате двух процессов: перемещения транспозонов и программированной реорганизации. ***Транспозоны*** — маленькие участки ДНК, которые легко перемещаются из одного места бактериальной хромосомы в другое, или из бактериальной хромосомы в плазмиду. Клиническая значимость транспозонов в том, что они, как правило, являются ***носителями генов антибиотикорезистентности***. Перенос транспозонов в плазмиды других бактерий при помощи конъюгации вносит существенный вклад в формирование антибиотикорезистентности.
- ***Программируемая реорганизация*** — перемещение генов из неактивных зон (хранилищ) в активные, где они могут экспрессироваться, давая новые белки. Клиническое значение этого состоит в том, что бактерии получают новые белки (антигены) на своей поверхности, что помогает им избежать нейтрализации иммунной системой. Этот процесс, в частности, наблюдается у таких клинически важных микроорганизмов, как *Neisseria gonorrhoeae* (возбудителя гонореи) и *Trypanosoma brucei* (простейшего, возбудителя африканской сонной болезни).
- Перенос ДНК между бактериальными клетками происходит в результате двух процессов: **конъюгации** и **трансдукции**. При конъюгации ДНК либо плазмиды, либо хромосомы прямо переносятся из одной бактерии в другую. Для того чтобы произошла конъюгация, бактерия-донор должна иметь «фертильную» плазмиду (F-плазмиду), в которой закодированы белки, реализующие этот процесс. Наиболее важные из таких белков — белки, формирующие **половые пили**. ДНК, перенесенная в клетку-реципиент при помощи конъюгации, является новой копией, что позволяет клетке-донору сохранить свою копию ДНК.

Плазмиды, носители генов антибиотикорезистентности, обычно переносятся при помощи конъюгации.

- Трансдукция — процесс, при котором ДНК либо плазмиды, либо хромосомы из одной бактерии в другую переносит ***вирус***. Перенесенная ДНК встраивается в ДНК хромосомы-реципиента, в результате чего получаются новые белки, например экзотоксины — процесс, называемый ***лизогенной конверсией***.
- При ***трансформации*** сама ДНК либо выделенная погибающей клеткой, либо очищенная в лабораторных условиях, проникает в бактерию-реципиент. С клинической точки зрения этот процесс менее значим, чем конъюгация и трансдукция.

Практические вопросы:

USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Основы бактериологии», с. 1039) и Части XIII (с. 1141).

5

Классификация бактерий, имеющих клиническое значение

Существующая классификация бактерий основана в первую очередь на морфологических и биохимических характеристиках. В табл. 5–1 представлена классификация микробов, имеющих клиническое значение. Из педагогических соображений эта классификационная схема имеет два отличия от схем, созданных при строгом соблюдении принципов таксономии.

(1) Включены только те микроорганизмы, которые описаны в данной книге в разделе о бактериях, имеющих клиническое значение.
(2) Ввиду большого количества существующих грамотрицательных палочек они разделены на три категории возбудителей: респираторных, зоонозных, кишечных инфекций.

Таблица 5–1. Классификация бактерий, имеющих клиническое значение

Характеристики	Род	Вызываемые заболевания
I. Жесткие толстостенные клетки		
А. Свободноживущие (внеклеточные бактерии)		
1. Грамположительные		
а. Кокки	*Streptococcus* *Staphylococcus*	Пневмония, фарингит, целлюлит Абсцессы кожи и других органов
б. Спорообразующие палочки		
(1) Аэробные	*Bacillus*	Сибирская язва
(2) Анаэробные	*Clostridium*	Столбняк, газовая гангрена, ботулизм
в. Неспорообразующие палочки		
(1) Безжгутиковые	*Corynebacterium* *Listeria*	Дифтерия Менингит
(2) Жгутиковые	*Actinomyces* *Nocardia*	Актиномикоз Нокардиоз
2. Грамотрицательные		
а. Кокки	*Neisseria*	Гонорея, менингит
б. Палочки		
(1) Факультативные анаэробы		
(а) Прямые		
Респираторные	*Haemophilus* *Bordatella* *Legionella*	Менингит Коклюш Пневмония
Зоонозные	*Brucella* *Francisella* *Pasteurella* *Yersinia*	Бруцеллез Туляремия Целлюлит Чума

Окончание

Характеристики	Род	Вызываемые заболевания
Энтеральные и сопутствующие	*Escherichia*	Инфекции мочевыводящих путей, диарея
	Enterobacter	Инфекции мочевыводящих путей
	Serratia	Пневмония
	Klebsiella	Пневмония, инфекции мочевыводящих путей
	Salmonella	Энтероколит, брюшной тиф
	Shigella	Энтероколит
	Proteus	Инфекции мочевыводящих путей
(б) Изогнутые	*Campylobacter*	Энтероколит
	Helicobacter	Гастрит, пептическая язва
	Vibrio	Холера
(2) Аэробные	*Pseudomonas*	Пневмония, инфекции мочевыводящих путей
(3) Анаэробные	*Bacteroides*	Перитонит
3. Кислотоустойчивые	*Mycobacterium*	Туберкулез, проказа
Б. Несвободноживущие (облигатные внутриклеточные паразиты)	*Rickettsia*	Пятнистая лихорадка Скалистых гор, тиф, Ку-лихорадка
	Chlamidia	Уретрит, трахома, пситтакоз
II. Гибкие тонкостенные клетки (спирохеты)	*Treponema*	Сифилис
	Borrelia	Болезнь Лайма
	Leptospira	Лептоспироз
III. Клетки без клеточной стенки	*Mycoplasma*	Пневмония

Первым критерием, использованным в классификации, была природа клеточной стенки — жесткая, гибкая или отсутствующая. Бактерии с жесткими, толстыми стенками можно, в свою очередь, разделить на свободно живущие бактерии, которые могут расти на лабораторных средах в отсутствии клеток человека или животных, и несвободно живущие бактерии, являющиеся облигатными внутриклеточными паразитами, и, таким образом, способные расти только внутри клеток человека или животных. Свободно живущие микроорганизмы, в свою очередь, делятся в соответствии с их формой и способом окрашивания на различные грамположительные и грамотрицательные кокки и палочки, с различной потребностью в кислороде и способностью к спорообразованию. Бактерии с гибкой тонкой стенкой (спирохеты) или не имеющие клеточной стенки (микоплазмы) образуют отдельную группу.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Классификация бактерий основана на различных критериях, таких как строение клеточной стенки, особенности окрашивания, способность расти в присутствии или отсутствии кислорода и способность образовывать споры.
- В настоящее время в качестве критерия классификации используется последовательность нуклеотидов ДНК. Несколько бактерий было переведено в другие или новые классы на основе данной информации.

Используя эти критерии наряду с различными биохимическими реакциями, многие бактерии можно легко классифицировать в различные семейства и виды. Однако имелись примеры, когда, согласно данным критериям, бактерии относили к одному роду, хотя последовательность ДНК их генома указывала на их существенные различия и принадлежность к новому или другому роду. Например, микроорганизм, ранее известный как *Pseudomonas cepacia*, был реклассифицирован в *Burkholderia cepacia*, так как установили, что последовательность нуклеотидов его ДНК значительно отличается от таковой рода *Pseudomonas*.

Практические вопросы:

USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Основы бактериологии», с. 1039) и Части XIII (с. 1141).

6

Нормальная микрофлора

Нормальную микрофлору составляют различные бактерии и микроскопические грибы, **постоянно обитающие (резиденты)** в определенных локусах организма, например на коже, в ротоглотке, толстой кишке и влагалище (табл. 6–1 и 6–2). Вирусы и паразиты, составляющие две другие большие группы микроорганизмов, обычно к компонентам нормальной микрофлоры не относятся, хотя они могут присутствовать у человека, не вызывая симптоматики. Представители нормальной микрофлоры часто рассматриваются как участники симбиоза. Такие микроорганизмы получают пользу от организма хозяина, но не вредят ему.

Компоненты нормальной микрофлоры различных зон организма варьируют как по количеству, так и по видовому составу. Нормальная микрофлора довольно плотно заселяет многие локусы организма, но внутренние органы остаются стерильными. Таким образом, центральная нервная система, кровь, нижние отделы бронхов и альвеолы, печень, селезенка, почки и мочевой пузырь от микроорганизмов свободны, хотя иногда они туда проникают.

Между присутствием этих микробов в организме и **состоянием носительства** есть разница. В известном смысле мы все являемся носителями микроорганизмов, но использовать этот термин в медицинском контексте некорректно. Термин «носитель» подразумевает лицо, в организме которого происходит накопление потенциально патогенных микроорганизмов, и, таким образом, оно

Таблица 6–1. Компоненты нормальной микрофлоры и их анатомическая локализация

Компоненты нормальной микрофлоры [1]	Анатомическая локализация
Bacteroides sp.	Толстый кишечник, глотка, влагалище
Candida albicans	Полость рта, толстый кишечник, влагалище
Clostridium sp.	Толстый кишечник
Corynebacterium (дифтероиды) sp.	Носоглотка, кожа, влагалище
Enterococcus faecalis	Толстый кишечник
Escherichia coli и другие представители кишечной микрофлоры	Толстый кишечник, влагалище, устье уретры
Gardnerella vaginalis	Влагалище
Haemophilus sp.	Носоглотка, конъюнктива
Lactobacillus sp.	Полость рта, толстый кишечник, влагалище
Neisseria sp.	Полость рта, носоглотка
Propionibacterium acnes	Кожа
Pseudomonas aeruginosa	Толстый кишечник, кожа
Staphylococcus aureus	Нос, кожа
Staphylococcus epidermidis	Кожа, нос, полость рта, влагалище, уретра
Зеленящие стрептококки	Полость рта, носоглотка

[1] В алфавитном порядке.

Таблица 6–2. Клинически значимые представители нормальной микрофлоры

Локализация	Более значимые[1]	Менее значимые[2]
Кожа	*Staphylococcus epidermidis*	*Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium* (дифтероиды), различные стрептококки, *Pseudomonas aeruginosa*, (например, *Propionibacterium*), дрожжевые грибки (например, *Candida albicans*)
Нос	*Staphylococcus aureus*[3]	*S. epidermidis*, *Corynebacterium* (дифтероиды), различные стрептококки
Рот	Зеленящий стрептококк	Различные стрептококки, *Eikenella corrodens*
Зубной налет	*Streptococcus mutans*	*Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*
Зубодесневой карман	Различные анаэробы, например, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, стрептококки, *Actinomyces*	
Глотка	Зеленящий стрептококк	Различные стрептококки (включая *Streptococcus pyogenes* и *Streptococcus pneumoniae*), различные *Neisseria*, *Haemophilus influenzae*, *S. epidermidis*
Кишечник	*Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli*	*Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Lactobacillus*, различные аэробные грамотрицательные палочки, *Enterococcus faecalis* и другие стрептококки, *Clostridium*
Влагалище	*Lactobacillus*, *E. coli*[3], стрептококки группы Б[3]	Различные стрептококки, различные грамотрицательные палочки, *B. fragilis*, *Corynebacterium* (дифтероиды), *C. albicans*
Мочеиспускательный канал		*S. epidermidis*, *Corynebacterium* (дифтероиды), различные стрептококки, различные грамотрицательные палочки, например, *E. coli*[3]

[1] Микроорганизмы, имеющие большое клиническое значение или присутствующие в большом количестве.
[2] Микроорганизмы, имеющие меньшее клиническое значение или присутствующие в незначительном количестве.
[3] Эти микроорганизмы не входят в нормальную микрофлору данной локализации, но относятся к значимым колонизаторам.

может стать источником инфекции для других. Этот термин обычно применяется для обозначения человека без симптоматики или выздоровевшего, но остающегося носителем микроорганизма, что может скрытно продолжаться долгое время.

Следует также отличать представителей нормальной микрофлоры, являющихся постоянными обитателями, от **колонизации** человека новыми микроорганизмами. В известном смысле мы все «заселены» микроорганизмами, относящимися к нормальной микрофлоре, но термин «колонизация» обычно подразумевает приобретение новых микробов. После колонизации новыми микроорганизмами (т. е. после того, как они прикрепились и начали размножаться, обычно на слизистых оболочках), может развиться заболевание, но возможна и их элиминация с помощью механизмов иммунной защиты. Кроме того, человек, колонизированный новыми микроорганизмами, может передавать их другим, представляя резервуар инфекции для других.

Нормальная микрофлора может быть фактором, как поддерживающим нормальное состояние здоровье, так и вызывающим заболевания тремя путями.

(1) Нормальная микрофлора может быть причиной инфекций, преимущественно у лиц с ослабленным иммунитетом или инвалидов. Хотя эти микроорганизмы в области типичной анатомической локализации не патогенны, они могут стать патогенными в других частях тела.
(2) Нормальная микрофлора формирует защитный механизм организма хозяина. Непатогенные бактерии резиденты занимают места прикрепления на коже и слизистых, что может препятствовать колонизации патогенными бактериями. Способность компонентов нормальной микрофлоры ограничивать рост патогенов называется **колонизационной резистентностью**. Если нормальная микрофлора угнетена, патогенные формы могут развиваться и быть причиной инфекций. Например, антибиотики способны угнетать нормальную флору толстого кишечника. Она быстро замещается *Clostridium difficile*, которые являются возбудителями псевдомембранозного колита и устойчивы к обычно применяемым антибиотикам для лечения колита.
(3) Нормальная микрофлора служит пищевым фактором. Кишечные бактерии участвуют в образовании нескольких витаминов групп B и K. У людей с пониженным питанием, получающих лечение антибиотиками внутрь, возможно возникновение дефицита витаминов в результате подавления нормальной микрофлоры. Однако на опыте изучения животных, выращенных в гнотобиологических (безмикробных) условиях, было показано, что нормальная микрофлора — не обязательное условие достаточного питания.

Нормальная микрофлора кожи

Staphylococcus epidermidis является основным непатогенным контаминантом кожи, однако при попадании в определенные локусы, например, искусственные клапаны сердца или протезы суставов, может вызывать заболевания. Этот вид находят на коже значительно чаще, чем его патогенного родственника, *Staphylococcus aureus* (табл. 6–2). На 1 см^2 кожи приходится около 10^3–10^4 клеток микроорганизмов. Большая часть расположена поверхностно, в роговичном слое, но их можно обнаружить и в волосяных фолликулах, которые служат резервуаром для поверхностной микрофлоры после мытья рук. Анаэробные микроорганизмы, такие как *Propionibacterium* и *Peptococcus*, располагаются в более глубоких фолликулах в дерме, где содержание кислорода низко. *Propionibacterium acnes* является типичным анаэробом кожи, принимающим участие в патогенезе ее угревого поражения.

Дрожжевые грибы *Candida albicans* также относятся к нормальной микрофлоре кожи. Они могут проникать в кровоток человека при проколе кожи иглой (например, у пациентов с внутривенным катетером или наркоманов, использующих инъекции). Это один из важнейших возбудителей системных инфекций у пациентов со сниженным клеточным иммунитетом.

Нормальная микрофлора дыхательных путей

Нос, рот и глотка колонизированы широким спектром микроорганизмов, но в нижележащих бронхах и альвеолах их мало или нет совсем. Нос колонизирован различными видами стрептококков и стафилококков, наиболее значимым из которых является *S. aureus*. Отдельные случаи заболеваний, вызванных этими микроорганизмами, могут быть следствием их попадания из носа, с кожи или из перианальной зоны медицинского персонала, в частности при уходе за новорожденными.

В глотке можно обнаружить зеленящего стрептококка, различные виды *Neisseria* и *S. epidermidis* (табл. 6–2). Эти непатогенные микроорганизмы прикрепляются к слизистой глотки и подавляют рост патогенных микроорганизмов, таких как *Streptococcus pyogenes*, *Neisseria meningitides* и *S. aureus*.

Во рту зеленящие стрептококки представляют около половины всех бактерий. *Streptococcus mutans*, относящийся к группе зеленящих стрептококков, особенно важен, так как в большом количестве (10^{10} кл./г) присутствует в зубном налете, предшествующем кариесу. Налет на поверхности эмали состоит из желатиноподобных глюканов с высоким молекулярным весом, секретируемых бактериями. Бактерии выделяют большое количество кислоты, которая деминерализирует эмаль, чем провоцирует развитие кариеса. Зеленящие стрептококки также остаются ведущей причиной подострого бактериального (инфекционного) эндокардита. Эти микроорганизмы во время стоматологических процедур могут проникать в кровоток и прикрепляться к поврежденным клапанам сердца.

Eikenella corrodens, также относящаяся к нормальной флоре полости рта, может инфицировать кожу и мягкие ткани при укусе человеком или повреждениях, возникающих при ударе по зубам.

Анаэробные бактерии, такие как *Bacteroides*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Clostridium* и *Peptostreptococcus*, находят в зубодесневых карманах, где концентрация кислорода очень низка. При аспирации в дыхательные пути эти микроорганизмы могут вызвать абсцессы легких, особенно у инвалидов с недостаточной гигиеной полости рта. Кроме того, естественным обитателем трещин в деснах является *Actinomyces israelii* — анаэробный актиномицет, который может вызвать абсцесс нижней челюсти, легких или брюшной полости.

Нормальная микрофлора кишечника

У людей с нормальным питанием желудок содержит довольно мало микроорганизмов, главным образом благодаря низкому pH. В тонком кишечнике обычно есть небольшое количество стрептококков, лактобактерий и дрожжевых грибков, в частности *C. albicans*. Большая часть этих микроорганизмов располагается в терминальном отделе тонкого кишечника.

В толстом кишечнике имеется наибольшее количество бактерий организма. Кал состоит приблизительно на 20% из бактерий, что составляет около 10^{11} кл./г. Основные бактерии толстого кишечника приведены в табл. 6–3. Следует обратить внимание на то, что более 90% фекальной микрофлоры составляют анаэробы, наиболее значимым из которых является *Bacteroides fragilis*. Очень обильно

Таблица 6–3. Представители бактерий, обитающих в толстом кишечнике

Бактерия[1]	Количество, кл./г кала	Важный патоген
Bacteroides, особенно *B. fragilis*	10^{10}–10^{11}	Да
Bifidobacterium	10^{10}	Нет
Eubacterium	10^{10}	Нет
Колиформные бактерии	10^{7}–10^{8}	Да
Enterococcus, особенно *E. faecalis*	10^{7}–10^{8}	Да
Lactobacillus	10^{7}	Нет
Clostridium, особенно *C. perfringes*	10^{6}	Да

[1] *Bacteroides*, *Bifidobacterium* и *Eubacterium* (составляют более 90% фекальной микрофлоры) относятся к анаэробам. Колиформные (*Escherichia coli*, виды *Enterobacter*, и другие грамотрицательные микроорганизмы) относятся главным образом к факультативным анаэробам.

представлены колиформные факультативные анаэробные бактерии, среди которых наибольшее значение имеет *Escherichia coli*.

Нормальная микрофлора кишечника играет значительную роль в развитии внекишечных заболеваний. Например, *E. coli* является ведущей причиной инфекций мочевыводящих путей, а *B. fragilis* — частая причина перитонита после перфорации кишечной стенки в результате травмы, аппендицита или дивертикулита. Еще одна важная группа анаэробных патогенов включает *Fusobacterium* и *Peptostreptococcus*. Другой представитель важных факультативных анаэробных бактерий, *Enterococcus faecalis*, является возбудителем инфекции мочевыводящих путей и эндокардита, а *Pseudomonas aeruginosa* способна быть причиной различных инфекций у госпитализированных пациентов с пониженной иммунной защитой. *P. aeruginosa* встречается в 10% образцов нормального кала, в почве и воде.

Антибиотикотерапия, например клиндамицином, может подавлять доминирующую нормальную микрофлору, что позволяет микроорганизмам, составляющим незначительную часть кишечной флоры, таким как токсин-продуцирующая *Clostridium difficile*, активно размножаться и вызывать тяжелый колит. Назначение определенных антибиотиков, таких как неомицин внутрь, перед операциями на желудочно-кишечном тракте существенно снижает концентрацию нормальной флоры в кишечнике на несколько дней с последующим постепенным восстановлением до нормальных уровней.

Нормальная микрофлора мочеполовой системы

Микрофлору влагалища взрослой женщины составляют в первую очередь представители рода *Lactobacillus* (табл. 6–2). *Lactobacillus* продуцируют кислоту, поддерживающую pH влагалища взрослой женщины на низком уровне. В препубертатном периоде и после менопаузы, когда уровень эстрогена низкий, количество *Lactobacillus* снижается и pH влагалища становится выше. Применение антибиотиков может подавлять рост *Lactobacillus*, что приводит к их замещению нечувствительными к антибиотикам *Candida albicans*; считается, что они предупреждают рост потенциальных патогенов. Избыточный рост этих дрожжевых грибов может стать причиной кандидозного вагинита.

Влагалище расположено близко к анусу и нередко оказывается колонизированным компонентами фекальной микрофлоры. Например, у женщин, предрасположенных к рецидивирующим инфекциям мочевыводящих путей такие микроорганизмы как *E. coli* и *Enterobacter* могут размножаться в преддверии влагалища. Около 15–20% женщин детородного возраста являются носителями стрептококка группы В во влагалище. Этот микроорганизм играет значительную роль в развитии сепсиса и менингита новорожденных, инфицируя во время прохождения через родовые пути. Приблизительно у 5% женщин влагалище колонизировано *S. aureus*, что повышает угрозу развития связанного с менструацией синдрома токсического шока.

Моча в мочевом пузыре здоровых людей стерильна, но при прохождении через терминальную часть уретры она контаминируется *S. epidermidis*, колиформными бактериями, дифтероидами и негемолитическими стрептококками. Зона вокруг уретры у женщин и у необрезанных мужчин имеет секреты, контаминированные клетками кислотоустойчивого микроорганизма *Mycobacterium smegmatis*. Кожа вокруг мочеполовых путей контаминирована *Staphylococcus saprophyticus*, который может быть причиной инфекций мочеполовых путей у женщин.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- **Нормальной микрофлорой** называют совокупность микроорганизмов, **постоянных контаминантов** организма, присутствующих у всех людей. В случае преходящей или длительной **колонизации** человека определенными микроорганизмами последние к компонентам нормальной микрофлоры не относятся. **Носители** (также называемые хроническими носителями) — это люди, у которых патогенные микроорганизмы присутствуют в значительных количествах, и которые, таким образом, могут быть источником инфекции для других.
- Представители нормальной микрофлоры относятся либо к **бактериям**, либо к микроскопическим **грибам**. Вирусы, простейшие и гельминты к компонентам нормальной микрофлоры не относятся (но люди могут быть носителями некоторых из этих микроорганизмов).
- Микроорганизмы нормальной микрофлоры населяют поверхности тела, соприкасающиеся с окружающей средой. Это **кожа**, **ротоглотка**, **кишечник** и **влагалище**. Нормальная микрофлора разных участков тела различается по численности и видовому составу.
- Компоненты нормальной микрофлоры относятся к **маловирулентным** микроорганизмам. В привычных для них анатомических зонах они не патогенны. Однако если такие микроорганизмы покидают места своего обычного пребывания, особенно у людей с ослабленной иммунной защитой, они могут вызывать заболевания.
- Состояние, при котором представители нормальной микрофлоры занимают области прикрепления на коже и слизистых, препятствуя таким образом связыванию с этими зонами патогенных микроорганизмов, называют **колонизационной резистентностью**.

Наиболее значимые компоненты нормальной микрофлоры

- **Кожа.** Доминирующим компонентом нормальной микрофлоры кожи является ***Staphylococcus epidermidis***. Он относится к наиболее важным причинам инфицирования искусственных клапанов сердца и протезов суставов. ***Candida albicans***, **дрожжеподобный гриб** также обитающий на коже, может проникать в кровоток и вызывать диссеминированную инфекцию, например, эндокардит у наркоманов, использующих инъекции. ***S. aureus*** также присутствует на коже, но **основное место его локализации — нос**. Он вызывает абсцессы кожи и многих других органов.
- **Ротоглотка.** Основным представителем нормальной микрофлоры полости рта и глотки являются зеленящие стрептококки, такие как *S. sanguis* и *S. mutans*. Зеленящие стрептококки — наиболее типичная причина подострого эндокардита.
- **Желудочно-кишечный тракт.** Желудок содержит очень мало микроорганизмов благодаря низкому значению pH. В толстом кишечнике нормальная микрофлора представлена больше и разнообразнее, она включает анаэробные и факультативные бактерии, как грамотрицательные, так и грамположительные палочки и кокки. Представители нормальной микрофлоры толстого кишечника могут стать актуальной причиной инфекций, развивающихся вне кишечника. К двум наиболее важным представителям кишечной микрофлоры, способным быть причиной инфекции, относятся анаэроб ***Bacteroides fragilis*** и факультативнай анаэроб ***Escherichia coli***. Факультативный анаэроб ***Enterococcus faecalis*** также относится к важным патогенам.
- **Влагалище.** Среди микроорганизмов нормальной флоры влагалища доминируют лактобактерии. Они поддерживают pH влагалища на низком уровне, что препятствует росту таких микроорганизмов, как *C. albicans*, одного из ведущих возбудителей вагинита.
- **Уретра.** Наружная треть уретры колонизована различными бактериями, важнейшие из которых — *S. epidermidis*. Женская уретра может быть колонизирована фекальной микрофлорой, например *E. coli*, которая является актуальным возбудителем инфекций мочевыводящих путей.

Практические вопросы:
USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Основы бактериологии», с. 1039) и Части XIII (с. 1141).

7

Патогенез

Микроорганизмы называются **патогенами**, если они способны вызывать заболевания; однако одни из них высоко патогенны, так как вызывают заболевания часто, в то время как другие — реже. **Оппортунистическими** патогенами называются те, которые вызывают заболевания редко, либо не вызывают вообще (у пациентов с нормальным иммунитетом), но способны стать причиной серьезных инфекций у пациентов с ослабленным иммунитетом. Оппортунистические микроорганизмы часто оказываются компонентами нормальной микрофлоры человека. Происхождение термина «оппортунистический» отражает способность микроорганизма использовать возможность (opportunity) вызвать заболевание, предоставляющуюся ему при снижении защитных сил организма человека.

Вирулентность — это количественное измерение патогенности, выраженное числом микроорганизмов, необходимых, чтобы вызвать заболевание. 50%-я летальная доза (LD_{50}) — число микроорганизмов, необходимое, чтобы убить 50% инфицированных, а 50%-я инфицирующая доза (ID_{50}) — число, необходимое, чтобы вызвать инфекцию у половины контактировавших. Микроорганизмы с *более низким* LD_{50} (или ID_{50}) считаются *более* вирулентными чем те, у которых LD_{50} (или ID_{50}) выше, так как в первом случае для того, чтобы убить или инфицировать, нужно меньшее количество микроорганизмов.

Инфицирующая доза микроорганизма, необходимая для развития заболевания, весьма широко варьирует между разными патогенными бактериями. Например, *Shigella* и *Salmonella* вызывают диарею, инфицируя ЖКТ, но инфицирующая доза *Shigella* составляет менее 100 микроорганизмов, тогда как у *Salmonella* — около 100 000. Инфицирующая доза бактерий зависит от присущих им **факторов вирулентности**, т. е. насколько хорошо их пили прикрепляются к слизистым оболочкам, могут ли они вырабатывать эндотоксины и экзотоксины, есть ли у них капсула для защиты от фагоцитоза, могут ли они выживать при воздействии защитных факторов организма, таких как кислое содержимое желудка.

Слово **паразит** имеет два значения. В контексте этой главы термин отражает паразитическое отношение бактерии к клеткам хозяевам, т. е. присутствие бактерий становится для последних **разрушительным**. Таким образом, бактерии, патогенные для человека, можно считать паразитами. Некоторые патогенные бактерии являются **облигатными внутриклеточными паразитами**, например *Chlamydia* и *Rickettsia*, поскольку они могут развиваться только внутри клеток хозяев. Ряд бактерий относятся к факультативным паразитам, так как они могут развиваться внутри клеток, вне клеток и на бактериологических средах. Второе применение термина «паразит» относится к простейшим и гельминтам, о которых будет сказано в Части VI этой книги.

Почему люди подвержены инфекционным заболеваниям?

Люди заболевают, когда микроорганизмам удается преодолеть наши защитные барьеры, т. е. когда баланс между микроорганизмами и защитой смещен в пользу первых. В этом случае микроорганизмы или выделяемые ими вещества присутствуют в количествах, достаточных для формирования различных симптомов, таких как лихорадка и воспаление, которые мы интерпретируем как инфекционное заболевание.

Для преодоления защитных барьеров критически важны два определяющих обстоятельства: **количество микроорганизмов**, воздействию которых подвергается человек, и их **вирулентность**. Понятно, что чем выше количество микроорганизмов, тем выше вероятность инфицирования. Важно понимать, однако, что небольшое количество высоковирулентных микроорганизмов может вызвать заболевание так же, как большее количество менее вирулентных. Вирулентность микроорганизма определяется его способностью продуцировать различные **факторы вирулентности**, некоторые из которых были упомянуты выше.

Продукция факторов вирулентности, в свою очередь, определяет особенности течения инфекции. Например, штамм *Escherichia coli*, продуцирующий один тип эндотоксина, вызывает водянистую (не кровавую) диарею, тогда как штамм, продуцирующий другой эндотоксин, вызывает диарею кровавую. В этой главе будет описано несколько важных примеров специфических заболеваний, связанных с продукцией различных факторов вирулентности.

Иммунная защита человека состоит из двух основных ветвей: иммунитета врожденного и иммунитета приобретенного. Последний включает иммунитет, опосредуемый как клетками, так и антителами. Ослабление функционирования любого из компонентов нашей иммунной защиты смещает равновесие в пользу микроорганизмов и повышает риск развития инфекционных заболеваний. К наиболее важным причинам снижения нашей иммунной защиты относятся иммунодефициты генетические, такие как агаммаглобулинемия; приобретенные иммунодефициты, такие как, например СПИД; диабет; лекарственное подавление иммунитета у пациентов после пересадки органов, с аутоиммунными заболеваниями, и у онкологических пациентов, получающих химиотерапию. Обзор нашей иммунной защиты представлен в гл. 8 и 57.

Во многих случаях попадание микробов в организм человека не вызывает заболевания благодаря успешному срабатыванию нашей иммунной защиты. Такие **бессимптомные инфекции** очень типичны и, как правило, могут быть распознаны только по обнаружению антител к микроорганизму в плазме пациента.

Типы бактериальных инфекций

Термин **инфекция** имеет более одного значения. Первое значение указывает на то, что микроорганизм инфицировал человека, т. е. проник в его организм. Например, человек может быть инфицирован микроорганизмом с низкой вирулентностью, без развития симптомов заболевания. Другое значение термина «инфекция» описывает такое инфекционное заболевание, при котором человек

говорит: «У меня инфекция». В этом случае инфекция и заболевание взаимозаменяемы, но важно понять, что, согласно первому определению, слово «инфекция» не равнозначно слову «заболевание». Обычно значение каждого конкретного случая понятно из контекста.

Бактерии вызывают заболевания двумя основными способами: (1) **выработка токсина** и (2) **инвазия** и **воспаление**. Токсины можно разделить на две большие категории: **экзотоксины** и **эндотоксины**. Экзотоксины относятся к полипептидам, вырабатываемыми клетками, эндотоксины — к липополисахаридам (LPS), входящим в состав клеточной стенки. Эндотоксины есть только у грамотрицательных палочек и кокков, клетки не выделяют их активно, и они вызывают лихорадку, шок и другие генерализованные симптомы. Как эндотоксины, так и экзотоксины способны вызывать симптоматику самостоятельно; присутствие бактерии в организме хозяина необязательно. Инвазивные бактерии, с другой стороны, локально развиваясь до значительных количеств, вызывают воспалительный ответ, состоящий из эритемы, отека, повышения температуры и боли. Инвазия и воспаление будут описаны ниже в разделе «Определяющие факторы бактериального патогенеза».

Многие, но не все, инфекции **заразны**, т. е. могут передаваться от одного хозяина к другому. Например, туберкулез заразен, так как бактерии передаются от человека к человеку через мелкие капельки жидкости, образующиеся при кашле; при ботулизме значение имеет экзотоксин, который выделяется возбудителями при размножении на контаминированных продуктах и заболевание возникает только у тех, кто съест продукты, содержащие экзотоксин. Если заболевание высоко заразно, применяется термин **контагиозность**.

Инфекция становится **эпидемией**, если возникает значительно чаще обычного; и **пандемией**, если распространяется по всему миру. **Эндемичная** инфекция постоянно присутствует на низком уровне в специфической популяции. Кроме инфекций с очевидной симптоматикой, многие протекают **латентно** или **субклинически** и могут быть выявлены только по росту титра антител или по высеву микроорганизма. Некоторые инфекции приводят к формированию **латентного** состояния, после которого возможна реактивация роста микроорганизма и рецидив симптоматики. Некоторые другие инфекции приводят к формированию состояния **хронического носительства**, при котором микроорганизмы продолжают размножаться, с наличием у хозяина симптомов или без них. Хроническое носительство, например возбудителя брюшного тифа, является важным источником инфекции для окружающих и, таким образом, угрозой здоровью населения.

При определении, является ли микроорганизм, выделенный у пациента, причиной заболевания, следует помнить о двух феноменах: нормальной флоре и колонизации. Представители **нормальной микрофлоры** являются перманентными резидентами организма и их тип варьирует в зависимости анатомической зоны (см. гл. 6). При выделении микроорганизма из пробы, взятой у пациента, для интерпретации находки всегда важен вопрос, не является ли он компонентом нормальной флоры. Под колонизацией подразумевается присутствие новых микроорганизмов, не являющихся компонентами нормальной флоры и не вызывающих симптоматику. Отличить патоген от колонизирующей флоры бывает трудно, особенно в образцах, полученных из дыхательных путей, таких как образцы из глотки или образцы мокроты.

Стадии бактериального патогенеза

Большинство видов возбудителей бактериальных инфекций человек получает из внешней среды. Однако некоторые инфекции обусловлены компонентами нормальной флоры, т. е. не передаются непосредственно перед развитием заболевания.

Последовательность стадий инфекции.

(1) Трансмиссия из наружного источника во входные ворота.
(2) Преодоление первичной защиты организма, такой как кожа или кислая среда желудочного сока.
(3) Прикрепление к слизистым оболочкам, обычно при помощи бактериальных пилей.
(4) Колонизация с размножением бактерий в области инвазии.
(5) Симптоматика заболевания, вызванная продукцией токсина или инвазией, сопровождающейся воспалением.
(6) Реакция организма, как неспецифическая, так и специфическая (иммунная), во время этапов 3, 4 и 5.
(7) Прогрессирование или регрессирование заболевания.

Определяющие факторы патогенеза бактериальных инфекций

1. Передача

Понимание механизма передачи бактерий и других возбудителей инфекционных заболеваний чрезвычайно важно для общественного здравоохранения, так как прерывание **цепочки передачи** есть прекрасный способ профилактики инфекционных заболеваний. Механизм передачи многих инфекционных заболеваний сводится к принципу «от человека к человеку», но возможна иная передача инфекционных заболеваний — из почвы, воды и животных. Предметы обихода, например полотенца, тоже служат источником микроорганизмов, способных вызвать инфекционное заболевание. Важные примеры подобной передачи представлены в табл. 7–1.

Хотя причинами некоторых инфекций могут быть компоненты нормальной флоры, в большинстве случаев возбудитель попадает в организм от внешних источников. Патогены покидают инфицированного пациента чаще всего через респираторный и желудочно-кишечный тракты; таким образом передача новому хозяину обычно происходит воздушно-капельным путем или при контаминации пищи и воды фекалиями. Микроорганизмы могут передаваться также при половом контакте, кожном контакте, при переливании крови, с мочой, контаминированными иглами или при укусах насекомых.

С кровью, как во время трансфузии, так и при использовании общей иглы наркоманами, могут передаваться различные патогенные вирусы и бактерии. Скрининговое исследование донорской крови на *Treponema pallidum*, ВИЧ,

Таблица 7–1. Наиболее важные пути передачи возбудителей инфекционных заболеваний

Путь передачи	Клинический пример	Комментарий
I. От человека к человеку		
А. Прямой контакт	Гонорея	Близкий контакт, например, половой или при прохождении через родовые пути
Б. Без прямого контакта	Дизентерия	Фекально-оральный, т. е. экскреция с калом и поглощение с пищей или водой
В. Трансплацентарный	Врожденный сифилис	Бактерии проникают через плаценту и инфицируют плод
Г. Гематогенный	Сифилис	При переливании крови или внутривенном введении лекарств возможна передача бактерий и вирусов; скрининг крови для переливания значительно снизил этот риск
II. Без контакта с человеком		
А. Источник — почва	Столбняк	Споры из почвы проникают через повреждения кожи
Б. Источник — вода	Легионеллез	
В. Источник — животные		
1. Прямые	Лихорадка кошачьих царапин	Бактерии проникают через кошачьи царапины кожи
2. Насекомые переносчики	Болезнь Лайма	Бактерии проникают при укусах насекомых
3. Экскременты животных	Гемолитико-уремический синдром, вызываемый *E. coli* O-157	Бактерии из коровьего навоза контаминируют мясо, затем попадают в организм при недостаточной термообработке мясных продуктов (гамбургер)
Г. Источник — предметы обихода и вещи	Стафилококковая инфекция кожи	Бактерии с предмета, например полотенца, попадают на кожу

Т-клеточный лимфотропный вирус человека, вирус гепатита В, вирус гепатита С и вирус лихорадки Западного Нила значительно снижают риск инфицирования этими микроорганизмами.

Основные бактериальные заболевания, **передаваемые при укусах насекомых**, в США включают болезнь Лайма, пятнистую лихорадку Скалистых гор, эрлихиоз, возвратный тиф и туляремию. Из этих пяти заболеваний чаще других встречается болезнь Лайма. При укусах клещей передаются три инфекции: болезнь Лайма, эрлихиоз и бабезиоз (протозойная инфекция).

Бактерии, вирусы и другие микробы могут передаваться от матери к ребенку, такой процесс называется **вертикальная передача**. Существуют три ее варианта: через плаценту, при прохождении плода через родовые пути и с грудным молоком. В табл. 7–2 приведены некоторые вертикально передаваемые микроорганизмы, имеющие клиническое значение. (**Горизонтальная передача**, в отличие от вертикальной, означает передачу от человека к человеку, но не от матери к ребенку.)

Из возможных входных ворот наиболее важны четыре: дыхательный и желудочно-кишечный тракты, кожа и гениталии (табл. 7–3). Важные микроорганизмы и заболевания, передаваемые с водой, представлены в табл. 7–4.

Таблица 7–2. Вертикальная трансмиссия некоторых наиболее важных патогенов

Путь передачи	Патоген	Тип микроорганизма[1]	Заболевания плода или новорожденного
Трансплацентарный	*Treponema pallidum*	Б	Врожденный сифилис
	Listeria monocytogenes[2]	Б	Сепсис и менингит новорожденных
	Цитомегаловирус	В	Врожденные аномалии
	Парвовирус B19	В	Водянка плода
	Toxoplasma gondii	П	Токсоплазмоз
В родовых путях во время родов	*Streptococcus agalactiae* (стрептококк группы В)	Б	Сепсис и менингит новорожденных
	Escherichia coli	Б	Сепсис и менингит новорожденных
	Chlamidia trachomatis	Б	Конъюнктивит или пневмония
	Neisseria gonorrhoeae	Б	Конъюнктивит
	Вирус простого герпеса 2-го типа	В	Кожа, ЦНС или диссеминированная инфекция (сепсис)
	Вирус гепатита В	В	Гепатит В
	Вирус иммунодефицита человека[3]	В	Бессимптомная инфекция
	Candida albicans	Г	Молочница
Грудное молоко	*Staphylococcus aureus*	Б	Инфекции кожи и полости рта
	Цитомегаловирус	В	Бессимптомная инфекция
	Вирус Т-клеточного лейкоза человека	В	Бессимптомная инфекция

ЦНС — центральная нервная система.
[1] Б — бактерии, В — вирусы, Г — грибы, П — простейшие.
[2] *L. monocytogenes* может также передаваться во время родов.
[3] ВИЧ передается главным образом во время родов, но также через плаценту или с грудным молоком.

Таблица 7–3. Пути проникновения в организм человека типичных патогенов

Входные ворота	Патоген	Тип микроорганизма[1]	Заболевание
Респираторный тракт	*Streptococcus pneumoniae*	Б	Пневмония
	Neisseria meningitides	Б	Менингит
	Haemophilus influenzae	Б	Менингит
	Mycobacterium tuberculosis	Б	Туберкулез
	Вирус гриппа	В	Грипп
	Риновирус	В	Типичная простуда
	Вирус Эпштейна–Барр	В	Инфекционный мононуклеоз
	Coccidioides immitis	Г	Кокцидиоидомикоз
	Histoplasma capsulatum	Г	Гистоплазмоз
Желудочно-кишечный тракт	*Shigella dysenteriae*	Б	Дизентерия
	Salmonella typhi	Б	Брюшной тиф
	Vibrio cholerae	Б	Холера
	Вирус гепатита А	В	Инфекционный гепатит
	Полиовирус	В	Полиомиелит
	Trichinella spiralis	Гм	Трихинеллез

Окончание

Входные ворота	Патоген	Тип микроорганизма[1]	Заболевание
Кожа	*Clostridium tetani*	Б	Столбняк
	Rickettsia rickettsii	Б	Пятнистая лихорадка Скалистых гор
	Вирус бешенства	В	Бешенство
	Trichophyton rubrum	Г	Микоз стопы (стопа атлета)
	Plasmodium vivax	П	Малярия
Гениталии	*Neisseria gonorrhoeae*	Б	Гонорея
	Treponema pallidum	Б	Сифилис
	Chlamydia trachomatis	Б	Уретрит
	Вирус папилломы человека	В	Генитальные бородавки
	Candida albicans	Г	Вагинит

[1] Б — бактерии, В — вирусы, Г — грибы, П — простейшие, Гм — гельминты.

Таблица 7–4. Передача заболеваний через воду

Входные ворота	Патоген	Тип микроорганизма[1]	Заболевание
Желудочно-кишечный тракт			
1. Употребление питьевой воды	Разные *Salmonella*	Б	Диарея
	Разные *Shigella*	Б	Диарея
	Campylobacter jejuni	Б	Диарея
	Норовирус[2]	В	Диарея
	Giardia lamblia	П	Диарея
	Cryptosporidium parvum	П	Диарея
2. Проглатывание воды при купании[3]	*Leptospira interrogans*	Б	Лептоспироз
Респираторный тракт			
Вдыхание водяных аэрозолей	*Legionella pneumophila*	Б	Легионеллез (болезнь легионеров)
Кожа			
Пенетрация через кожу	*Pseudomonas aeruginosa*	Б	Банный фолликулит
	Schistosoma mansoni	Гм	Шистосомоз
Нос			
Пенетрация через решетчатую пластину в мозговые оболочки и мозг	*Naegleria fowleri*	П	Менингоэнцефалит

[1] Б — бактерии, В — вирусы, П — простейшие, Гм — гельминты.
[2] Устаревшее название — Норуолк-подобный вирус.
[3] Все микроорганизмы, вызывающие диарею при употреблении питьевой воды, также вызывают диарею и при случайном проглатывании во время купания.

Важные бактериальные инфекции, передаваемые с пищей, приведены в табл. 7–5, а передаваемые при укусах насекомых — в табл. 7–6. Специфический путь передачи каждого микроорганизма описан в соответствующих разделах, посвященных этому микроорганизму.

Таблица 7–5. Бактериальные заболевания, передаваемые с пищей

Бактерия	Вид пищи	Основной резервуар	Заболевание
I. Диарейные заболевания			
Грамположительные кокки			
Staphylococcus aureus	Пирожные с кремом, картофель, яйца, салат из тунца	Человек	Пищевое отравление, рвота
Грамположительные палочки			
Bacillus cereus	Разогретый рис	Почва	Диарея
Clostridium perfringes	Тушеное мясо или мясной соус	Почва, животные, человек	Диарея
Listeria monocytogenes	Непастеризованные молочные продукты	Почва, животные, растения	Диарея
Грамотрицательные палочки			
E. coli	Разные продукты и вода	Человек	Диарея
E. coli штамм O157:H7	Непрожаренное мясо	Говядина	Геморрагический колит
Salmonella enteritidis	Птица, мясо, яйца	Домашние животные, особенно птица	Диарея
Salmonella typhi	Разные продукты	Человек	Брюшной тиф
Shigella spp.	Разные продукты и вода	Человек	Диарея (дизентерия)
Vibrio cholerae	Разные продукты, в т. ч. морепродукты и вода	Человек	Диарея
Vibrio parahaemolyticus	Морепродукты	Теплая соленая вода	Диарея
Campylobacter jejuni	Разные продукты	Домашние животные	Диарея
Yersinia enterocolitica	Разные продукты	Домашние животные	Диарея
II. Не диарейные заболевания			
Грамположительные палочки			
Clostridium botulinum	Некачественные консервы и копченая рыба	Почва	Ботулизм
Listeria monocitogenes	Непастеризованные молочные продукты	Коровы	Сепсис новорожденных или матерей
Грамотрицательные палочки			
Vibrio vulnificus	Морепродукты	Теплая соленая вода	Сепсис
Brucella spp.	Мясо и молоко	Домашние животные	Бруцеллез
Francisella tularensis	Мясо	Кролики	Туляремия
Микобактерии			
Mycobacterium bovis	Молоко	Коровы	Кишечный туберкулез

Таблица 7–6. Бактериальные заболевания, передаваемые при укусах насекомых

Бактерия	Насекомое	Резервуар	Заболевание
Грамотрицательные палочки			
Yersinia pestis	Крысиные блохи	Грызуны, в частности крысы, и дикие собаки	Чума
Francisella tularensis	Клещи (*Dermacentor*)	Многие животные, в т. ч. кролики	Туляремия
Спирохеты			
Borrelia burgdorferi	Клещи (*Ixodes*)	Мыши	Болезнь Лайма
Borrelia recurrentis	Вши	Человек	Возвратная лихорадка
Риккетсии			
Rickettsia ricketsii	Клещи (*Dermacentor*)	Собаки, грызуны и клещи (*Dermacentor*)	Пятнистая лихорадка Скалистых гор
Rickettsia prowazekii	Вши	Человек	Эпидемический тиф
Ehrlichia chaffeensis	Клещи (*Dermacentor*)	Собаки	Эрлихиоз

Важным источником микроорганизмов, инфицирующих человека, также являются животные. Они могут быть либо источником (**резервуаром**), либо путем передачи (**вектором**) определенных микроорганизмов. Заболевания, для которых животные являются резервуаром, называются **зоонозами**. Важные зоонозы, вызываемые бактериями, приведены в табл. 7–7.

Таблица 7–7. Зоонозные заболевания, вызываемые бактериями

Бактерия	Основной резервуар	Способ передачи	Заболевание
Грамположительные палочки			
Bacillus anthracis	Домашние животные	Прямой контакт	Сибирская язва
Listeria monocitogenes	Домашние животные	Употребление непастеризованных молочных продуктов	Сепсис матерей или новорожденных
Erysipelothrix rhusiopathiae	Рыба	Прямой контакт	Эризипелоид
Грамотрицательные палочки			
Bartonella henselae	Кошки	Царапины кожи	Болезнь кошачьих царапин
Brucella spp.	Домашние животные	Употребление непастеризованных молочных продуктов; контакт с тканями животных	Бруцеллез
Campylobacter jejuni	Домашние животные	Употребление контаминированного мяса	Диарея
E. coli штамм O157:H7	Крупный рогатый скот	Фекально-оральный	Геморрагический колит

Окончание

Бактерия	Основной резервуар	Способ передачи	Заболевание
Francisella tularensis	Многие животные, особенно кролики	Укус клеща или прямой контакт	Туляремия
Pasteurella multocida	Кошки	Кошачий укус	Целлюлит
Salmonella enteritidis	Домашняя птица, яйца, крупный рогатый скот	Фекально-оральный	Диарея
Yersinia enterocolitica	Домашние животные	Фекально-оральный	Диарея
Yersinia pestis	Грызуны, особенно крысы, и дикие собаки	Укус крысиной блохи	Сепсис
Микобактерии			
Mycobacteria bovis	Коровы	Употребление непастеризованных молочных продуктов	Туберкулез кишечника
Спирохеты			
Borrelia burgdorferi	Мыши	Укусы клещей (*Ixodes*)	Болезнь Лайма
Leptospira interrogans	Крысы и собаки	Крысы и собаки	Лептоспироз
Хламидии			
Chlamydia psittaci	Птицы семейства попугаев	Вдыхание инфекционной взвеси при ухаживании за птицами	Пситтакоз
Риккетсии			
Rickettsia ricketsii	Крысы и собаки	Укусы клещей (*Dermacentor*)	Пятнистая лихорадка Скалистых гор
Coxiella burnetii	Овцы	Вдыхание взвеси инфекционной амниотической жидкости	Ку-лихорадка
Ehrlichia chaffeensis	Собаки	Укусы клещей (*Dermacentor*)	Эрлихиоз

2. Прикрепление к поверхности клетки

Определенные бактерии имеют специальные структуры, такие как **пили**, или продуцируют вещества, такие как **капсулу** и **гликокаликс**, позволяющие им прикрепляться к поверхности клеток человека, усиливая, таким образом, их способность вызывать заболевания. Такие механизмы жизненно важны для микроорганизмов, прикрепляющихся к слизистым оболочкам; мутанты, не имеющие этой способности, часто не патогенны. Например, **пили** *Neisseria gonirrhoeae* и *E. coli* способствуют прикреплению микроорганизмов к эпителию мочевыводящих путей; **гликокаликс** *Staphylococcus epidermidis* и некоторых зеленящих стрептококков позволяют им прочно прикрепляться к эндотелию клапанов сердца. Различные молекулы, опосредующие прикрепление к поверхности клеток, называются **адгезинами**.

После прикрепления бактерии часто образуют защитный мактрикс, называемый **биопленкой**, и состоящей из различных полисахаридов и белков. Био-

пленки образуются в основном на инородных телах, таких как протезы суставов, искусственные клапаны сердца и внутривенные катетеры, но иногда они образуются и на естественных структурах, таких как клапаны сердца. Биопленка защищает бактерии как от антибиотиков, так и от основных компонентов иммунной защиты, таких как антитела и нейтрофилы. Биопленка играет важную роль в постоянном присутствии *Pseudomonas* в легких пациентов с муковисцидозом и в формировании зубного налета, предшественника кариеса.

Инородные тела, такие как искусственные клапаны сердца и суставы, предрасполагают к инфекции. Бактерии могут прикрепляться к этим поверхностям, но фагоциты к искусственным поверхностям прикрепляются слабо из-за отсутствия селектинов и других связывающих белков (см. гл. 8).

Некоторые виды *E. coli* и *Salmonella* имеют поверхностные белки, называемые **curli (курли)**, которые способствуют связыванию бактерий с эндотелием и экстрацеллюлярными белками, такими как фибронектин. Курли также взаимодействуют с белками плазмы, такими как фактор XII — компонент коагуляционного каскада. В связи с этим считается, что курли играют роль в образовании тромбов, наблюдаемых при диссеминированном внутрисосудистом свертывании (ДВС), сопровождающем сепсис, вызванный этими бактериями (см. обсуждение эндотоксина на с. 95).

3. Инвазия, воспаление и внутриклеточное выживание

Один из двух основных механизмов, по которому бактерии вызывают заболевание, **инвазия** в ткани с последующим **воспалением**. (Воспалительная реакция описана в гл. 8.) Другой основной механизм, **продукция токсина**, описан в разделе 4 этой главы.

В патогенезе участвуют несколько ферментов, секретируемых инвазивными бактериями. Среди них наиболее заметны следующие:

(1) **Коллагеназа** и **гиалуронидаза** разрушают коллаген и гиалуроновую кислоту соответственно, позволяя бактериям распространяться в подкожных тканях; они имеют особое значение при целлюлите, вызываемом *Streptococcus pyogenes*.
(2) **Коагулаза**, которую вырабатывает *Staphylococcus aureus*, ускоряет формирование фибринового сгустка из его предшественника, фибриногена (этот сгусток может защитить бактерию от фагоцитоза, отделяя инфицированную зону и покрывая микроорганизм слоем фибрина).
(3) **Иммуноглобулин А** (IgA) **— протеаза**, которая разрушает IgA и позволяет микроорганизмам прикрепляться к слизистым оболочкам, ее продуцируют главным образом *N. gonorrhoeae*, *Haemophlus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*.
(4) **Лейкоцидины**, разрушающие как нейтрофильные лейкоциты, так и макрофаги.

Кроме этих ферментов в инвазивность вносят вклад несколько факторов вирулентности, снижающие способность защитных механизмов, особенно фагоцитоза, работать эффективно.

(1) Наиболее важным среди этих антифагоцитарных факторов является **капсула** наружной стенки клетки, которая есть у нескольких важных патогенов, таких как *Str. pneumoniae* и *Neisseria meningitides*. Полисахаридная капсула препятствует прикреплению фагоцитов к бактерии; антикапсулярные антитела позволяют осуществлять фагоцитоз более успешно (этот процесс называется **опсонизацией**) (см. с. 110). Вакцины против *Str. pneumoniae*, *H. influanzae* и *N. meningitides* содержат капсулярные полисахариды, индуцирующие защитные антикапсулярные антитела.

(2) Вторую группу антифагоцитарных факторов представляют белки клеточной стенки грамположительных кокков, таких как М-белки стрептококков группы А (*Str. pyogenes*) и белки А *St. aureus*. Белок М оказывает антифагоцитарное действие, а белок А связывается с IgG, чем препятствует активации комплемента. Эти факторы вирулентности приведены в табл. 7–8.

Таблица 7–8. Поверхностные факторы вирулентности, важные для патогенеза бактерий

Микроорганизм	Фактор вирулентности	Использование в вакцине	Комментарии
Грамположительные кокки			
Streptococcus pneumoniae	Полисахаридная капсула	Да	Определяет серотип[1]
Streptococcus pyogenes	Белок М	Нет	Определяет серотип
Staphylococcus aureus	Белок А	Нет	Связывается с Fc-рецептором IgG, чем предупреждает активацию комплемента
Грамотрицательные кокки			
Neisseria meningitides	Полисахаридная капсула	Да	Определяет серотип
Грамположительные палочки		Нет	
Bacillus anthracis	Полипептидная капсула		
Грамотрицательные палочки			
Haemophilus influenzae	Полисахаридная капсула	Да	Определяет серотип
Klebsiella pneumoniae	Полисахаридная капсула	Нет	
Escherichia coli	Белок пилей	Нет	Вызывает прикрепление
Salmonella typhi	Полисахаридная капсула	Нет	Не важна у других сальмонелл
Yersinia pestis	Белки V и W	Нет	

[1] Не путать серотип с принадлежностью к группе стрептококков, которая определяется полисахаридом клеточной стенки.

Бактерии могут вызвать два типа воспаления: **пиогенное** и **гранулематозное**. При пиогенном (гнойном) воспалении доминирующими клетками становятся нейтрофилы. К наиболее значимым пиогенным бактериям относятся грамположительные и грамотрицательные кокки, приведенные в табл. 7–8. При гранулематозном воспалении доминируют макрофаги и Т-клетки. Наиболее важным микроорганизмом этой категории является *Mycobacterium tuberculosis*. Бактериальных ферментов или токсинов, индуцирующих гранулемы, до сих пор не выявлено. Создается впечатление, что скорее это бактериальные антигены стимулируют систему клеточного иммунитета, что приводит к сенсибилизации активности Т-лимфоцитов и макрофагов. Фагоцитоз, осуществляемый макрофагами, убивает большую часть бактерий, но некоторые выживают и растут внутри макрофагов в гранулеме.

Внутриклеточное выживание является важным свойством некоторых бактерий, усиливающим их способность вызывать заболевания. Эти микроорганизмы называются «внутриклеточными» патогенами, обычно они вызывают гранулематозное поражение. Наиболее известные из бактерий принадлежат к семействам *Mycobacterium*, *Legionella*, *Brucella* и *Listeria*, из грибов — *Histoplasma*. Эти паразиты не относятся к **облигатным**, в отличие от *Chlamydia* и *Rickettsia*. Их можно культивировать на микробиологических средах в лаборатории. Скорее можно сказать, что они предпочитают внутриклеточную локализацию, возможно, потому, что там они защищены от антител и нейтрофилов, функционирующих вне клеток.

Несколько механизмов позволяют бактериям выживать и расти внутри клетки. К ним относятся: (1) подавление склеивания фагосомы с лизосомой, что позволяет микроорганизмам уклониться от разрушающего действия ферментов лизосомы; (2) подавление закисления фагосомы, что уменьшает активность разрушающих ферментов лизосомы; (3) перемещение из фагосомы в цитоплазму, где нет разрушающих ферментов. Известно, что члены семейств *Mycobaterium* и *Legionella* используют первый и второй механизмы, тогда как разные *Listeria* — третий.

Инвазия клеток бактериями зависит от взаимодействия специфических белков поверхности бактерии, называемых **инвазинами**, и специфических клеточных рецепторов, принадлежащих к интегринам, семейству трансмембранных склеивающих белков. Перемещение бактерии в клетку есть функция актиновых микрофиламентов. Оказавшись внутри клетки, эти бактерии обычно располагаются в вакуолях клетки, таких как фагосомы. Некоторые остаются здесь, а другие перемещаются из цитоплазмы в соседние клетки через тоннели, образованные из актина. Инфицирование окружающих клеток этим способом позволяет бактерии избежать воздействия защитных механизмов. Например, *Listeria monocytogenes* собирает вместе актиновые филаменты на поверхности и «выстреливает» как из рогатки из одной клетки в другую, этот феномен называется **актиновой ракетой**.

Несколько видов *Yersinia* продуцируют белки Yop (от англ. *Yersinia outer-membrane proteins* — белки наружной мембраны *Yersinia*), который является примером фактора вирулентности бактерий, действующим главным образом после инвазии клеток человека микробом. Наиболее важный эффект белков Yop — подавление фагоцитоза нейтрофилов, макрофагов и подавление продукции цитокинов, например, фактора некроза опухолей (ФНО) макрофагами. Например,

один из белков Yop у *Yersinia pestis* (Yop J) является протеазой, расщепляющей передающие сигнал белки, необходимые для индукции синтеза ФНО. Это подавляет активацию иммунной защиты и усиливает способность микроорганизма вызывать бубонную чуму.

ДНК-аденинметилаза (DAM) является «ведущим контролером» многих факторов вирулентности нескольких видов патогенов человека. Например, у *E. coli* он контролирует синтез пилей, прикрепляющих микроорганизмы к эпителию мочевого пузыря. Мутировавшие виды *Salmonella*, не способные продуцировать DAM, становятся непатогенными. Это дает возможность использовать таких мутантов для построения живых вакцин против многих бактериальных инфекций.

Гены, в которых закодированы многие факторы вирулентности бактерии, собраны в кластеры, расположенные в **островках патогенности** хромосом бактерии. Например, у многих бактерий гены, кодирующие адгезины, инвазины и экзотоксины расположены в этих островках один за другим. Непатогенные варианты этих бактерий таких островков патогенности не имеют. Предполагается, что эти большие зоны бактериального генома были перенесены блоком при помощи конъюгации или трансдукции. В отличие от плазмид и бактериофагов, островки патогенности не способны к независимой от хромосомы репликации. Островки патогенности есть у многих грамотрицательных палочек, таких как *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Pseudomonas* и *Vibrio cholerae*, и грамположительных кокков, таких как *Str. pneumoniae*. Дополнительную информацию об островках патогенности можно найти на с. 100.

После колонизации и размножения в зоне входных ворот бактерии могут проникать в кровоток и попадать в другие части организма человека. Специфичность рецепторов для бактерий на поверхности клеток органов определяет в значительной степени локализацию поражения. Например, определенные бактерии или вирусы инфицируют мозг в связи тем, что рецепторы для этих микробов расположены на поверхности нейронов мозга. Полагают, что «гематоэнцефалический барьер», ограничивающий способность некоторых лекарств проникать в мозг, не является определяющим фактором микробного инфицирования мозга. Концепция «гематоэнцефалического барьера» в первую очередь подразумевает неспособность гидрофильных (заряженных, ионизированных) препаратов проникать в богатую липидами паренхиму мозга, тогда как липофильные (жирорастворимые) препараты попадают в нее легко.

Два важных заболевания, дифтерия и псевдомембранозный колит, характеризуются воспалительным поражением, называемым как **псевдомембранозное**. Псевмомембраны представляют собой толстые, вязкие, сероватые или желтоватые экссудаты на поверхности слизистых глотки при дифтерии и ободочной кишки при псевдомембранозном колите. Термин «псевдо» отражает аномальную природу этих мембран, в отличие от нормальных анатомических мембран организма, таких как барабанная перепонка или мембраны плаценты.

4. Выработка токсинов

Второй основной механизм, при помощи которого бактерии вызывают заболевания, это выработка токсинов. Сравнение основных характеристик эндотоксинов и экзотоксинов приведено в табл. 7–9.

Таблица 7–9. Основные характеристики экзотоксинов и эндотоксинов

Свойства	Сравнение свойств	
	Экзотоксин	**Эндотоксин**
Источник	Определенные виды грамположительных и грамотрицательных бактерий	Стенка клетки грамотрицательных бактерий
Секреция из клеток	Да	Нет
Химия	Полипептид	Липополисахарид
Локализация генов	Плазмида или бактериофаг	Бактериальная хромосома
Токсичность	Высокая (фатальная доза составляет примерно 1 мкг)	Низкая (фатальная доза составляет сотни микрограмм)
Клинические проявления	Различны (см. текст)	Лихорадка, шок
Механизм действия	Различны (см. текст)	Включает ФНО и интерлейкин-1
Антигенность	Индуцирует антитела с высоким титром, которые называются антитоксины	Низкая
Вакцины	В качестве вакцин используются токсоиды	Токсоиды на образуются, вакцин не существует
Устойчивость к нагреванию	Быстро разрушается при 60 °С (за исключением стафилококкового энтеротоксина)	Стабильны при 100 °С в течение 1 ч
Типичные заболевания	Столбняк, ботулизм, дифтерия	Менингококкцемия; сепсис вызванный грамотрицательными палочками

ФНО — фактор некроза опухолей.

Экзотоксины

Экзотоксины вырабатывают некоторые грамположительные и грамотрицательные бактерии, в отличие от эндотоксинов, которые обнаружены только у грамотрицательных. Принципиальное отличие экзотоксина от эндотоксина в том, что экзотоксин бактерии **секретируют**, тогда как эндотоксин является компонентом клеточной стенки. Экзотоксины относятся к полипептидам, гены которых часто расположены на плазмидах или лизогенных бактериальных вирусах (бактериофагах). Примерами клинически значимых экзотоксинов, закодированных в ДНК бактериофагов, могут служить токсины дифтерии, холеры и ботулизма.

Экзотоксины относятся к числу известных **наиболее токсичных** веществ. Например, установлено, что фатальная доза столбнячного токсина для человека составляет менее 1 мкг. Так как действие некоторых очищенных эндотоксинов воспроизводит все детали заболевания, можно сделать вывод о том, что некоторые бактерии не играют никакой другой роли в патогенезе, кроме синтеза экзотоксина. Полипептиды экзотоксина являются хорошими антигенами и индуцируют синтез защитных антител, так называемых антитоксинов, часть которых полезна для предупреждения или лечения таких заболеваний, как ботулизм и столбняк. При обработке формальдегидом (или кислотой, или нагреванием), полипептиды экзотоксина превращаются в **токсоиды**, которые используют-

ся для приготовления вакцин, поскольку они сохраняют свою антигенность, но утрачивают токсичность.

У многих экзотоксинов есть структура **A-** и **B-субъединиц**; субъединица A (или активирующая) обладает токсической активностью, субъединица B (или связывающая) отвечает за связывание экзотоксина со специфическими рецепторами на мембране клетки человека. К клинически значимым экзотоксинам, обладающим структурой A- и B-субъединиц, относятся токсины дифтерии, столбняка, холеры, ботулизма и энтеротоксин *E. coli* (рис. 7–1).

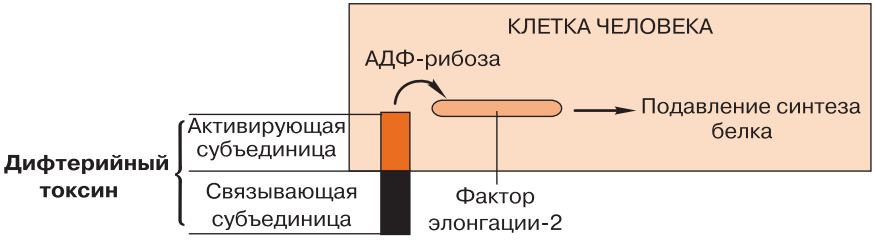


Рис. 7–1. Механизм действия дифтерийного токсина. Токсин связывается с поверхностью клетки через свою связывающую субъединицу, и активирующая субъединица проникает в клетку. Активирующая субъединица является ферментом, связывающим АДФ-рибозу (АДФ-Р) с фактором элонгации-2 (EF-2). Это приводит к инактивации EF-2 и подавлению синтеза белка.

Субъединица A в нескольких важных экзотоксинах действует посредством **АДФ-рибозилирования**; т. е. субъединица A является ферментом, катализирующим прикрепление аденозиндифосфатрибозы (АДФ-рибозы) к определенному белку клетки человека. Добавление АДФ-рибозы к белку часто его инактивирует, но может и гиперактивировать, и то и другое нередко становится причиной заболевания. Например, дифтерийный токсин и экзотоксин A *Pseudomonas* приводит к АДФ-рибозилированию фактора элонгации-2 (EF-2), что вызывает его инактивацию, в результате подавляется синтез белка. С другой стороны, токсины холеры и *E. coli* АДФ-рибозилируют G_s-белок, что приводит к его инактивации. Это провоцирует повышение активности аденилатциклазы с последующим повышением количества циклического аденозинмонофосфата (АМФ), что является причиной водянистой диареи. Токсин коклюша представляет собой интересный вариант этой проблемы. Его действие приводит к АДФ-рибозилированию G_i-белка и его инактивации. Инактивация ингибирующего белка G включает аденилатциклазу, что приводит к увеличению количества циклического АМФ, который играет важную роль в формировании симптома лающего (коклюшного) кашля.

Выделением экзотоксина из бактерий занимаются специализированные структуры, так называемые **секреторные системы**. Некоторые секреторные системы транспортируют экзотоксины во внеклеточное пространство, но другие направляют их прямо в клетки млекопитающих. Последние особенно эффективны, поскольку в этом случае экзотоксин избегает воздействия антител внеклеточного пространства.

Выявлено шесть типов секреторных систем, однако для вирулентности особенно важна секреторная система III типа (так называемая инъектосома). Медиаторами этой секреторной системы служат иглоподобная система (иногда называемая «молекулярным шприцем») и транспортные помпы в мембранах бактериальных клеток. Важность секреторных систем III типа иллюстрирует тот факт, что штаммы *Pseudomonas aeruginosa*, имеющие такие секреторные системы, значительно более вирулентны чем те, у которых их нет. Другие клинически значимые грамотрицательные палочки, использующие инъектосомы, включают разные штампы *Shigella*, *Salmonella*, *E. coli* и *Y. pestis*.

Механизмы действия важных токсигенных бактерий, продуцирующих экзотоксины, описаны ниже и суммированы в табл. с 7–10 по 7–12.

Таблица 7–10. Важные бактериальные экзотоксины

Микроорганизм	Заболевание	Механизм действия	Токсоидная вакцина
Грамположительные палочки			
Corynebacterium diphteriae	Дифтерия	Инактивирует EF-2 посредством АДФ-рибозилирования	Да
Clostridium tetani	Столбняк	Блокирует выброс ингибирующего нейротрансмиттера глицина посредством протеолитического расщепления	Да
Clostridium botulinum	Ботулизм	Блокирует выброс ацетилхолина с помощью протеолитического расщепления вырабатываемых белков	Да[1]
Clostridium difficile	Псевдомембранозный колит	Экзотоксины A и B ингибируют ГТФазы путем гликозилирования	Нет
Clostridium perfringes	Газовая гангрена	Альфа-токсин является лецитиназой; энтеротоксин является суперантигеном	Нет
Bacillus anthracis	Сибирская язва	Отечным фактором служит аденилатциклаза; летальным — протеаза, расщепляющая MAP-киназу, необходимую для деления клеток	Нет
Грамположительные кокки			
Staphylococcus aureus	1. Синдром токсического шока	Суперантиген; связывается с MHC-белками класса II и Т-клеточными рецепторами; индуцирует синтез ИЛ-1 и ИЛ-2	Нет
	2. Пищевые отравления	Суперантиген, действует локально в ЖКТ	Нет
	3. Синдром ошпаренной кожи	Является протеазой, расщепляет десмоген до десмосом	Нет
Streptococcus pyogenes	Пурпурная лихорадка (скарлатина)	Суперантиген, действует подобно токсину синдрома токсического шока *St. aureus*	Нет
Грамотрицательные палочки			
Escherichia coli	1. Водянистая диарея	Лабильный токсин, стимулирующий аденилатциклазу через АДФ-рибозилирование; стабильный токсин стимулирует гуанилатциклазу	Нет

Окончание

Микроорганизм	Заболевание	Механизм действия	Токсоидная вакцина
	2. Кровавая диарея	Шига-токсин (веротоксин) ингибирует синтез белка в энтероцитах через удаление аденина из 28S-рибосомальной РНК	Нет
Vibrio cholerae	Холера	Стимулирует аденилатциклазу через АДФ-рибозилирование	Нет
Bordetella pertussis	Лающий кашель	Стимулирует аденилатциклазу через АДФ-рибозилирование; ингибирует хемокиновые рецепторы	Да[2]

[1] Только для лиц высокого риска.
[2] Неклеточная вакцина содержит токсоид коклюша и четыре других белка.

Таблица 7–11. Важные механизмы действия бактериальных экзотоксинов

Механизм действия	Экзотоксин
АДФ-рибозилирование	Токсины дифтерии, холеры, коклюша и термолабильный токсин *E. coli*
Суперантиген	Токсин синдрома токсического шока, стафилококковый энтеротоксин, эритрогенный токсин
Протеаза	Токсины ботулизма и столбняка, летальный фактор токсина сибирской язвы и токсин ошпаренной кожи
Лецитиназа	Альфа-токсин *Clostridium perfringens*

Таблица 7–12. Экзотоксины, повышающие содержание внутриклеточного цАМФ

Микроорганизм	Экзотоксин	Механизм действия
Vibrio cholerae	Токсин холеры	АДФ рибозилирует G_s-фактор, который его активирует, стимулируя, таким образом, аденилатциклазу
Escherichia coli	Лабильный токсин	Тот же, что и при холере
Bordetella pertussis	Токсин коклюша	АДФ рибозилирует G_i-фактор, который его активирует, стимулируя, таким образом, аденилатциклазу
Bacillus anthracis	Отечный фактор токсина сибирской язвы	Через аденилатциклазу

Таблица 7–13. Важнейшие места локализации нарушений, вызывающих симптомы заболеваний, связанных с бактериальными экзотоксинами

Основная локализация симптомов	Микроорганизм	Механизм действия экзотоксина
Желудочно-кишечный тракт		
1. Грамположительные кокки	*Staphylococcus aureus*	Энтеротоксин является суперантигеном
2. Грамположительные палочки	*Clostridium difficile* *Clostridium perfringens* *Bacillus cereus* *Vibrio cholerae*	Инактивирует ГТФазу в энтероцитах Суперантиген Суперантиген Стимулирует аденилатциклазу

Окончание

Основная локализация симптомов	Микроорганизм	Механизм действия экзотоксина
3. Грамотрицательные палочки	Токсигенные *Escherichia coli* *Escherichia coli* O157	Стимулирует аденилатциклазу Инактивирует синтез белка
Нервная система		
1. Грамположительные палочки	*Clostridium tetani* *Clostridium botulinum*	Ингибирует выброс глицина Ингибирует выброс ацетилхолина
Респираторный тракт		
1. Грамположительные палочки	*Corynebacterium diphteriae*	Инактивирует синтез белка
2. Грамотрицательные палочки	*Bordetella pertussis*	Стимулирует аденилатциклазу; ингибирует хемокиновые рецепторы
Кожа, мягкие ткани или мышцы		
1. Грамположительные кокки	*St. aureus* (синдром ошпаренной кожи)	Протеаза расщепляет десмосомы в коже
	St. aureus (MPЗC)	P-V лейкоцидин — порообразующий токсин, разрушающий клеточные мембраны
	Streptococcus pyogenes (скарлатина)	Эритрогенный токсин является суперантигеном
2. Грамположительные палочки	*Clostridium perfringens*	Лецитиназа расщепляет клеточные мембраны
	Bacillus anthracis	Аденилатциклаза вызывает отек; протеаза — летальный исход
Системные		
1. Грамположительные кокки	*St. aureus*	Токсин синдрома токсического шока является суперантигеном

Грамположительные бактерии

Экзотоксины, вырабатываемые грамположительными бактериями, имеют несколько механизмов действия, в связи с чем различаются их клинические проявления. Некоторые важные экзотоксины включают токсин дифтерии, подавляющий синтез белка инактивированием EF-2, токсины столбняка и ботулизма, которые относятся к нейротоксинам, препятствующим выбросу нейротрансмиттеров, и токсин синдрома токсического шока (TSST), который действует как суперантиген, вызывающий выделение большого количества цитокинов из клеток Т-хелперов и макрофагов. Механизм действия и клинические эффекты грамположительных бактерий приведены ниже.

(1) Токсин дифтерии, продуцируемый *Corynebacterium diphteriae*, ингибирует синтез белка при помощи АДФ-рибозилизирования EF-2 (см. рис. 7–1). (Экзотоксин А *Pseudomonas aeruginosa* имеет тот же механизм действия.)

Последующая смерть клеток проводит к появлению двух основных симптомов дифтерии: образования псевдомембран в глотке и миокардита.

Активность экзотоксина зависит от двух функций, опосредуемых различными доменами молекулы. Токсин синтезируется как одиночный полипептид (молекулярный вес 62 000), который не токсичен, так как активный центр фермента скрыт (рис. 7–2). Локальный протеолиз в сочетании с разрывом сульфгидрильных связей приводит к появлению двух активных полипептидов. Фрагмент А, белок с молекулярным весом 22 000 с концевой аминокислотой на конце экзотоксина, является ферментом, катализирующим перенос АДФ-рибозы с никотинамидадениндинуклеотида (НАД) на EF-2, таким образом инактивируя его. АДФ-рибозилирование тормозит транслокацию комплекса и синтез белка останавливается. Реакция протекает следующим образом:

$$\text{EF-2} + \text{НАД} \rightarrow \text{EF-2} — \text{АДФ-рибоза} + \text{Никотинамид}.$$

Фрагмент В, белок с молекулярным весом 40 000 с концевой карбоксильной группой на конце экзотоксина, связывается с рецепторами на наружной мембране клеток эукариот и опосредует транспорт фрагмента А внутрь клетки.

В итоге экзотоксин связывается с рецепторами клеточной мембраны через зону, расположенную рядом с ее карбоксильным концом. Токсин транспортируется через мембрану, после чего происходит локальный протеолиз и разрываются дисульфидные связи. Это приводит к освобождению фрагмента А, который инактивирует EF-2. Энзимная активность специфична для EF-2; никакой другой белок АДФ-рибозилированию не подвергается. Такая специфичность определяется наличием у EF-2 уникальной аминокислоты, модифицированного гистидина, так называемого дифтамида. Реакция происходит во всех клетках эукариот; специфичности к какой-либо ткани или органу нет. Синтез белка у прокариот и в митохондриях не страдает благодаря участию другого, не восприимчивого фактора элонгации. Активность фермента очень высока; одна молекула фрагмента А убивает клетку в течение нескольких часов. Экзотоксины *E. coli*, *V. cholerae* и *Bordetella pertussis* так же действуют при помощи АДФ-рибозилирования.

Tox-ген, который кодирует экзотоксин, переносится умеренным бактериофагом. В результате только члены семейства *Cor. diphtheriae* лизогенезируются этим фагом и вызывают дифтерию. (Нелизогенезированную *Cor. diphtheriae*

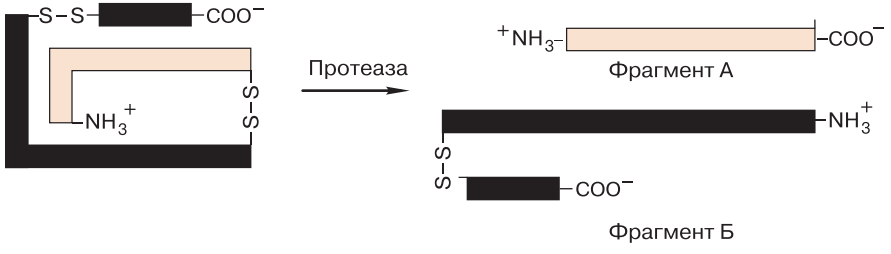


Рис. 7–2. Дифтерийный экзотоксин. Интактный внеклеточный токсин связывается с клеткой эукариот через ее В-зону (темный фрагмент). После протеолитического расщепления и разрыва дисульфидной связи активируется зона А (светлый фрагмент), содержащая рибозилирующий фермент. (С разрешения из: Pappenheimer, Gill. *Science*. 1973; 182:354.)

можно найти в глотке у некоторых здоровых людей). Регуляцию синтеза экзотоксина контролирует взаимодействие железа в среде с репрессором *tox*-гена, синтезируемым бактерией. Поскольку концентрация железа возрастает, комплекс железо-репрессор ингибирует транскрипцию *tox*-гена.

(2) Токсин столбняка, продуцируемый *Clostridium tetani*, относится к **нейротоксинам**, препятствующим выбросу ингибирующего нейротрансмиттера глицина. Когда ингибирующий нейрон не работает, нейрон возбуждающий не подавляется, что ведет к мышечным спазмам и спастическому параличу. Токсин столбняка (тетаноспазмин) состоит из двух полипептидных субъединиц, кодируемых плазмидной ДНК. Тяжелая цепочка полипептида связывается с ганглиозидами в мембране нейрона; легкая цепочка — протеаза, которая разрушает белки отвечающие за выброс ингибирующего нейротрансмиттера. Токсин, образующийся в зоне периферической раны, может перемещаться либо ретроградным аксональным путем, либо с кровотоком к передним рогам или интерстициальным нейронам спинного мозга. Блокирование выброса ингибирующего трансмиттера ведет к судорожному сокращению произвольных мышц, наиболее ярким проявлением чего служит спазм нижней челюсти («тризм») и мышц шеи.

(3) Токсин ботулизма, продуцируемый *Clostridium botulinum*, относится к **нейротоксинам**, блокирующим выброс ацетилхолина в синапсе, что ведет к вялому параличу. Летальная доза для человека составляет приблизительно 1 мкм; это одно из наиболее токсичных соединений, известных науке. Токсин состоит из двух белковых субъединиц, соединенных друг с другом дисульфидными связями. Одна из субъединиц связывается с рецептором на нейроне; другая — протеаза, которая разрушает белки отвечающие за выброс ацетилхолина. Существует шесть серотипов токсина ботулизма (A—E). Некоторые серотипы закодированы в плазмиде, некоторые в умеренном бактериофаге, некоторые в хромосоме бактерии.

(4) *Clostridium difficile* продуцирует два экзотоксина, оба из которых участвуют в патогенезе псевдомембранозного колита. Экзотоксин A — энтеротоксин, вызывающий водянистую диарею. Экзотоксин B — **цитотоксин**, который повреждает слизистую ободочной кишки и провоцирует развитие псевдомембран. Экзотоксины A и B являются гликозилтрансферазами, которые гликозилируют сигнальную трансдукцию белков, так называемых ГТФаз — процесс, ингибирующий выполнение этими ГТФазами их функции передачи сигнала. Гликозилирование экзотоксином B вызывает дезаггрегацию нитей фибрина в каркасе клеток, ускоряя апоптоз и наступление смерти клетки.

(5) *Clostridium perfringens* и другие виды клостридий выделяют множество токсинов, вызывающих газовую гангрену. Было идентифицировано всего 7 летальных факторов и 5 ферментов, но ни один из видов *Clostridium* не производит все 12. Наиболее изучен **альфа-токсин**, являющийся **лецитиназой**, которая гидролизует лецитин клеточной мембраны, что приводит к разрушению мембраны и массовой гибели клеток. Другие четыре фермента: коллагеназа, протеаза, гиалуронидаза и дезоксирибонуклеаза (ДНКаза). Семь летальных токсинов составляют гетерогенную группу с гемолитическим и некротизирующим действием. Некоторые виды *Clo. perfringes* продуци-

руют энтеротоксин, вызывающий водянистую диарею. Этот энтеротоксин действует как суперагент, подобно энтеротоксину *St. aureus* (см. ниже).

(6) *Bacillus anthracis* продуцирует три экзотоксина: отечный фактор, летальный фактор и защитный антиген. Эти три фактора связаны между собой, но их функции различны. Отечный фактор является аденилатциклазой, которая увеличивает концентрацию цАМФ внутри клетки, что приводит к потере клеткой ионов хлора и воды, с образованием отека в тканях (табл. 7–12). Летальный фактор — белок, который расщепляет фосфокиназу, необходимую для пути передачи сигнала при контроле роста клеток. Утрата фосфокиназы приводит к тому, что клетки теряют способность к росту и потом погибают. Защитный антиген связывается с поверхностными рецепторами клеток и образует в мембранах клеток человека поры, позволяющие отечному и летальному факторам проникнуть в клетку. Название защитного агента основано на том, что, как удалось установить, антитела против этого белка защищают и от этой болезни. Антитела блокируют связывание защитного антигена, таким образом препятствуя проникновению отечного и летального факторов в клетку.

(7) TSST — **суперантиген**, продуцируемый главным образом определенными видами *Str. pyogenes*. TSST прямо связывается с белками главного комплекса гистосовместимости класса II на поверхности антиген-презентирующих клеток (макрофагов) без предшествующего процессинга. Этот комплекс взаимодействует с β-цепочкой рецепторов Т-клеток многих клеток Т-хелперов (см. обсуждение суперантигенов в гл. 58). Это становится причиной выброса большого количества интерлейкинов, особенно интерлейкина-1 и интерлейкина-2. Данные цитокины вызывают многие признаки и симптомы токсического шока. TSST также является «митогеном» Т-клеток, так как индуцирует их размножение, что вносит вклад в избыточное увеличение продукции цитокинов.

(8) Стафилококковый энтеротоксин также является суперантигеном, но поскольку он проглатывается, то действует локально на лимфоидные клетки, выстилающие тонкий кишечник. *St. aureus* в контаминированной пище продуцирует энтеротоксин и вызывает пищевое отравление, обычно через 1–6 ч после употребления. Основными симптомами становятся водянистая диарея и рвота. Тяжелая рвота наблюдается при отравлении, вызванном выбросом цитокинов из лимфоидных клеток в результате стимуляции нервной системы кишечника, которая активирует рвотный центр головного мозга.

(9) Эксфолиатин является протеазой, вырабатываемой *St. aureus*, вызывающим синдром ошпаренной кожи. Эксфолиатин расщепляет десмоглеин, белок десмосом кожи, что приводит к отслаиванию поверхностных слоев кожи. Эксфолиатин также называют эпидермолитическим токсином.

(10) P-V лейкоцидин (Panton-Valentine лейкоцидин) является порообразующим экзотоксином, который вырабатывают некоторые виды МРЗС *St. aureus*. Он разрушает лейкоциты, кожу и подкожные ткани. Две субъединицы токсина собираются на мембране клетки и проделывают в ней поры, через которые содержимое клетки выходит в межклеточное пространство.

(11) Эритрогенный токсин, вырабатываемый *Str. pyogenes*, вызывает сыпь, характерную для скарлатины. Механизм его действия похож на таковой у TSST; т. е. он действует как суперантиген (см. выше). ДНК, которая кодирует токсин, находится на умеренном бактериофаге. Не лизогенные бактерии не вызывают скарлатину, хотя могут стать причиной фарингита.

Грамотрицательные бактерии

Экзотоксины грамотрицательных бактерий реализуют несколько различных механизмов и дают разные клинические проявления. Наиболее важными являются два экзотоксина: энтеротоксины *E. coli* и *V. cholerae* (холерный токсин), индуцирующие увеличение количества цАМФ в энтероцитах, что приводит к водянистой диарее (табл. 7–12). Механизмы действия и клинические проявления экзотоксинов, продуцируемых грамотрицательными бактериями, приведены ниже.

(1) **Термолабильный энтеротоксин**, продуцируемый *E. coli*, вызывает **водянистую**, **не кровавую диарею**, стимулируя активность аденилатциклазы в клетках тонкого кишечника (рис. 7–3). Повышающаяся в результате этого концентрация циклического АМФ, вызывает экскрецию ионов хлора, ингибирование абсорбции ионов натрия и значительные потери жидкости и электролитов в просвет кишечника. Термолабильный токсин, инактивирующийся при 65 °С в течение 30 мин, состоит из двух субъединиц: субъединица В, связывающаяся с ганглиозидным рецептором на клеточной мембране, и субъединица А, проникающая в клетку и опосредующая перенос АДФ-рибозы с НАД на стимулирующий связывание белок (G_s-белок). Это фиксирует белок G_s в положении «включено», что приводит к постоянной стимуляции аденилатциклазы и синтезу циклического АМФ. Этот процесс приводит к активации цАМФ-зависимой

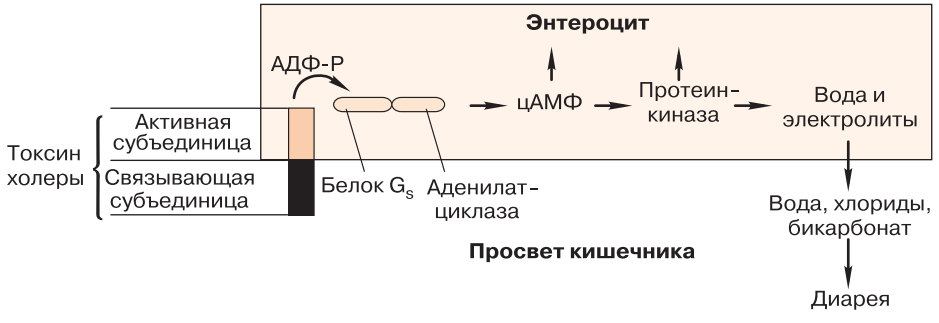


Рис. 7–3. Механизм действия энтеротоксинов *Escherichia coli* и *Vibrio cholerae*. Энтеротоксин, например холеры, связывается с поверхностью энтероцита посредством связывающей субъединицы. Активная субъединица является энзимом, который катализирует добавление АДФ-рибозы (АДФ-Р) к регулирующему G_s-белку. Это активирует аденилатциклазу на избыточную продукцию циклоаденозинмонофосфата (цАМФ). Как следствие, повышается активность цАМФ-зависимой протеинкиназы, после чего вода и электролиты покидают энтероцит, приводя к водянистой диарее.

протеинкиназы, фермента, который фосфорилирует транспортеры ионов в клеточной мембране и способствует выходу воды и ионов из клетки. Гены термолабильного и термостабильного токсинов (см. ниже) переносятся плазмидами.

Кроме лабильного существует **термостабильный токсин**, полипептид, устойчивый к кипячению в течение 30 мин. Термостабильный токсин повреждает в большей степени циклогуанозинмонофосфат (цГМФ), чем цАМФ. Это стимулирует гуанилатциклазу и, таким образом, повышает концентрацию цГМФ, который подавляет реабсорбцию ионов натрия и вызывает диарею.

(2) **Шига-токсин** (известный также как веротоксин или шига-подобный токсин) — эндотоксин, вырабатываемый главным образом *E. coli* серотипа O157:H7. Этот энтерогеморрагический вид вызывает кровавую диарею и является причиной вспышек заболеваний, связанных с употреблением непрожаренного мяса, особенно гамбургеров в ресторанах быстрого питания. Токсин назван по сходству действия с токсином, вырабатываемым *Shigella dysenteriae*. Токсин инактивирует синтез белка, удаляя аденин из специфической зоны на 28S рРНК в большой субъединице рибосом человека. Термин веротоксин отражает его цитотоксический эффект на клетки культуры vero (зеленая мартышка) .

Шига-токсин закодирован в умеренном (лизогенном) бактериофаге. Когда шига-токсин попадает в кровоток, он может вызвать **гемолитико-уремический синдром** (ГУС). Шига-токсин связывается с рецепторами на почке и эндотелии мелких сосудов. Ингибируя синтез белков он убивает эти клетки, что ведет к почечной недостаточности и микроангиопатической гемолитической анемии. Некоторые антибиотики, например ципрофлоксацин, могут увеличивать синтез шига-токсина, вырабатываемого *E. coli* O157, что повышает риск развития ГУС.

(3) Энтеротоксин, вырабатываемый *V. cholerae*, возбудителя холеры (см. гл. 18), и *Bacillus cereus*, вызывающего диарею, действуют алогично термолабильному токсину *E. coli* (рис. 7–3).

(4) Токсин коклюша, вырабатываемый *Bor. pertussis* и вызывающий коклюш, является экзотоксином, катализирующим перенос АДФ-рибозы с НАД на ингибирующий G-белок. Инактивация этого ингибирующего регулятора дает два эффекта: первый — это стимуляция активности аденилатциклазы с последующим повышением количества цАМФ в поврежденных клетках (табл. 7–12). Возникает отек и другие изменения в дыхательных путях, в том числе усиливающийся кашель. Второй эффект — подавление путей передачи сигнала, используемых хемокиновыми рецепторами. Это вызывает выраженный **лейкоцитоз**, наблюдаемый у пациентов с коклюшем. Токсин ингибирует сигнальную трансдукцию всех хемокиновых рецепторов, что приводит к неспособности лейкоцитов мигрировать к лимфоидным тканям (селезенка, лимфоузлы) и проникать в них. Поскольку они не могут проникать в ткани, увеличивается их число в крови (см. обсуждение хемокинов в гл. 58).

Эндотоксины

Эндотоксины входят в состав клеточной стенки грамотрицательных палочек и кокков в отличие от экзотоксинов, которые активно выделяются из клеток (табл. 7–9). Отличаются они и рядом других признаков. Эндотоксины являются липополисахаридами (ЛПС), тогда как экзотоксины — полипептиды; ферменты, ответственные за продукцию ЛПС, закодированы в генах бактериальной хромосомы, а не в плазмиде или ДНК бактериофага, в которых обычно закодированы экзотоксины. Токсичность эндотоксинов по сравнению с экзотоксинами не высока. Все эндотоксины вызывают одни и те же генерализованные эффекты в виде **лихорадки** и **шока**, хотя эндотоксины некоторых микроорганизмов действуют сильнее других (рис. 7–4). Эндотоксины слабо антигенны; они индуцируют защитные антитела так мало, что этот ответ не имеет значения в случае повторных инфекций. Токсоидов из эндотоксинов получено не было, и ни в одной из имеющихся вакцин в качестве антигенов они не используются.

Лихорадка и гипотензия являются характерными признаками **септического шока**. Кроме того, к признакам шока относятся тахикардия, тахипноэ и лейкоцитоз (повышение числа лейкоцитов, особенно нейтрофилов, в крови). Септический шок является одной из ведущих причин смерти в отделениях интенсивной терапии с уровнем летальности от 30 до 50%. Эндотоксин грамотрицательных бактерий относится к наиболее изученным причинам септического шока, но поверхностные молекулы грамположительных бактерий (не имеющих эндотоксинов) тоже могут вызвать септический шок (см. ниже).

Интересны две особенности септического шока.

(1) Септический шок отличается от токсического шока. При септическом шоке бактерии присутствуют в кровотоке, тогда как при шоке токсиче-

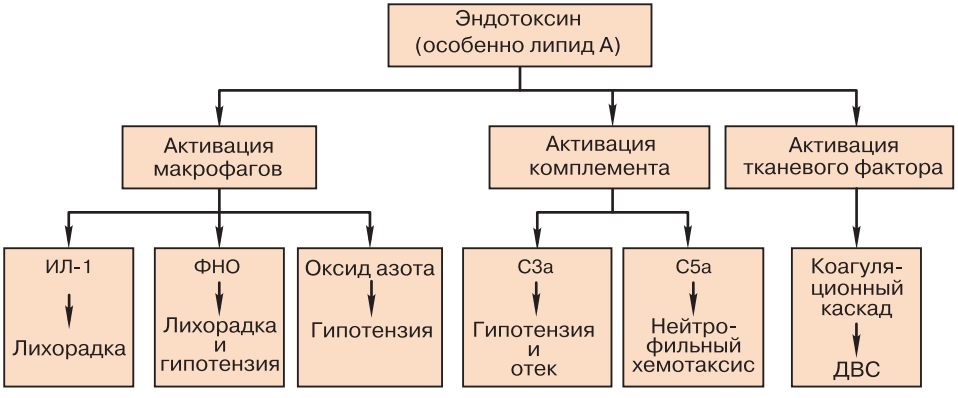


Рис. 7–4. Механизм действия эндотоксина. Эндотоксин — наиболее важная причина септического шока, для которого в первую очередь характерны лихорадка, гипотензия и диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС). Эндотоксин вызывает эти эффекты, активируя три критических процесса: (1) активация продукции интерлейкина-1 (ИЛ-1), фактора некроза опухоли (ФНО) и оксида азота макрофагами; (2) активация продукции С3а и С5а комплементом и (3) активация тканевого фактора, раннего компонента каскада коагуляции.

ском в крови циркулирует токсин. Клиническое значение этого в том, что при септическом шоке посев крови обычно положителен, тогда как при токсическом обычно отрицателен.

(2) Септический шок может вызвать смерть пациента даже если антибиотики убили бактерий в его крови, т. е. когда посев крови стал отрицателен. Это происходит потому, что медиаторами септического шока служат цитокины, такие как ФНО или ИЛ-1 (см. ниже), которые продолжают действовать и после того как произведшие их бактерии уже исчезли.

Строение ЛПС представлено на рис. 2–6. Токсической частью молекулы является **липид А**, содержащий несколько жирных кислот. Среди них всегда есть β-гидроксимиристиновая кислота, встречающаяся только в липиде А, другие жирные кислоты могут у разных видов варьировать. Полисахаридная коровая часть располагается в середине молекулы, выступает над поверхностью бактерии и у всех членов семейства имеется одинаковый химический состав. Набор повторяющихся олигосахаров на поверхности отличается у каждого вида и даже у разных штаммов одного вида. Полисахарид является важным антигеном и у некоторых грамотрицательных палочек («О», или соматический антиген) состоит из 3, 4 или 5 сахаров, повторяющихся до 25 раз. Поскольку число перестановок этих молекул довольно велико, существует очень много антигенных типов. Например, у *Salmonella* идентифицировано более 1500 антигенных типов.

Ниже перечислены биологические эффекты эндотоксина (табл. 7–14).

(1) **Лихорадка** вследствие выброса макрофагами ИЛ-1 (эндогенный пироген) и ИЛ-6, которые действуют через центр температурной регуляции в гипоталамусе.

(2) **Гипотензия**, шок и нарушения перфузии жизненно важных органов вследствие индуцируемой оксидом азота и брадикинином вазодилатации и индуцируемого ФНО повышения проницаемости капилляров.

(3) **ДВС**-вызванная активация системы коагуляции тканевым фактором приводит к тромбозам, петехиальным кровоизлияниям или красной сыпи, ишемии тканей с исходом в недостаточность жизненно важных органов.

(4) Активация альтернативных путей каскада комплемента, ведущая к воспалению и повреждению тканей.

(5) Активация макрофагов, повышение их фагоцитарной способности и активация множества клонов В-лимфоцитов, повышающих продукцию антител.

Таблица 7–14. Эффекты эндотоксина

Клинические проявления[1]	Медиатор или механизм
Лихорадка	ИЛ-1 и ИЛ-6
Гипотензия (шок)	ФНО, оксид азота и брадикинин
Воспаление	C5a, продуцированный по альтернативному пути комплемента, привлекает нейтрофилы
Коагуляция (ДВС)[2]	Активация тканевого фактора

[1] Фактор некроза опухоли регулирует многие из этих реакций.
[2] ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание.

Конечный результат пяти вышеописанных процессов называется **синдромом системного воспалительного ответа**, или ССВО.

Повреждение эндотелия сосудов играет основную роль в гипотензии и ДВС, наблюдаемых при септическом шоке. Повреждение эндотелия делает возможной утечку плазмы и эритроцитов в ткани, что ведет к снижению объема циркулирующей крови и, как следствию, гипотензии. Поврежденный эндотелий, кроме того, служит местом агрегации тромбоцитов и активации, которые ведут к формированию тысяч внутрисосудистых тромбов, манифестирующих как ДВС.

Основания полагать, что эндотоксин вызывает эти эффекты, дают следующие два наблюдения: (1) очищенный ЛПС, выделенный из микроорганизма, воспроизводит эти эффекты и (2) антиплазма против эндотоксина может смягчать или блокировать их.

Клинически, наличие у пациента ДВС можно оценить по лабораторному тесту на d-димер. Последний расщепляет продукты фибрина (продукты расщепления фибрина), которые обнаруживаются в крови пациентов с ДВС.

Эндотоксины не вызывают эти эффекты непосредственно, они скорее побуждают макрофаги к выработке цитокинов, таких как **интерлейкин-1** и **ФНО**[1]. ФНО является центральным медиатором, так как очищенный рекомбинантный ФНО воспроизводит эффекты эндотоксина, а антитела против ФНО их блокируют. Эндотоксин также индуцирует миграцию ингибирующего фактора макрофагов, который играет роль в формировании септического шока.

Следует обратить внимание на то, что в небольших количествах ФНО оказывает положительное действие, например, вызывает воспалительный ответ при появлении микроба, но в больших количествах его эффект становится разрушительным, вызывая септический шок и ДВС. Интересно, что активация тромбоцитов, которая ведет к образованию тромбов для отграничения инфекции, есть тот же самый процесс, который, будучи многократно усилен, вызывает ДВС и некроз опухолей. Именно способность ФНО активировать тромбоциты вызывает внутрисосудистое свертывание с последующим инфарктом и гибелью опухолевой ткани. ФНО также служит медиатором симптомов некоторых аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит; однако эндотоксины эти симптомы не индуцируют, они развиваются по другим механизмам, которые будут описаны в гл. 66. Некоторые важные положительные и отрицательные эффекты ФНО перечислены в табл. 7–15.

Эндотоксины могут вызывать пирогенную реакцию у пациента, если они присутствуют во внутривенно вводимой жидкости. В прошлом жидкости для внутривенного введения стерилизовали автоклавированием, которое убивало любые присутствующие в ней микроорганизмы, но в результате выделялись эндотоксины, которые нагреванием не инактивировались. В связи с этим такие жидкости теперь стерилизуют фильтрацией, которая физически удаляет микроорганизмы, без выброса ими эндотоксинов. Контаминацию жидкостей для внутривенного введения выявляют при помощи тестов, основанных на том, что

[1] Эндотоксин (ЛПС) индуцирует эти факторы, сначала связываясь с ЛПС-связывающими белками в плазме. Этот комплекс затем связывается с CD14, рецептором на поверхности макрофага. CD14 взаимодействует с трансмембранным белком, так называемым toll-подобным рецептором, который активирует внутриклеточный сигнальный каскад, что ведет к активации генов, кодирующих различные цитокины, такие как ИЛ-1, ФНО и другие факторы.

Таблица 7–15. Результаты действия ФНО

Положительные результаты действия небольшого количества ФНО
Воспаление, например вазодилатация, повышение сосудистой проницаемости
Склеивание нейтрофилов с эндотелием
Усиление антимикробной активности нейтрофилов
Активация и склеивание тромбоцитов
Повышение экспрессии MHC-белков I и II классов
Отрицательные результаты действия большого количества ФНО
Септический шок, т. е. гипотензия и высокая лихорадка
Диссеминированное внутрисосудистое свертывание
Воспалительные симптомы некоторых аутоиммунных заболеваний

ФНО — фактор некроза опухоли, MHC — большой комплекс гистосовместимости.

нанограммное количество эндотоксина может вызвать свертывание экстракта из мечехвоста *Limulus*.

Эндотоксин-подобные патофизиологические эффекты возможны и при грамположительных бактериемических инфекциях (например, *St. aureus* и *Str. pyogenes*). Так как эндотоксина у этих микроорганизмов нет, выброс ИЛ-1 и ФНО вызывает другой компонент клеточной стенки — липотейхоевая кислота.

Опосредуемый эндотоксином септический шок влечет смерть, особенно в госпиталях. Попытки лечить септический шок антителами к липиду А и ФНО успехом не увенчались, но в 2001 г. было сделано сообщение о том, что лечение пациентов с тяжелым септическим шоком активированным белком С (дротрекогин-альфа, зовант) снижало уровень летальности. Белок С представляет собой нормальный человеческий белок, функционирующий как антикоагулянт, ингибируя формирование тромбина. Он усиливает фибринолиз, который разрушает сгустки после их формирования. Считается, что белок С предупреждает ДВС, и, таким образом, полиорганную недостаточность, часто наблюдаемую при септическом шоке.

5. Иммунопатогенез

При некоторых заболеваниях, таких как ревматическая лихорадка и острый гломерулонефрит, симптоматику вызывает не сам микроорганизм, но иммунная реакция на его присутствие. При ревматической лихорадке образуются антитела против М-белка *Str. pyogenes*, которые перекрестно реагируют с тканями суставов, сердца и мозга. Развивается воспаление, в результате которого формируются артрит, кардит и хорея, характерные признаки этого заболевания.

Бактериальные инфекции, связанные с раком

Хорошо известен тот факт, что некоторые вирусы могут быть причиной рака, но наблюдения за тем, что некоторые бактериальные инфекции связаны с раком только появляются. К некоторым документированным примерам относятся (1) связь инфекции *Helicobacter pylori* с карциномой желудка и лимфомой лимфоидной ткани слизистой желудка и (2) связь *Campylobacter jejuni* с лимфомой

лимфоидной ткани слизистой тонкой кишки (так же известной как болезнь альфа-цепочки). Поддержка идеи о том, что эти раки вызывают бактерии, исходит из наблюдения за тем, что регресса рака можно добиться антибиотиками, если начать лечение на ранних стадиях.

Различные штаммы бактерий могут вызывать различные заболевания

St. aureus вызывает воспалительные, пиогенные заболевания, такие как эндокардит, остеомиелит и септический артрит, а равно и не пиогенные, опосредуемые экзотоксином, такие как синдром септического шока, синдром ошпаренной кожи и пищевые отравления. Как же бактерии, принадлежащие к одному и тому же виду и семейству, могут вызывать такие различные заболевания? Ответ в том, что бактерии индивидуально продуцируют различные факторы вирулентности, и это наделяет их способностью вызывать разные заболевания. Раз-

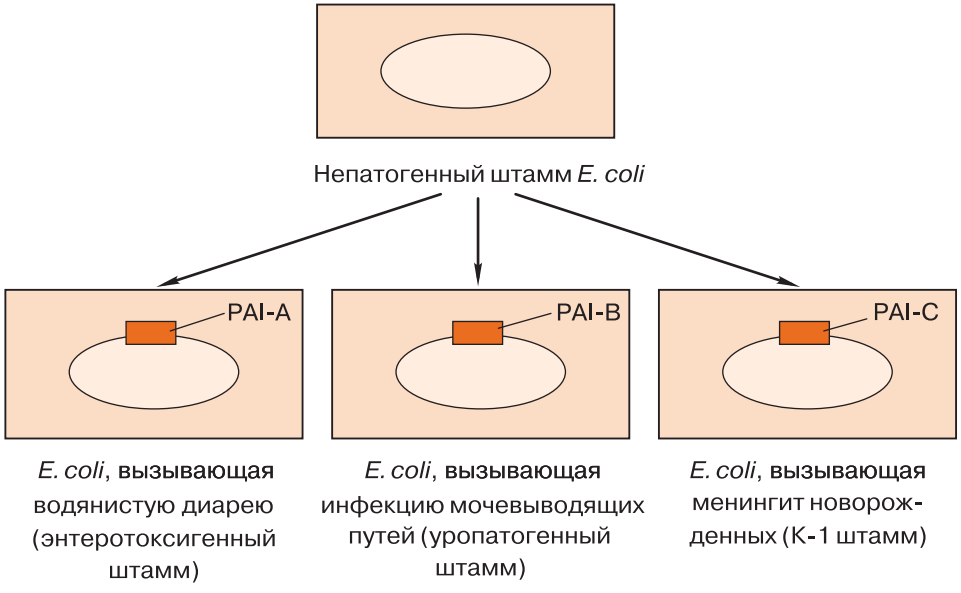


Рис. 7–5. В островках патогенности закодированы факторы вирулентности, которые определяют тип инфекции. В верхней части рисунка обозначен штамм *E. coli*, не содержащий островка патогенности (PAI) в геноме ДНК. Островки могут быть перенесены при помощи конъюгации или трансдукции, с другой энтеральной грамотрицательной палочки в непатогенный штамм *E. coli*. Приобретение островка, в котором закодированы факторы вирулентности, наделяет непатогенную *E. coli* способностью вызывать специфические заболевания. На этом рисунке в PAI-A закодирован энтеротоксин, в PAI-B закодированы пили, связывающиеся с эпителием мочевыводящих путей, и в PAI-C закодированы ферменты, синтезирующие капсулярный полисахарид K-1. Это позволяет трем разным штаммам *E. coli* вызывать три разные инфекции.

личные факторы вирулентности закодированы в плазмидах, на транспозонах, в геноме умеренных (лизогенных) фагов и в островках патогенности. Эти переносимые, экстрахромосомальные генетические элементы могут присутствовать (но могут и не присутствовать) в любой отдельно взятой бактерии, что и вносит вклад в способность вызывать разные заболевания. В табл. 7–16 представлены разные факторы вирулентности трех наиболее важных патогенных бактерий: *St. aureus*, *Str. pyogenes* и *E. coli*. На рис. 7–5 представлены островки патогенности, важные для определения типа заболеваний, вызываемых *E. coli*.

Таблица 7–16. Различные штаммы бактерий вызывают различные заболевания

Микроорганизм	Заболевание	Факторы вирулентности	Механизм действия
Staphylococcus aureus			
1. Опосредуемый экзотоксином	Синдром токсического шока	Токсин синдрома токсического шока	Суперантиген
	Пищевые отравления (гастроэнтерит)	Энтеротоксин	Суперантиген
	Синдром ошпаренной кожи	Эксфолиатин	Протеаза расщепляет десмоглеин
2. Пиогенный	Абсцессы кожи, остеомиелит и эндокардит	Ферменты, вызывающие воспаление и некрозы	Коагулаза, нуклеаза, гиалуронидаза, лейкоцидин и липаза
Streptococcus pyogenes			
1. Опосредуемый экзотоксином	Скарлатина	Эритрогенный токсин	Суперантиген
	Синдром стрептококкового токсического шока	Токсин синдрома токсического шока	Суперантиген
2. Пиогенный (гнойный)	Фарингит, целлюлит, некротизирующий фасциит	Ферменты, вызывающие воспаление и некрозы	Гиалуронидаза (распространяющий фактор)
3. Негнойный (иммунопатогенный)	Ревматоидная лихорадка	Определенные М-белками на пилях	Антитела к М-белку перекрестно реагируют с тканями сердца, суставов и мозга
	Острый гломерулонефрит	Определенные М-белками на пилях	Иммунные комплексы откладываются на гломерулах
Escherichia coli			
1. Опосредуемая экзотоксином	Водянистая, не кровавая диарея (диарея путешественника)	Лабильный токсин	Активация аденилатциклазы повышает цАМФ; клетка не погибает
2. Пиогенная	Кровавая диарея (непрожаренный гамбургер); штамм O157:H7	Шига-подобный токсин (веротоксин)	Цитотоксин ингибирует синтез белка; клетка погибает
	Инфекции мочевыводящих путей	Уропатические пили	Пили прикрепляются к рецепторам Гал-Гал на эпителии мочевого пузыря
	Менингит новорожденных	Капсула K-1	Антифагоцитарный

Типичные стадии инфекционных заболеваний

Обычно острые инфекционные заболевания проходят четыре стадии:

(1) **Инкубационный период** — время между заражением микроорганизмом (или токсином) и появлением симптоматики (это время варьирует от часов до дней и недель в зависимости от вида микроорганизма).
(2) **Продромальный период**, в течение которого появляются неспецифические симптомы, такие как лихорадка, недомогание отсутствие аппетита.
(3) **Период собственно болезни**, во время которого разворачиваются характерные признаки и симптомы данного заболевания.
(4) **Период восстановления**, также известный как **период реконвалесценции**, во время которого признаки болезни проходят и пациент выздоравливает.

После периода восстановления некоторые люди становятся **хроническими носителями** микроорганизмов и могут распространять их, оставаясь клинически здоровыми. У других развивается **латентная инфекция**, которая может рецидивировать либо в той же форме, что и первичная инфекция, либо манифестировать другими симптомами. Хотя многие инфекции имеют симптоматику, другая часть протекают **субклинически**, т. е. симптомов нет, несмотря на то, что инфицирование произошло. При субклинических инфекциях и после завершения периода восстановления для определения причинной инфекции часто используют наличие антител.

Действительно ли обнаруженный у пациента микроорганизм вызвал данное заболевание?

В организме человека всегда присутствуют микроорганизмы — как представители перманентной нормальной флоры так и временные. Ответ на вопрос, действительно ли высеянный у пациента микроорганизм вызвал данное заболевание, зависит от ситуации. В первом случае развитие ситуации связано с проблемами заболевания, возбудитель которого идентифицирован не был и высеян микроорганизм — кандидат на эту роль. С проблемой такого рода столкнулся Роберт Кох в 1877 г., когда в числе первых попытался определить причину инфекционных заболеваний, а именно сибирской язвы, у крупного рогатого скота и туберкулеза у людей. Его подход позволил сформулировать постулат Коха, содержащий критерии, которым обязательно должно удовлетворять подтверждение причинной роли микроорганизма.

(1) Микроорганизм обязательно должен высеваться у каждого пациента с этим заболеванием.
(2) Микроорганизм обязательно должен быть высеян отдельно от всех других микроорганизмов и расти на чистой культуре *in vitro*.
(3) Чистый микроорганизм обязательно должен вызывать заболевание у здоровых, восприимчивых животных.
(4) Микроорганизм обязательно должен быть получен обратно от зараженного животного.

Во втором случае ситуация связана с практической, ежедневной проблемой специфической диагностики заболевания человека. Признаки и симптомы заболевания обычно дают повод заподозрить несколько возможных причин. Выделение возбудителя в *достаточном количестве* из *правильно отобранной пробы* обычно достаточно для этиологического диагноза. Такой подход можно проиллюстрировать двумя примерами: (1) у пациента с больным горлом наличие нескольких β-гемолитических стрептококков недостаточно для микробиологического диагноза, тогда как наличие большого количества было бы достаточно, и (2) у пациента с лихорадкой, α-гемолитические стрептококки в глотке рассматриваются как часть нормальной флоры, в то же время эти же самые микроорганизмы в крови вероятно являются причиной бактериального эндокардита.

При некоторых инфекциях никаких микроорганизмов высеять у пациента не удается и диагноз выставляется на основании роста антител к какому-либо микроорганизму. Для этой цели титр (количество) антител во второй или более поздней пробе плазмы был, по крайней мере, в четыре раза выше, чем титр антител в первой или более ранней пробе.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Термин **патоген** обозначает микроорганизм, способный вызвать заболевания, особенно если он вызывает заболевание у людей с нормальным иммунитетом. Термин **оппортунистический патоген** обозначает микроорганизм, способный вызвать заболевание только у людей с нарушениями иммунитета.
- **Вирулентность** — это мера способности микроорганизма вызывать заболевания; высоковирулентному патогену микробных клеток нужно меньше для начала заболевания, чем менее вирулентному. ID_{50} — число микроорганизмов, необходимых, чтобы вызвать заболевание у 50% популяции. Низкое ID_{50} указывает на высокую вирулентность микроорганизма.
- Вирулентность определяется **факторами вирулентности**, такими как капсулы, экзотоксины и эндотоксины.
- Заболеет человек инфекционным заболеванием или нет, определяется балансом между количеством и вирулентностью микроорганизмов и состоянием защитных сил организма.
- Многие инфекции протекают **бессимптомно** или **стерто**, поскольку наши защитные силы выводят микроорганизмы еще до того, как они успеют размножиться до численности, достаточной для начала заболевания.
- Термин **инфекция** имеет два значения: (1) **присутствие микроба** в организме и (2) **симптомы заболевания**. Присутствие микроба в организме не всегда приводит к развитию симптомов заболевания (см. предыдущий абзац).
- Бактерии вызывают развитие симптомов заболевания по двум механизмам: **выработкой токсинов** (эндотоксинов и экзотоксинов) и **индукцией воспаления**.
- Большинство бактериальных инфекций **коммуникабельны**, т. е. могут передаваться от одного человека другому, примерами исключений служат ботулизм и легионеллез.

- Для описания инфекций часто используют три эпидемиологических термина: к **эндемическим** инфекциям относят те, которые персистируют, обычно на низком уровне, в определенной географической зоне, **эпидемии** вызывают инфекции, возникающие значительно чаще, чем обычно, и **пандемии** — инфекции быстро распространяющиеся в обширных зонах земного шара.

Определяющие факторы бактериального патогенеза

Передача

- Микробы могут передаваться **от человека к человеку** и **не от человека к человеку**. К источникам вне человека относятся животные, почва, вода и пища.
- Передача от человека к человеку возможна либо при **прямом контакте**, либо косвенно через **вектор**, например насекомых, особенно клещей и москитов. Передача от животного к человеку также возможна при прямом контакте с животным или косвенно, через вектор.
- Основными «входными воротами» в организм служит **респираторный** и **желудочно-кишечный тракт**, **кожа** и **половые пути**.
- Болезни человека, для которых резервуаром оказываются животные, называются **зоонозами**.

Прикрепление к поверхности клетки

- Основным механизмом прикрепления бактерии к клеткам человека служат **пили**. Это волокна, отходящие от поверхности бактерии, **выполняющие прикрепление** к специфическим рецепторам на клетках.
- **Гликокаликс** — полисахаридный «слизистый слой», секретируемый некоторыми штаммами бактерий и **выполняющий прочное прикрепление** к определенным структурам, таким как клапаны сердца, искусственные имплантаты и катетеры.

Проникновение, воспаление и выживание внутри клетки

- Проникновению в ткани способствуют ферменты, секретируемые бактериями. Например, **гиалуронидаза**, синтезируемая *Streptococcus pyogenes*, разрушает гиалуроновую кислоту в подкожной клетчатке, что способствует быстрому распространению этого микроорганизма.
- **IgA-протеаза** разрушает секретируемый IgA, что дает возможность бактериям прикрепляться к слизистым оболочкам.
- **Капсула**, окружающая бактерию, выполняет функцию антифагоцитарной защиты, замедляя поглощение микроорганизма фагоцитом. Мутировавшие штаммы многих патогенов, не образующие капсулу, не патогенны.
- **Воспаление** — важный защитный процесс, индуцируемый присутствием бактерий в организме. Есть два типа воспаления, **пиогенное** и **гранулематозное**, бактерии обычно индуцируют один тип или другой. **Пиогенное воспаление** — защитная система организма от пиогенных (гноеродных) бактерий, таких как *Str. pyogenes*, состоящая из нейтрофилов, антител и комплемента. **Гранулематозное воспаление** — защитная система организма от внутриклеточных, грану-

лемообразующих бактерий (таких как *Mycobacterium tuberculosis*), состоящая из макрофагов и CD4+ Т-клеток. Тип воспалительного поражения является важным диагностическим критерием.

- Бактерии могут преодолевать наши защитные системы при помощи процесса так называемого **внутриклеточного выживания**, т. е. бактерии могут жить внутри клеток, оставаясь, таким образом, защищенными от атак нейтрофилов и макрофагов. Следует обратить внимание, что многие из этих бактерий, например, *M. tuberculosis*, не являются облигатными внутриклеточными паразитами (которые могут расти только внутри клеток), но обладают способностью проникать внутрь клеток и выживать там.

Экзотоксины

- **Экзотоксины** — **полипептиды, секретируемые** определенными бактериями, которые изменяют специфику функционирования клеток, что ведет к развитию признаков и симптомов заболевания. Их вырабатывают как грамотрицательные, так и грамположительные бактерии, в то время как эндотоксины есть только у грамотрицательных бактерий.
- Экзотоксины являются **антигенами** и индуцируют образование антител, так называемых **антитоксинов**. Экзотоксины могут быть преобразованы в форму **токсоидов**, представляющих собой антигены, но не токсичные. Токсоиды, такие как токсоид ботулизма, используются для иммунизации от соответствующего заболевания.
- Для многих экзотоксинов характерна **А-**, **В-субъединичная** структура, в которой субъединица А — **активная** (токсическая), и субъединица В — **связывающая**. Последняя связывается с клеточной мембраной и обеспечивает проникновение субъединицы А внутрь клетки.
- Механизм действия экзотоксинов и их цели в клетке различны, в связи с чем различны заболевания, которые они вызывают, и их симптомы (см. табл. 7–9 и 7–10). Несколько экзотоксинов являются ферментами, прикрепляющими АДФ-рибозу к клеточному компоненту (**АДФ-рибозилирование**). Некоторые экзотоксины действую при помощи **протеолитического расщепления** клеточного компонента, другие действуют как **суперантиген**, провоцируя избыточную продукцию цитокинов.

Эндотоксины

- **Эндотоксины** — **липополисахариды** (ЛПС), расположенные только на наружной мембране грамотрицательных бактерий. Бактерии их не секретируют.
- Токсическим компонентом ЛПС является **липид А**. Он провоцирует избыточную продукцию цитокинов (таких как фактор некроза опухоли, ИЛ-1 и оксид азота) из макрофагов, что вызывает симптомы септического шока, например лихорадку и гипотензию. Кроме того, LPS активирует **каскад комплемента** (альтернативный путь), что приводит к повышению проницаемости сосудов и коагуляционного каскада и **диссеминированному внутрисосудистому свертыванию**.

- Эндотоксины обладают слабой антигенностью, не индуцируют выработку антитоксинов и не образуют токсоидов.

Типичные стадии инфекционного заболевания

- Различают четыре отдельные стадии. **Инкубационный период** — это время от момента попадания микроорганизмов (или токсина) к человеку и до появлением симптомов. **Продромальный период** — это время, в течение которого симптомы носят неспецифический характер. Периодом **собственно болезни** называют время, в течение которого проявляются характерные особенности заболевания. **Период восстановления** — это время, в течение которого симптомы исчезают и пациент выздоравливает.
- По окончанию периода восстановления некоторые люди становятся **хроническими носителями** микроорганизмов, у других развивается **латентная** инфекция.
- У некоторых людей возможно **субклиническое** течение инфекции, во время которой симптоматика отсутствует. Выявить перенесенную инфекцию можно по наличию соответствующих антител.

Практические вопросы:

USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Основы бактериологии», с. 1039) и Части XIII (с. 1141).

8

Иммунная защита

Иммунная защита состоит из двух взаимодополняющих, часто взаимодействующих систем: (1) **врожденный** (неспецифический) иммунитет, защищающий от микроорганизмов в целом и (2) **приобретенный** (специфический) иммунитет, защищающий от конкретных микроорганизмов. Врожденный иммунитет можно классифицировать на три основные категории: (1) физические барьеры, такие как интактная кожа и слизистые оболочки; (2) клетки-фагоциты, такие как нейтрофилы, макрофаги и естественные клетки-киллеры; и (3) белки, такие как белки комплемента, лизоцим и интерферон. На рис. 8–1 представлена роль нескольких компонентов неспецифического иммунитета в ранней реакции на бактериальную инфекцию. Приобретенный иммунитет

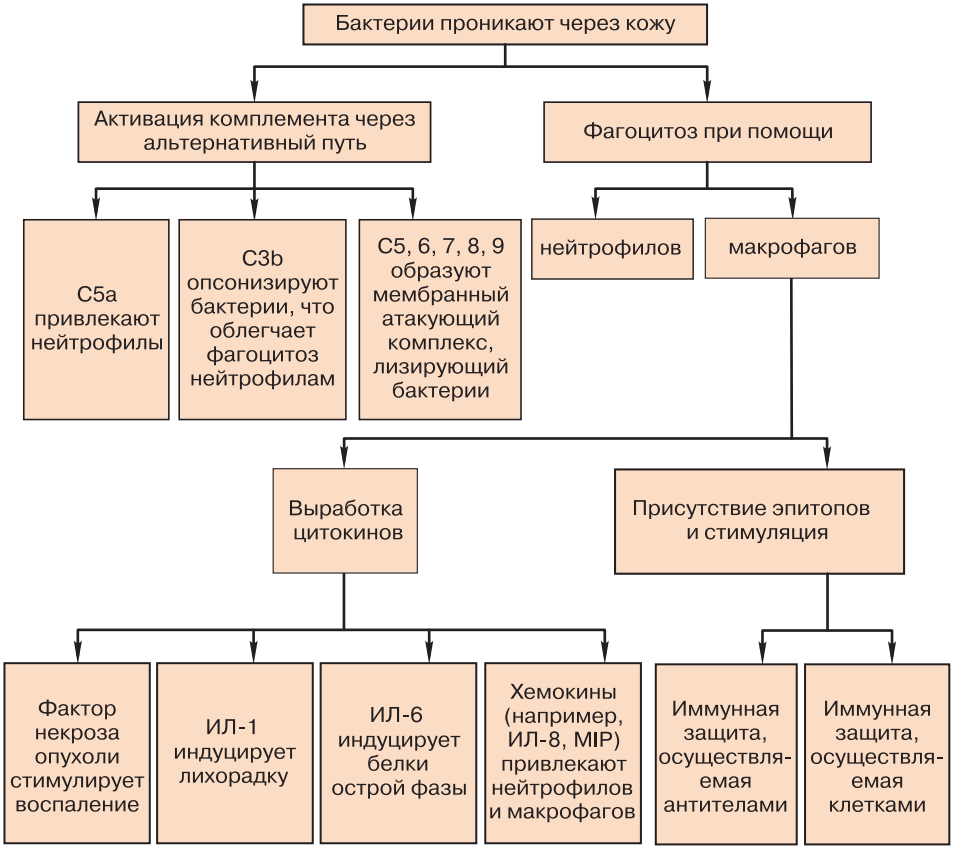


Рис. 8–1. Первичный ответ на бактериальную инфекцию.

осуществляется антителами и Т-лимфоцитами. В гл. 57 эти компоненты описаны более подробно.

Существуют два основных типа иммунитета против бактерий: **пиогенная** реакция и **гранулематозная** реакция. Определенные бактерии, такие как *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, защищены от пиогенной (гноеобразующей) реакции, которая осуществляется антителами, комплементом и нейтрофилами. Эти пиогенные бактерии часто называют внеклеточными патогенами, поскольку они не проникают в клетку. Другие бактерии, такие как *Mycobacterium tuberculosis* и *Listeria monocytogenes*, защищены против гранулематозной реакции, которая осуществляется макрофагами и CD4+ Т-клетками (хелперами). Эти бактерии часто называют внутриклеточными патогенами, поскольку они могут проникать в клетку и выживать в ней.

Врожденный (неспецифический) иммунитет

Кожа и слизистые оболочки

Интактная кожа — первая линия обороны против многих микроорганизмов. В дополнение к физическому барьеру, образуемому кожей, жирные кислоты, секретируемые сальными железами кожи, обладают антибактериальной и противогрибковой активностью. Усиление продукции жирных кислот, начинающееся при половом созревании, объясняет повышение резистентности к дерматофитии (стригущему лишаю) — грибковой инфекции, вызванной красным трихофитоном. Низкое значение pH кожи (от 3 до 5), причина которого заключается в продукции жирных кислот, также обладает антимикробным эффектом. Хотя многие микробы живут на коже или в ней в составе нормальной флоры, они безвредны до тех пор, пока не проникнут в организм.

Вторая область защиты — слизистые оболочки дыхательных путей, которые выстланы реснитчатым эпителием и покрыты слизью. Координированные колебания ресничек направляют слизь вверх, к носу и рту, где приклеившиеся к слизи бактерии могут быть эвакуированы из организма. Этот мукоцилиарный аппарат, **реснитчатый лифт**, может быть поврежден алкоголем, табачным дымом и вирусами; повреждения предрасполагают к бактериальным инфекциям. Другие защитные механизмы дыхательных путей включают альвеолярные макрофаги, лизоцим в слезной жидкости и слизи, волосы в носу, кашлевой рефлекс предупреждающий аспирацию в легкие.

Утрата физического барьера, образуемого кожей и слизистыми оболочками, предрасполагает к инфекции. В табл. 8–1 представлены микроорганизмы, вызывающие типичные инфекции, связанные с утратой этих защитных барьеров.

Неспецифическая защита в желудочно-кишечном тракте включает гидролитические ферменты слюны, кислую реакцию в желудке и различные разрушающие ферменты, макрофаги в тонком кишечнике. Влагалище взрослой женщины защищено низким значением pH, поддерживаемым лактобактериями, входящими в состав нормальной микрофлоры.

Дополнительную защиту желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей обеспечивают **дефензины**. Эти пептиды (катионные) с высоким положительным

Таблица 8–1. Повреждение кожи и слизистых оболочек предрасполагает к инфицированию определенными бактериями

Предрасполагающий фактор	Зона инфекции	Бактерии, вызывающие инфекции, связанные с предрасполагающим фактором
Внутривенные катетеры	Кожа	*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*
Диабет	Кожа	*S. aureus*
Ожоги	Кожа	*Pseudomonas aeruginosa*
Муковисцидоз	Дыхательные пути	*P. aeruginosa*[1]
Травма нижней челюсти	Десневая бороздка	*Actinomyces israelii*
Экстракция зубов	Ротоглотка	Зеленящие стрептококки[2]
Воспаление слизистой рта, возникшее после химиотерапии рака	Полость рта, а также весь ЖКТ	Зеленящие стрептококки, *Capnocytophaga gingivalis*

[1] К бактериям, участие которых менее характерно, относятся *Burkholderia cepacia* и *Stenotrophomonas maltophilia*.
[2] Зеленящие стрептококки не вызывают локальной инфекции после экстракции зуба, но могут попадать в кровоток и вызывать эндокардит.

зарядом создают поры в оболочке бактерий, что приводит к их гибели. Нейтрофилы и клетки Панета в криптах кишечника содержат один тип дефензина (α-дефензин), тогда как дыхательные пути продуцируют другие дефензины, которые называются β-дефензинами. Механизм, при помощи которого дефензины отличают мембрану бактериальных клеток от мембраны клеток человека, неизвестен.

Бактерии нормальной флоры кожи, носоглотки, толстого кишечника и влагалища занимают свои экологические ниши, предупреждая размножение патогенов. Важность нормальной флоры можно по достоинству оценить в случаях, когда антимикробная терапия подавляет эти полезные микроорганизмы, что позволяет таким видам, как *Clostridium difficile* и *Candida albicans*, вызывать заболевания подобные псевдомембранозному колиту и вагиниту соответственно.

Воспалительная реакция и фагоцитоз

Присутствие инородных тел, таких как бактерии, в организме провоцирует воспалительную реакцию (рис. 8–2). Характерные для этой реакции клинические признаки включают покраснение, отечность, боль и повышение температуры в зоне инфекции. Эти симптомы обусловлены ускорением кровотока и повышением проницаемости капилляров, а также выходом жидкости и клеток в тканевые пространства. Повышение проницаемости обусловлено несколькими химическими медиаторами, среди которых наиболее важными являются **гистамин**, **простагландины** и **лейкотриены**. Компоненты комплемента C3a и C5a тоже вносят вклад в повышение сосудистой проницаемости. **Брадикинин** является важным медиатором боли.

Нейтрофилы и **макрофаги**, и те и другие — фагоциты, играют важную роль в воспалительной реакции. Нейтрофилы доминируют при острой пиогенной инфекции, в то время как макрофаги — при хронических и гранулематозных

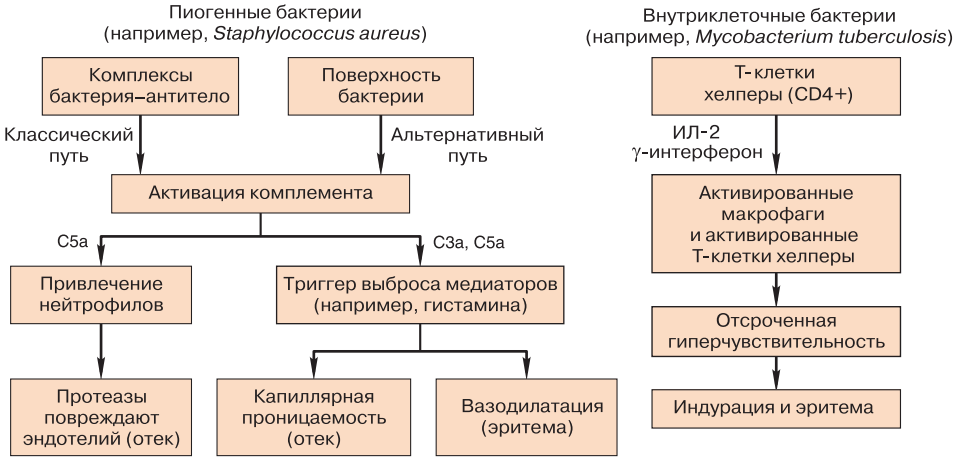


Рис. 8–2. Воспаление. Воспалительная реакция может быть вызвана двумя различными механизмами. **Слева**: пиогенная бактерия, например *Staphylococcus aureus*, вызывает воспаление по механизму, осуществляемому антителом и комплементом. **Справа**: внутриклеточная бактерия, например *Mycobacterium tuberculosis*, вызывает воспаление по механизму, осуществляемому клетками.

инфекциях. Макрофаги выполняют две функции: являются фагоцитами и продуцируют два важных **провоспалительных цитокина**, **фактор некроза опухоли** (ФНО) и **интерлейкин-1** (ИЛ-1). Важность воспалительного ответа в ограничении инфекции подчеркивается способностью противовоспалительных препаратов, таких как кортикостероиды, снижать устойчивость к инфекциям.

Кроме того, на ранней стадии воспаления продуцируются определенные белки, в основном печенью, известные под общим названием **белки острой фазы**. Среди них наиболее известны **С-реактивный белок** и **маннозо-связывающий белок**, который соединяется с поверхностью бактерии и усиливает активацию альтернативного пути комплемента (см. гл. 58). Свое название С-реактивный белок получил благодаря способности прикрепляться к углеводам стенки *Streptococcus pneumoniae* (см. с. 217). **Липополисахарид (эндотоксин)-связывающий белок** — еще один важный белок острой фазы, продукция которого усиливается в ответ на действие грамотрицательных бактерий. **Интерлейкин-6** (ИЛ-6) — основной индуктор реакции острой фазы и также является провоспалительным цитокином. Макрофаги служат основным источником ИЛ-6, но его продуцируют и многие другие клетки. **Гамма-интерферон**, активирующий макрофаги и усиливающий их бактерицидное действие, продуцируется активированными Т-клетками хелперами.

Нейтрофилы и макрофаги привлекаются к месту инфекции небольшими полипептидами, которые называются **хемокины** (*хемо*тактические цито*кины*). Хемокины продуцируются тканевыми клетками в зоне инфекции, локальными эндотелиальными клетками и резидентными нейтрофилами и макрофагами. Интерлейкин-8 является хемокином, привлекающим в первую очередь нейтрофилы, тогда как MCP-1, MIT и RANTES являются аттрактантами макрофагов и моноцитов (см. гл. 58).

Компонентом воспалительного ответа служит поглощение (фагоцитоз) бактерий полиморфноядерными нейтрофилами (ПМН). ПМН составляют приблизительно 60% лейкоцитов крови, и их число во время инфекции значительно возрастает (лейкоцитоз). Важно заметить, однако, что при определенных бактериальных инфекциях, таких как брюшной тиф, может быть снижение числа лейкоцитов (лейкопения). Повышение числа ПМН — следствие продукции гранулоцит-стимулирующих факторов (G-CSF и GM-CSF [см. гл. 58]) макрофагами на начальном этапе развития инфекции.

Следует обратить внимание, ПМН и макрофаги фагоцитируют бактерии, однако ПМН не презентируют антиген Т-лимфоцитам хелперам, в то время как макрофаги (и дендритные клетки) — презентируют (см. гл. 58). Дендритные клетки являются наиболее важными антигенпрезентирующими клетками. Фагоцитарная способность дендритных клеток усиливается в присутствии рецепторов для маннозо-связывающего белка.

Процесс фагоцитоза можно разделить на три стадии: миграция, поглощение и уничтожение. **Миграция ПМН** к месту нахождения микроорганизма происходит благодаря хемокинам, таким как интерлейкин-8, компонент C5a комплемента и калликреин, который в дополнение к тому, что он обладает хемотаксическими свойствам, является ферментом, катализирующим формирование брадикинина. Прикрепление ПНМ к эндотелию в зоне инфекции осуществляется сначала взаимодействием ПМН с белками **селектинами** на поверхности эндотелия, а затем взаимодействием беков **интегринов**, которые еще называются LFA-белки (функционально ассоциированный антиген лимфоцитов) и расположены на поверхности ПМН с белками ICAM (молекулы межклеточной адгезии) на поверхности эндотелиальных клеток[1].

Количество белков ICAM на эндотелии увеличивается под действием медиаторов воспаления, таких как ИЛ-1 и ФНО (см. гл. 58), которые продуцируются макрофагами в ответ на присутствие бактерий. Увеличение количества белков ICAM усиливает селективное прикрепление ПМН в области инфекции. Повышенная под действием гистамина, кининов и простагландинов[2] проницаемость капилляров позволяет ПМН мигрировать через капиллярную стенку и достигать бактерий. Эта миграция называется **диапедез** и происходит в течение нескольких минут.

Бактерии поглощаются путем инвагинации клеточной мембраны ПМН вокруг бактерии с формированием вакуоли (**фагосомы**). Такое поглощение усиливается связыванием антител IgG (**опсонины**) с поверхностью бактерии, этот процесс называется **опсонизацией** (рис. 8–3). Компонент C5a комплемента усиливает опсонизацию. (На наружной поверхности как макрофагов, так и ПМН, имеются рецепторы для Fc части IgG, и для C3b.) Даже в отсутствие антител опсонизация может происходить с помощью компонента C5a комплемента, который образуется в результате активации комплемента по альтернативному пути. Это особенно важно для грибковых и бактериальных микроорганизмов, полисахариды которых активируют альтернативный путь.

[1] LFA-белки и ICAM-белки осуществляют адгезию между многими типами клеток. Более детально они описаны в гл. 58.

[2] Противовоспалительное действие аспирина — результат его способности подавлять циклооксигеназу и таким образом снижать синтез простагландинов.

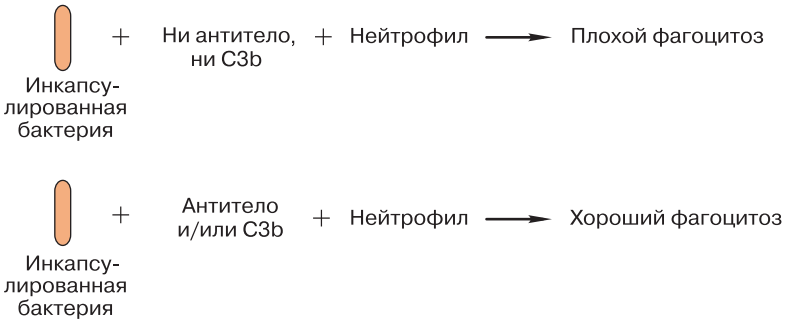


Рис. 8–3. Опсонизация. **Вверху**: инкапсулированная бактерия плохо фагоцитируется нейтрофилом в отсутствие либо антител IgG, либо C3b. **Внизу**: в присутствии либо антител IgG, либо C3b, либо обоих, бактерия опсонизируется, т. е. фагоцитоз нейтрофилами активируется.

Во время поглощения происходит активация нового метаболического пути, известного как **окислительный взрыв**; в результате образуются два новых бактерицидных вещества: супероксидный радикал и перекись водорода. Эти высокоактивные соединения (которые часто называют «активные формы кислорода») синтезируются в результате следующих реакций:

$$O_2 + e^- \rightarrow O_2^{\bullet -}$$
$$2O_2^{\bullet -} + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2.$$

В первой реакции молекулярный кислород теряет электрон и образует супероксидный радикал, обладающий слабым бактерицидным действием. На следующем этапе фермент супероксиддисмутаза катализирует формирование перекиси водорода из двух супероксидных радикалов. Перекись водорода более токсична, чем супероксид, но не эффективна против микроорганизмов, продуцирующих каталазу, таких как стафилококки.

Оксид азота (NO) — еще один важный бактерицидный агент. Это «активная форма азота», которая синтезируется синтазой оксида азота в ответ на стимуляцию, например эндотоксином. Избыточная продукция NO — одна из причин гипотензии, наблюдаемой при септическом шоке, поскольку он вызывает вазодилатацию периферических кровеносных сосудов.

Окислительный взрыв также приводит к выработке бактерицидного вещества NO. Оксид азота содержит свободный радикал, который принимает участие в уничтожении микробов, поглощенных при фагоцитозе нейтрофилами или макрофагами, с помощью окисления. После фагоцитоза в этих клетках индуцируется фермент NO-синтаза, который активирует продукцию NO.

Уничтожение микроорганизмов в фагосоме происходит в два этапа и состоит из дегрануляции с последующей продукцией **гипохлоритных** ионов (см. ниже) — по-видимому, наиболее важных бактерицидных агентов. При дегрануляции два типа гранул в цитоплазме нейтрофилов сливаются с фагосомой, изливая в это время туда свое содержимое. Такие гранулы, или лизосомы, содержат различные ферменты, критически важные для уничтожения и разрушения.

(1) Большие лизосомальные гранулы составляют около 15% общего количества, содержат важный фермент миелопероксидазу, а также лизоцим и несколько других разрушающих ферментов. (Миелопероксидаза, имеющая зеленый цвет, обусловливает цвет гноя.)
(2) Малые лизосомальные гранулы составляют 85% оставшихся, содержат лактоферрин и дополнительные разрушающие ферменты, такие как протеазы, нуклеазы и липазы. Лизосомальные гранулы точно так же, как в фагосомы, могут изливаться в межклеточное пространство. За пределами клетки разрушающие ферменты способны атаковать структуры слишком крупные для фагоцитоза, такие как мицелий грибов или бактерии, находящиеся вне клетки.

В действительности механизмы уничтожения микроорганизмов весьма различны и делятся на две категории: кислород-зависимые и кислород-независимые. Наиболее важный кислород-зависимый механизм представляет собой образование бактерицидной молекулы, **гипохлоритного иона**, в результате следующей реакции:

$$Cl^- + H_2O_2 \rightarrow ClO^- + H_2O.$$

Миелопероксидаза катализирует реакцию между ионом хлора и молекулой перекиси водорода, которая образовалась при окислительном взрыве, в результате получается ион гипохлорита. Ион гипохлорита повреждает клеточную стенку, но также может реагировать с перекисью водорода для выработки синглетного кислорода, который повреждает клетки путем разрушения двойных связей жирных кислот липидов мембраны.

Изредка встречаются люди с генетически обусловленным дефицитом миелопероксидазы, защитные системы которых все-таки могут убивать бактерии, но медленнее. Предполагается, что у этих лиц окислительный взрыв, сопровождающийся продукцией перекиси водорода и супероксидного иона, достаточен, но при двух условиях: если микроорганизм продуцирует каталазу, перекись водорода не будет эффективна, а если микроорганизм продуцирует супероксиддисмутазу, неэффективен будет супероксидный радикал.

В анаэробных условиях важны механизмы киллинга, не связанные с кислородом. Для этих механизмов характерно наличие лактоферрина, который образует хелаты с железом из бактерий; лизоцима, который разрушает пептидогликан в стенке бактериальной клетки, катионных белков, которые повреждают бактериальные мембраны, и низкой pH.

Макрофаги также мигрируют, поглощают и убивают бактерии, используя те же процессы, что и ПМН, но имеются некоторые отличия.

(1) У макрофагов нет миелопероксидазы, в связи с чем они не способны синтезировать ион гипохлорита; однако они продуцируют перекись водорода и супероксид в процессе окислительного взрыва.
(2) Некоторые микроорганизмы, такие как возбудители туберкулеза, бруцеллеза и токсоплазмоза, в большей степени фагоцитируются макрофагами, а не ПМН и могут сохранять жизнеспособность и размножаться внутри этих клеток; во время таких инфекций формируются гранулемы, содержащие множество данных макрофагов.

(3) Макрофаги секретируют активатор плазминогена, фермента, конвертирующего плазминоген в активный плазмин, который растворяет сгусток фибрина.

Важность фагоцитоза в качестве механизма иммунной защиты подчеркивают следующие наблюдения (табл. 8–2).

(1) Повторные инфекции возникают у детей, имеющих генетические дефекты фагоцитоза. Примерами таких дефектов могут служить хронические гранулематозные заболевания, при которых фагоциты не способны убивать поглощенные бактерии из-за дефекта НАДФ-оксидазы, в результате чего образуется недостаточное количество H_2O_2 и формируется синдром Чедиака–Хигаши. Для этого синдрома характерно формирование аномальных лизосомальных гранул, не способных к слиянию с фагосомами, в связи с чем выживают даже фагоцитированные бактерии.
(2) Часто инфекции возникают у пациентов с нейтропенией, особенно когда количество ПМН падает ниже 500/мкл в результате применения иммуносупрессоров или радиации. Возбудителями таких инфекций часто оказываются оппортунистические микроорганизмы, т. е. такие, которые редко вызывают заболевания у людей с нормальной иммунной системой.
(3) Спленэктомия приводит к снижению фагоцитов и иммуноглобулинов, что повышает чувствительность к развитию сепсиса, вызванного тремя определенными инкапсулированными бактериями: *Str. pneumoniae*, *Neisseria meningitis* и *Haemophilus influenzae*. *Str. pneumoniae* является причиной приблизительно 50% случаев сепсиса у пациентов после удаления селезенки. При серповидноклеточной анемии и других наследственных анемиях могут возникать инфаркты селезенки, что приводит к утрате ее функциональных возможностей и предрасполагает к сепсису, вызываемому этими бактериями.
(4) Лица с сахарным диабетом, особенно с плохо контролируемым уровнем глюкозы или эпизодами кетоацидоза, страдают от инфекций чаще и тяжелее, чем люди без диабета. Основной иммунный дефект у таких пациентов заключается в ослаблении функции нейтрофилов, особенно при ацидозе.

С диабетом тесно связаны два специфических заболевания: злокачественный наружный отит, вызываемый *Pseudomonas aeruginosa*, и мукормикоз, вызываемый плесневыми грибами, принадлежащими к семействам *Mucor* и *Rhuzopus*.

Таблица 8–2. Снижение активности фагоцитоза предрасполагает к инфекциям, вызываемым определенными бактериями

Тип ослабления	Причина ослабления	Бактерии, обычно вызывающие инфекции, связанные с типом ослабления
Снижение числа нейтрофилов	Химиотерапия опухолей, общее облучение организма	*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*
Ослабление функции нейтрофилов	Хронические гранулематозные заболевания	*St. aureus*
Ослабление функции селезенки	Спленэктомия, серповидноклеточная анемия	*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitis*, *Haemophilus influenzae*

Кроме того, чаще возникают и тяжелее протекают внегоспитальная пневмония, вызванная такими бактериями, как *Str. pneumoniae* и *St. aureus*, и инфекции мочевыводящих путей, вызванные такими микроорганизмами, как *Escherichia coli* и *Can. albicans*. Кандидозный вульвовагинит также типичен для пациентов с диабетом. У пациентов с диабетом часто возникает диабетическая стопа — результат атеросклеротической ангиопатии, при которой возникает некроз тканей. Инфекции кожи, такие как язвы и целлюлит, типичны и могут распространяться на подлежащие кости, вызывая остеомиелит. Наиболее распространенными причинами становятся *St. aureus* и смешанные факультативные анаэробные бактерии.

Лихорадка

Инфекция вызывает повышение температуры тела, причина которого — выброс из макрофагов **эндогенного пирогена** (ИЛ-1). Лихорадка может быть защитной реакцией, поскольку ряд бактерий и вирусов хуже растут при повышенной окружающей температуре.

Приобретенный (специфический) иммунитет

Приобретенный иммунитет формируется либо в результате воздействия микроорганизмов (активный иммунитет), либо при введении готовых антител, взятых у донора (пассивный иммунитет).

Пассивный приобретенный иммунитет — это временная защита против микроорганизма, которая достигается введением сыворотки, содержащей готовые антитела от донора или животного. Пассивная иммунизация приобретается в норме при появлении иммуноглобулинов, проходящих через плаценту (IgG), и при грудном вскармливании (IgA) от матери к ребенку. Эта защита очень важна в первые дни жизни, когда возможности ребенка формировать активный ответ еще недостаточны.

Пассивный иммунитет имеет важное преимущество — его защитные возможности появляются немедленно, тогда как для появления активного иммунитета необходимо от нескольких дней до нескольких недель, в зависимости от того, является эта реакция первичной или вторичной. Однако серьезный недостаток пассивного иммунитета в том, что концентрация антител быстро снижается по мере того, как разрушаются белки и, таким образом, защита продолжается всего месяц или два. Введение препаратов антител при определенных заболеваниях может спасти жизнь, особенно при нейтрализации мощных экзотоксинов, таких как ботулизма и столбняка. С целью профилактики применяется внутривенное введение глобулинов у пациентов с гипогаммаглобулинемией или после пересадки костного мозга. Кроме того, они могут снижать интенсивность клинических симптомов определенных заболеваний, таких как гепатит, вызванный вирусом гепатита А, но, по-видимому, они оказывают более слабый эффект на бактериальные заболевания с инвазивной формой патогенеза.

Активный приобретенный иммунитет — это защита от микробов при возникновении острой, субклинической или бессимптомной формы инфекционного

заболевания или после вакцинации. Эта защита развивается медленнее, но действует продолжительнее, чем пассивный иммунитет. При **первичном иммунном ответе** антитела обычно появляются на 7–10-е сутки. Важное преимущество активной иммунизации состоит в том, что **анамнестическая** (**вторичный иммунный ответ**) реакция возникает быстрее (приблизительно через 3 дня), сопровождается выработкой большего количества антител на антиген, с которым иммунная система сталкивалась ранее. Активный иммунитет может быть гуморальным (иммуноглобулины) и клеточным (Т-клетки).

(1) Антитела защищают от микроорганизмов с помощью различных механизмов: нейтрализацией токсинов, комплементарным лизисом бактерий, опсонизацией бактерий для облегчения фагоцитоза и снижением вероятности прикрепления бактерий и вирусов к поверхности клетки. Если уровень IgG падает ниже 400 мг/дл (норма от 1000 до 1500), повышается риск пиогенной инфекции, вызываемой такими бактериями, как стафилококки.

Поскольку уровень антител, особенно IgG, возрастает через дни или недели после инфекции, считается, что антитела *не* играют большого значения в борьбе с первичной инфекцией в локусе ее внедрения (обычно кожа или слизистые мембраны), но защищают от гематогенной диссеминации микроорганизмов в отдаленные участки тела и от вторичной инфекции этим же микробом в будущем.

(2) Т-клетки осуществляют несколько различных реакций, включающих цитотоксическую деструкцию инфицированных вирусами клеток и бактерий, активацию макрофагов и реакцию гиперчувствительности второго типа. Т-клетки, кроме того, помогают В-клеткам вырабатывать антитела против многих, но не всех, антигенов.

В табл. 8–3 описаны особенно важные механизмы иммунной защиты от бактерий. Эти механизмы включают как гуморальный иммунитет против пиогенных бактерий и экзотоксинов, так и клеточный иммунитет против некоторых внутриклеточных бактерий.

Таблица 8–3. Важные механизмы иммунной защиты от бактерий

Важные механизмы защиты	Тип бактерии или токсина	Примеры
Осуществляемый антителами (гуморальный иммунитет)	Инкапсулированные пиогенные бактерии	*Streptococcus pneumoniae* *Streptococcus pyogenes* *Staphylococcus aureus* *Neisseria meningitis* *Haemophilus influenzae* *Pseudomonas aeruginosa*
Осуществляемый антителами	Экзотоксины	*Corynebacterium diphtheriae* *Clostridium tetani* *Clostridium botulinum*
Осуществляемый клетками	Внутриклеточные бактерии	*Mycobacterium tuberculosis* *Legionella pneumophilia* *Listeria monocytogenes* Атипичные микобактерии

Недостаточность иммунной системы предрасполагает к инфекциям

Частота и тяжесть инфекций повышается при наличии определенных предрасполагающих факторов. Их можно разделить на две основные категории: иммунокомпрометированные пациенты и пациенты с наличием инородных тел в виде имплантированных катетеров или искусственных протезов. В присутствии инородных тел иммунная защита работает не столь эффективно. В табл. 8–4 описаны предрасполагающие условия и наиболее типичные микроорганизмы, вызывающие инфекции при наличии этих условий.

К инфекциям могут также предрасполагать определенные заболевания и анатомические аномалии. Например, пациенты с диабетом часто страдают от инфекций, вызванных *St. aureus*, вероятно, по двум причинам: у них имеется распространенный атеросклероз, вызывающий относительную аноксию тканей, и возможен дефект функции нейтрофилов. Пациенты с серповидноклеточной анемией часто страдают от остеомиелита, вызванного *Salmonella*, возможно, потому, что эритроциты аномальной формы закупоривают мелкие капилляры кости. Точно также *Salmonella* могут застревать в капиллярах костей, повышая риск развития остеомиелита.

Пациенты с определенными врожденными пороками сердца или ревматическим поражением клапанов предрасположены к эндокардиту, вызываемому зеленящими стрептококками. Нейтрофилы не могут проникать в вегетации, ко-

Таблица 8–4. Условия, предрасполагающие к возникновению инфекций, и микроорганизмы обычно эти инфекции вызывающие

Предрасполагающее условие	Микроорганизм, типично вызывающий инфекцию
Подавленный иммунитет	
Низкий уровень антител	Пиогенные бактерии, т. е. *St. aureus*, *Str. pneumoniae*
Низкая активность комплемента (C3b)	Пиогенные бактерии, т. е. *St. aureus*, *Str. pneumoniae*
Низкая активность комплемента (C6,7,8,9)	*Neisseria meningitis*
Нейтропения	Пиогенные бактерии, т. е. *St. aureus*, *Str. pneumoniae*
Снижение активности нейтрофилов, как при ХГБ	*St. aureus* и *Aspergillus fumigatus*
Низкое число CD4 клеток, как при СПИДе	Различные бактерии, такие как микобактерии, различные вирусы, такие как ЦМВ; и различные грибы, такие как *Candida*
Присутствие инородных тел	
Мочевой катетер	*Escherichia coli*
Внутривенный катетер	*St. epidermidis*, *Candida albicans*
Искусственный клапан сердца	*St. epidermidis*, *Can. albicans*
Искусственный сустав	*St. epidermidis*
Сосудистый протез	*St. epidermidis*, *St. aureus*, *Salmonella enterica*

ХГБ — хроническая гломерулярная болезнь; ЦМВ — цитомегаловирус.

торые образуются на клапанах сердца при эндокардите. Пациенты с аневризмой аорты склонны к сосудистым инфекциям, вызываемым видами *Salmonella*.

У пациентов с иммунными нарушениями часто ослаблена реакция на инфекцию, т. е. температура тела повышается незначительно (или не повышается вообще), а воспалительный ответ снижен (или отсутствует). В связи с этим необходима высокая настороженность относительно наличия инфекции при обследовании пациентов с нарушениями иммунитета, особенно при применении иммуносупрессоров, например, после трансплантации органа.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Иммунная защита против бактериальной инфекции возникает благодаря **врожденному** и **адаптивному** (приобретенному) иммунитету. Врожденный иммунитет неспецифичен, т. е. он эффективен против многих различных микроорганизмов. В него входят **физические барьеры**, такие как интактная кожа и слизистые оболочки; **клетки**, такие как нейтрофилы и макрофаги, и **белки**, такие как белки комплемента и лизоцим. Адаптивный (приобретенный) иммунитет высокоспецифичен к микроорганизмам и включает **антитела** и **клетки**, такие как CD4+ Т-лимфоциты хелперы и CD8+ цитотоксические Т-лимфоциты.

Врожденный иммунитет

- Интактная кожа и слизистые оболочки обеспечивают **физический барьер** для инфекции. Нарушение целостности кожи, например при ожоге, предрасполагает к инфекции. Низкое значение pH кожи, желудка и влагалища также защищает от инфекции.
- Дыхательные пути, очень важные ворота для проникновения микробов, защищены мукоцилиарным клиренсом, **альвеолярными макрофагами**, лизоцимом, наличием волос в носу и кашлевым рефлексом.
- Представители нормальной микрофлоры кожи и слизистых оболочек занимают места прикрепления, что снижает вероятность прикрепления патогенов — этот процесс называется **колонизационной резистентностью**. **Подавление нормальной микрофлоры антибиотиками предрасполагает к инфицированию** определенными микроорганизмами. Важными примерами служат подавление микрофлоры толстого кишечника, предрасполагающее к псевдомембранозному колиту, вызываемому *Clostridium difficile*, и подавление влагалищной микрофлоры, предрасполагающее к вагинозу, вызываемому *Candida albicans*.
- **Воспаление**, т. е. покраснение, отечность, местное повышение температуры и боль, является важным компонентом иммунитета. Покраснение, отечность и местное повышение температуры — следствие **усиления кровотока** и **повышения сосудистой проницаемости**, что способствует доставке клеток иммунной защиты к месту инфекции. Усиление кровотока и повышение сосудистой проницаемости обусловлены **медиаторами**, такими как **гистамин**, **простагландины** и **лейкотриены**.

- Основными фагоцитирующими клетками при воспалении являются **нейтрофилы** и **макрофаги**. Нейтрофилы активируются в большей степени при пиогенной воспалительной реакции на такие бактерии, как *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus pyogenes*, тогда как макрофаги — при гранулематозной воспалительной реакции на такие бактерии, как *Mycobacterium tuberculosis*.
- **Реакция острой фазы** реализуется белками, такими как С-реактивный белок, маннозо-связывающий белок и ЛПС-связывающий белок, которые усиливают реакцию организма на бактерии. Основной индуктор этой реакции — интерлейкин-6.
- Нейтрофилы и макрофаги привлекаются к месту инфекции **хемокинами**, небольшими полипептидами, вырабатываемыми клетками в зоне инфекции. Наиболее важные для нейтрофилов хемокины — **интерлейкин-8** и **C5a**.
- В ответ на большинство бактериальных инфекций происходит **повышение количества нейтрофилов** в крови. Это повышение вызвано выработкой макрофагами **гранулоцитарных колониестимулирующих факторов**.
- Как нейтрофилы, так и макрофаги **фагоцитируют** бактерии, но макрофаги (и подобные клетки, которые называются дендритными) являются антигенпрезентирующими клетками, которые **презентируют антиген** CD4+ (хелперным) Т-клеткам, тогда как нейтрофилы — нет. **Дендритные клетки, по-видимому, являются наиболее важными антигенпрезентирующими клетками** в организме.
- После того как нейтрофилы привлечены к месту инфекции хемокинами, они прикрепляются к эндотелию с помощью экспрессированных на эндотелии **селектинов и молекулами** ICAM и **интегринами** (LFA-белки) нейтрофилов. Повышению концентрации ICAM способствуют цитокины, выделяемыми активированными макрофагами, в результате чего нейтрофилы привлекаются в область инфекции.
- Затем нейтрофилы мигрируют через эндотелий (**диапедез**) и поглощают бактерии. **Опсонины IgG и C3b** облегчают фагоцитоз бактерий. На поверхности нейтрофилов есть рецепторы для тяжелой цепочки IgG и C3b.
- Уничтожение бактерий внутри нейтрофилов происходит под действием **гипохлорита**, **перекиси водорода** и **супероксида**. **Лизосомы** содержат различные лизирующие ферменты, сливаются с фагосомами, образуя **фаголизосомы**, внутри которых и происходит уничтожение.
- Люди с неадекватной функцией нейтрофилов страдают от тяжелых, рецидивирующих пиогенных инфекций. Например, лица с дефектами нейтрофилов, с количеством нейтрофилов менее 500/мкл, после спленэктомии или больные сахарным диабетом имеют повышенный риск пиогенных инфекций.

Приобретенный иммунитет

- **Пассивный иммунитет** — это защита, основанная на передаче готовых антител от одного человека (или животного) к другому. Пассивный иммунитет **обеспечивает защиту немедленно, но не долго**

(несколько месяцев). Примерами пассивной иммунизации может служить назначение антитоксина, передача IgG от матери к плоду через плаценту, и грудное вскармливание с передачей IgA от матери к новорожденному.

- **Активный иммунитет** основан на формировании антител и клеточного иммунитета под действием либо самого микроба (с развитием заболевания или без), либо антигена микроба в вакцине. Активный иммунитет **обеспечивает длительную защиту, но не эффективен** в первые несколько дней после воздействия микроба. При первичной реакции антитела появляются на 7–10-й день, тогда как при вторичной реакции антитела появляются приблизительно на 3-й день.
- Основная **функция антител** заключается в **нейтрализации бактериальных токсинов и вирусов**, **опсонизации бактерий**, **активации комплемента** с формированием мембран-атакующего комплекса, способного убивать бактерий, и **препятствии прикреплению патогенных бактерий и вирусов к поверхности слизистых**. IgG является основным опсонизирующим антителом, IgG и IgM активируют комплемент, а IgA препятствует прикреплению к слизистым.
- Основная функция **клеточного иммунитета — защита от внутриклеточных бактерий и уничтожение клеток, инфицированных вирусами**. Т-клетки хелперы (и макрофаги) защищают от внутриклеточных бактерий, в то время как цитотоксические Т-клетки убивают клетки, инфицированные вирусами.

Ослабление иммунитета

- Ослабление иммунитета приводит к повышению частоты возникновения и тяжести протекания инфекций. К основным причинам относятся иммунодефицит различного происхождения, присутствие в организме инородных тел и определенные хронические заболевания, такие как сахарный диабет и почечная недостаточность.

Практические вопросы:
USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Основы бактериологии», с. 1039) и Части XIII (с. 1141).

9

Лабораторная диагностика

Лабораторная диагностика инфекционных заболеваний включает два основных подхода: один из них — **бактериологический**, при котором идентификация микроорганизма происходит при его окрашивании или культивировании (выращивании), другой — **иммунологический** (серологический), при котором идентификация микроорганизма происходит по определению антител к микроорганизму в плазме пациента.

При бактериологическом подходе к диагностике инфекционного заболевания несколько важных шагов предшествуют собственно лабораторной работе: (1) выбор подходящего образца для исследования, для чего необходимо понимание патогенеза инфекции, (2) адекватный забор образца с предохранением его от контаминации нормальной флорой, (3) быстрая доставка образца в лабораторию или правильное его хранение и (4) предоставление основной информации, необходимой персоналу лаборатории.

В целом в бактериологическом лабораторном исследовании существует три основных подхода.

(1) *Микроскопирование* микроорганизма после окрашивания.
(2) *Выделение* чистой культуры микроорганизма в результате высева на бактериологическую среду.
(3) *Идентификация* микроорганизма при помощи биохимических реакций, выращивания на селективной среде, проб ДНК или специфических реакций антител. После выделения микроорганизма в чистой культуре его чувствительность к различным антибиотикам определяется по методикам, описанным в гл. 11.

Общий подход к диагностике бактериальных инфекций описан в табл. 9–1. Подчеркнута важность выполнения окраски по Граму и выделения чистой культуры микроорганизма. Однако иногда микроорганизм выделить в чистой культуре невозможно и приходится применять другие методы. В табл. 9–2 описаны некоторые подходы к диагностике в случае, когда культура оказалась негативной. Один часто используемый подход заключается в применении серологического тестирования, которое определяет присутствие антител, специфичных для микроорганизма. В большинстве случаев четырехкратный рост титра антител между пробами плазмы, взятыми в острой фазе и фазе выздоровления, рассматривается как значительный.

Выделение чистой культуры включает культурирование микроорганизма на бактериологическом агаре. Сначала используется кровяной агар, поскольку он поддерживает рост многих бактерий и дает возможность определить тип гемолиза.

Кровяной агар содержит эритроциты, но следовало бы заметить, что вирусы и облигатные внутриклеточные бактерии, такие как *Chlamydia* и *Rickettsia*, на кровяном агаре расти не будут. Эритроциты не имеют ядер и, таким образом, неспособны обеспечивать размножение ни вирусов, ни облигатных внутриклеточных бактерий.

Кровяной агар содержит ингибиторы некоторых бактерий, таких как *Neisseria* и *Haemophilus*, и для инактивации этих ингибиторов кровь необходимо нагреть. Эти бактерии, таким образом, растут на подготовленном кровяном агаре, или шоколадном агаре (название связано с тем, что нагретая кровь приобретает шоколадный цвет). Другая среда содержит либо факторы роста, необходимые для роста бактерий, либо антибиотики, ингибирующие рост нормальной флоры, позволяет патогенным бактериям получить достаточное питание.

Часто используются некоторые другие среды, так называемые селективные, дифференциальные. Они содержат соединения, позволяющие дифференцировать тип бактерий на основании некоторых биохимических реакций. В табл. 9–3 перечислены различные бактериологические агары, обычно применяемые при лабораторной диагностике, и их значение.

Таблица 9–1. Общий подход к диагностике бактериальных инфекций

1. Получение образца из зоны инфекции.
2. Окраска образца с использованием соответствующей методики, например, окраска по Граму или на кислотоустойчивые бактерии. Если бактерии видны в образце после окраски по Граму, следует оценить их форму (кокки или палочки), размер, организацию (цепочки или кластеры) и выяснить, являются они грамположительными или грамотрицательными. Важно определить, присутствует один тип бактерий или несколько. Микроскопии *недостаточно* для определения микроорганизма, но она часто позволяет сделать обоснованное предположение о его принадлежности к определенному роду, что дает ориентир при эмпирической антимикробной терапии.
3. Культивирование образца на соответствующей среде, например, чашках с кровяным агаром. В большинстве случаев посев на чашки делается так, чтобы получить изолированные колонии, т. е. «чистую культуру». Чашки следует инкубировать в зависимости от ситуации в присутствии кислорода или без него.
4. Идентификация микроорганизма при помощи соответствующих методов, например, выявление способности к ферментации сахаров, проб ДНК, методов выявления антител, таких как агглютинация или иммунофлуоресценция. Следует обратить внимание на особенности роста, такие как гемолиз или образование пигмента.
5. Выполнение тестов на чувствительность к антибиотикам.

Таблица 9–2. Диагностика бактериальных инфекций при отрицательном результате посева

1. Определение антител в плазме пациента. Определение IgM указывает на наличие инфекции. Четырехкратный и более рост титра антител в пробах, взятых в острой фазе и фазе выздоровления тоже указывает на наличие инфекции. (Основная сложность использования этой методики в том, что пробу в периоде выздоровления обычно берут через 10–14 дней после пробы в острой фазе. За это время пациент чаще всего выздоравливает, и диагноз устанавливается ретроспективно.) Однократный титр антител IgG трудно интерпретировать, поскольку неясно, отражает он текущую инфекцию или перенесенную в прошлом. При некоторых заболеваниях существенно увеличенный однократный титр может быть использован как предположительный признак текущей инфекции.
2. Выявление антигена в пробе пациента. Наличие антигенов микроорганизма устанавливают с помощью известных антител в реакциях флуоресценции для выявления антигенов в тканях, латекс-агглютинации для выявления капсулярных полисахаридных антигенов в цереброспинальной жидкости.
3. Выявление нуклеиновых кислот в пробе пациента. Используют полимеразную цепную реакцию (ПЦР) и образцов ДНК для выявления ДНК или РНК микроорганизма.

Таблица 9–3. Обычно применяемые среды для выделения бактерий и их функции

Название среды[1]	Бактерии, растущие на этой среде	Функция или свойство среды
Борде–Жангу	*Bordetella pertussis*	Требуется повышенная концентрация крови для обеспечения роста
Кровяной агар	Разные бактерии	Выявление гемолиза
Левенштейна–Йенссена	*Mycobacterium tuberculosis*	Подавляет рост грамположительной флоры дыхательных путей и содержит липиды, необходимые для роста
Макконки	Различные кишечные грамотрицательные палочки	Подавляет рост грамположительных бактерий и для дифференцировки ферментирующих и не ферментирующих лактозу
Тайера–Мартина	*N. gonorrhoeae* из не стерильных зон	Шоколадный агар с антибиотиками для подавления роста нормальной флоры
Теллуритовый	*Corynebacterium diphtheriae*	Теллурит восстанавливается до теллура, имеющего черный цвет
Тройная сахарно-железистая (TSI)	Различные кишечные грамотрицательные палочки	Для дифференцировки ферментирующих и не ферментирующих лактозу и продуцирующих от не продуцирующих H_2S
Угольно-дрожжевой экстракт	*Legionella pneumophila*	Требуется повышенная концентрация железа и цистеина для обеспечения роста
Шоколадный агар	*Neisseria meningitidis* и *Neisseria gonorrhoeae* из стерильных зон	Нагревание крови инактивирует ингибиторы роста
Шоколадный агар плюс X- и V-факторы	*Haemophilus influenzae*	X- и V-факторы необходимы для роста
Эозин-метиленовый синий	Различные кишечные грамотрицательные палочки	Подавляет рост грамположительных бактерий и для дифференцировки ферментирующих и не ферментирующих лактозу
Яичный желток	*Clostridium perfringes*	Лецитиназа, продуцируемая микроорганизмом разрушает яичный желток, образуя нерастворимый преципитат

[1] Названия перечислены в алфавитном порядке.

Бактериологические методы

Посев крови

Посев крови выполняют чаще всего при подозрении на сепсис, эндокардит, остеомиелит, менингит или пневмонию. Среди микроорганизмов нередко при посевах крови выделяются два грамположительных кокка, *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae*, и три грамотрицательные палочки, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*.

Важно получить по крайней мере три пробы крови по 10 мл в течение 24 ч, поскольку микроорганизмов может быть мало, а их присутствие кратковременно. Место венепункции необходимо обработать 2%-м раствором йода для предупреждения контаминации компонентами нормальной флоры кожи, обычно

Staphylococcus epidermidis. Полученную кровь добавляют к 100 мл обогащенной среды для роста, такой как сердечно-мозговой бульон. Количество флаконов для посева (1, 2, 4) в разных медицинских учреждениях определяется по разному. Если используется два флакона, один — для посева в аэробных, другой — в анаэробных условиях. При использовании одного флакона его можно инкубировать в среде низким содержанием кислорода, что позволяет выращивать и анаэробы.

Посевы крови проверяют на мутность или продукцию CO_2 ежедневно в течение 7 дней или более продолжительный период. При появлении роста производят окраску по Граму, пересев и тесты на чувствительность к антибиотикам. Если в течение 1–2 дней роста нет, производят пересев на другие среды, что может помочь в выделении микроорганизма. При подозрении на инфекционный эндокардит, фунгемию или инфекцию, вызванную медленно растущими бактериями, например *Brucella*, посевы следует выдерживать 14 дней.

Посевы проб из глотки

Посевы из глотки применяют в первую очередь для выявления β-гемолитических стрептококков группы А (*Streptococcus pyogenes*), важной и требующей лечения причины фарингита. Данный метод также применяется при подозрении на дифтерию, гонококковый фарингит или кандидоз.

При заборе пробы тампон должен прикоснуться не только к задней стенке глотки, но и к поверхности обеих миндалин или тонзиллярной ямки. Материал с тампона высевают на чашку с кровяным агаром таким образом, чтобы получить единичные колонии. Если через 24 ч инкубации при 35 °С появляются колонии β-гемолитических стрептококков, используют диск с бацитрацином для определения, относится ли микроорганизм к стрептококкам группы А. Если рост вокруг диска подавляется, это стрептококк группы А; если нет, это β-гемолитический стрептококк, не относящийся к группе А.

Следует обратить внимание, что окраска по Граму проб, взятых из глотки, *не* проводится, поскольку невозможно отличить по внешнему виду стрептококков нормальной флоры от *Str. pyogenes*.

Посевы мокроты

Посевы мокроты выполняются в первую очередь при подозрении на пневмонию или туберкулез. Наиболее частой причиной внегоспитальной пневмонии является *Str. pneumoniae*, тогда как *St. aureus* и грамотрицательные палочки, такие как *K. pneumoniae* и *Pse. aeruginosa* — типичные возбудители нозокомиальной пневмонии.

Важно, чтобы образец для посева на самом деле был мокротой, а не слюной. Исследование окрашенного по Граму образца позволяет оценить его адекватность. В правильно забранном образце имеется более 25 лейкоцитов и менее 10 эпителиальных клеток на 100 полей зрения. Неправильно взятый образец может ввести в заблуждение и не подлежит лабораторному исследованию. Если пациент не может кашлять, а необходимость в микробиологическом диагнозе настоятельна, может потребоваться индукция мокроты, транстрахеальная

аспирация, бронхиальный лаваж или биопсия легких. Поскольку эти методики исключают контаминацию компонентами нормальной флоры верхних дыхательных путей, они с большей вероятностью обеспечат точный микробиологический диагноз. Предварительная оценка причин пневмонии может быть основана на исследовании мазка, окрашенного по Граму, если в нем обнаруживается большое количество типичных микроорганизмов.

При посеве мокроты на кровяной агар нередко выявляются типичные колонии, идентификация которых выполняется при помощи различных серологических или биохимических тестов. Посевы *Mycoplasma* выполняются не часто; диагноз обычно подтверждают ростом титра антител. При подозрении на *Legionella* микроорганизм можно посеять на угольно-дрожжевой среде, которая содержит высокую концентрацию железа и серы, необходимых для роста.

При подозрении на туберкулез следует немедленно выполнить окраску на кислотоустойчивые бактерии и посеять мокроту на специальную среду, которую инкубируют в течение не менее 6 недель. При диагностике аспирационной пневмонии и абсцессов легких важно применять условия для выявления анаэробов.

Посевы цереброспинальной жидкости

Посевы цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) производят в первую очередь при подозрении на менингит. Образцы ЦСЖ в случае энцефалита, абсцесса мозга и субдуральной эмпиемы обычно дают отрицательный результат. Наиболее важными причинами острого бактериального менингита бывают три инкапсулированных микроорганизма: *Neisseria meningitides*, *Str. pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*.

Поскольку острый менингит относится к неотложным состояниям, пробу необходимо доставить в лабораторию немедленно. Окрашенный по Граму мазок из центрифугированного осадка пробы позволяет сразу сделать правильный выбор антибиотика. Если микроорганизмы похожи на *N. meningitides*, *Str. pneumoniae* или *H. influenzae*, реакция набухания капсулы или реакция иммунофлуоресценции с антисывороткой позволяют быстро определить вид микроорганизма. Посев выполняется на кровяной и на шоколадный агар и инкубируется при 35 °C в атмосфере 5%-го CO_2. Для усиления роста *H. influenzae* добавляют гематин и никотинамидадениндинуклеотид (НАД) (факторы X и V соответственно).

В случае подострого менингита наиболее типичными микроорганизмами являются *Mycobacterium tuberculosis* и гриб *Cryptococcus neoformans*. Следует выполнить окраску образца ЦСЖ на кислотоустойчивые бактерии, хотя *M. tuberculosis* не всегда видна, поскольку присутствует в небольшом количестве. Производят посев ЦСЖ и инкубируют не менее 6 недель. *Cry. neoformans*, почкующийся дрожжевой гриб с выраженной капсулой, при окраске индийскими чернилами можно выявить при микроскопии ЦСЖ.

Для идентификации *N. meningitides*, *Str. pneumoniae* или *H. influenzae*, стрептококков группы B, *E. coli* и *Cry. neoformans* можно использовать иммунологические тесты на выявление капсульных антигенов в спинномозговой жидкости. Чаще всего используются два теста: латекс-агглютинация и встречный иммуноэлектрофорез.

Посев кала

Посев кала выполняют главным образом в случае энтероколита. К наиболее типичным бактериальным патогенам, вызывающим диарею в США, относятся *Shigella*, *Salmonella* и *Campylobacter*. К важным причинам диареи относится также *E. coli* штамм O157.

Прямая микроскопия кала информативна с двух точек зрения: (1) окраска метиленовым синим, выявляющая большое количество лейкоцитов, указывает на наличие инвазивного микроорганизма в большей степени, чем токсигенного, и (2) окраска по Граму может выявить большое количество определенных микроорганизмов, таких как стафилококки, клостридии или кампилобактерии. Окраска кала по Граму обычно не делается, поскольку интерпретацию может затруднить большое количество бактерий из состава нормальной флоры.

Для посева на *Shigella* и *Salmonella* применяются селективные, дифференциальные среды, такие как Макконки или эозиновый метиленовый синий агар. Эти среды потому и называют селективными, что с их помощью стимулируется рост грамотрицательных палочек и подавляется рост многих грамположительные микроорганизмов. Дифференциальная диагностика основана на неспособности *Shigella* и *Salmonella* ферментировать лактозу, в то время как другие кишечные грамотрицательные палочки ферментируют. Если образуются колонии, не ферментирующие лактозу, для дифференциации *Shigella* от *Salmonella* используется скошенная тройная сахаро-железистая (TSI) среда. Некоторые виды *Proteus* похожи на *Salmonella* на среде TSI, но их можно отличить, поскольку они продуцируют уреазу, а *Salmonella* — нет. Далее микроорганизм идентифицируется как *Shigella* или *Salmonella* при помощи специфической антисыворотки к О-антигену клеточной стенки микроорганизма в агглютинационном тесте. Обычно это делается в больничных лабораториях, но точная идентификация вида выполняется в эпидемиологических лабораториях.

Campylobacter jejuni высевают на среду, содержащую антибиотики, например на среду Скиррова при 42 °C в атмосфере, содержащей 5% O_2 и 10% CO_2. Рост в этих условиях отличает его от многих других кишечных патогенов. Хотя имеется методика посева образцов стула для выделения таких микробов, как *Yersinia enterocolitica*, *Vibrio parahaemoliticus*, энтеропатогенная или токсигенная *E. coli*, они выполняются не часто. Несмотря на наличие в кале большого количества анаэробов, они редко бывают возбудителями инфекций ЖКТ, поэтому посев для проведения исследования не обоснован.

Пробы кала со значительной примесью крови обычно высевают на Макконки-сорбитольную среду. Штаммы *E. coli* O157 не ферментируют сорбитол и образуют бесцветные на вид колонии, тогда как типичные штаммы *E. coli* ферментируют сорбитол и имеют красный цвет.

Посевы мочи

Посевы мочи выполняют главным образом при подозрении на пиелонефрит или цистит. До сих пор наиболее частой причиной инфекций мочевыводящих путей оказывается *E. coli*. Другие типичные возбудители этого заболевания — *Enterobacter*, *Proteus* и *Enterococcus faecalis*.

В мочевом пузыре здорового человека моча стерильна, но она все больше контаминируется нормальной флорой при прохождении через дистальной участок уретры. Чтобы исключить эти микроорганизмы, для посева мочи берут среднюю порцию, после того как первая смоет слизь вместе с бактериями из устья уретры. В определенных условиях для забора пробы может потребоваться надлобковая аспирация или катетеризация мочевого пузыря. Поскольку моча сама является хорошей средой, очень важно сделать посев пробы не позднее 1 ч после забора или хранить ее в холодильнике при 4 °С не более 18 ч.

Считается, что в пробе должно быть обнаружено бактерий не менее 100 000/мл, для того, чтобы диагностировать бессимптомную бактериурию (у пациента без клинической симптоматики). Есть данные о том, что всего 100/мл можно считать значительным у пациента с наличием клинических симптомов. Для подтверждения этого необходимо выполнить количественный и полуколичественный посевы. Применяется несколько методик: (1) для нанесения посева на агар можно использовать калиброванную петлю, объемом 0,001 мл; (2) проводится десятикратное разведение пробы с последующим ее посевом; (3) для первичной амбулаторной оценки подходит скрининговая методика, при которой покрытый средой шпатель опускают в мочу. После инкубации шпателя плотность колоний сравнивают со стандартной таблицей и по этому сравнению рассчитывают концентрацию бактерий.

Посевы проб из половых путей

Посевы проб из половых путей выполняют главным образом у лиц с патологическим отделяемым или лиц без симптомов, но после контакта с человеком, страдающим заболеванием, передаваемым половым путем. Одним из наиболее типичных патогенов, инфицирующих половые пути, является *Neisseria gonorrhoeae*. Лабораторный диагноз гонореи устанавливается на основании микроскопического исследования окрашенного по Граму мазка и результатам посева.

Образцы отбирают тампоном из мочеиспускательного канала (у мужчин) и шейки матки (у женщин) или анального канала (у мужчин и женщин). У мужчин часто делают посев отделяемого из уретры. Поскольку *N. gonorrhoeae* очень требовательна к условиям культивирования, образец должен быть высеян прямо на чашку с шоколадным агаром Тайера–Мартина или на специальную транспортную среду (например, Транс-гроу).

Выявление грамотрицательных диплококков *внутриклеточно* в нейтрофилах в мазке, отделяемого из уретры мужчины, имеет примерно 90%-ю вероятность обнаружения *N. gonorrhoeae*. Поскольку образец, полученный тампоном с шейки матки и из анального канала, менее специфичен, необходимо выполнять посев. Выявление только внеклеточных диплококков указывает на высокую вероятность того, что эти нейссерии являются представителями нормальной флоры и наличия негонококкового уретрита.

Негонококковый уретрит и цервицит являются типичными инфекциями. Наиболее частая их причина — *Chlamydia trachomatis*, которая не растет на искусственных средах, поэтому их необходимо выращивать на культуре клеток. Для этой цели используются культуры человеческих клеток или желточного

мешка куриного эмбриона. Выявления типичных включений внутри цитоплазмы при окраске по Гимзе или с помощью реакции флуоресценции антител для диагноза достаточно. В связи с трудностью культивирования *Chl. trachomatis* в настоящее время для диагностики заболеваний, передаваемых половым путем, часто используются небактериологические методы, такие как иммуноферментный анализ (ИФА/ELISA) для выявления антигенов хламидий в экссудатах или моче, ПЦР для выявления ДНК хламидий.

Сложность культивирования *Treponema pallidum*, возбудителя сифилиса, диктует необходимость подтверждения клинического диагноза с помощью микроскопии или серологического исследования. Присутствия подвижных спирохет с характерными морфологическими признаками при микроскопии в темном поле в жидкости из безболезненной язвы на гениталиях достаточно для диагноза. Серологические тесты можно разделить на две группы: (1) экспресс-метод серодиагностики сифилиса для выявления неспецифических антител (VDRL, от англ. *venereal diseases research laboratory*) или быстрый плазменный реагин (RPR, от англ. *rapid plasma reagin*) и (2) метод выявления антител к трепонемам с помощью реакции иммунофлуоресценции (РИФ). Эти методы описаны на с. 327.

Посевы проб из ран и абсцессов

Возбудителями раневой инфекции и формирования абсцессов могут быть весьма разнообразные микроорганизмы. Этиология инфекции различается в зависимости от анатомической локализации и предрасполагающих факторов. Абсцессы мозга, легких и брюшной полости нередко вызваны анаэробами, такими как *Bacteroides fragilis* и грамположительные кокки (например, *St. aureus* и *Str. pyogenes*). При травмах возбудителями раневой инфекции в первую очередь являются представители микрофлоры почвы, такие как *Clostridium perfringens*; возбудителями хирургической раневой инфекции — обычно *St. aureus*. Инфекции после укусов собак или кошек нередко вызваны *Pasteurella multocida*, тогда как после укусов человека — анаэробами полости рта.

Поскольку часто в состав возбудителей таких инфекций входят анаэробы, необходимо взять пробу в анаэробный контейнер и быстро отправить в лабораторию. Многие из этих заболеваний вызваны множеством микроорганизмов, часто сочетанием аэробов и анаэробов, поэтому важно посеять образцы на несколько разных сред при различном содержании кислорода. Окраска по Граму обеспечивает ценную информацию относительно диапазона микроорганизмов, подлежащих рассмотрению.

Иммунологические методы

Иммунологические методики более детально описаны в гл. 64. Тем не менее в этой главе интересно представить информацию о том, как серологические реакции помогают микробиологическому диагнозу. Существует два принципиальных подхода: (1) использование известных антител для идентификации микроорганизма и (2) использование известных антигенов для выявления антител в сыворотке пациента.

Идентификация микроорганизма известной антисывороткой

Реакция отека капсулы (квеллинг)

Несколько видов бактерий можно идентифицировать прямо в клинических образцах с помощью микроскопии, при которой наблюдается набухание (отек) капсулы микроба в присутствии гомологичной антисыворотки. Имеются коммерческие антисыворотки против следующих микроорганизмов: все серотипы *Str. pneumoniae* (Омнисерум), *H. influenza* типа b и *N. meningitides* групп A и C.

Агглютинационные тесты

Антисыворотку можно использовать для идентификации *Salmonella* и *Shigella*, она вызывает агглютинацию (слипание) неизвестного микроорганизма. Антисыворотка против O-антигена клеточной стенки *Salmonella* и *Shigella* обычно используется для диагностики в больничных лабораториях. Антисыворотка против флагеллярного H-антигена и капсулярного Vi-антигена используется в эпидемиологических лабораториях.

Латекс-агглютинация

Латексные шарики, покрытые специфическими антителами, агглютинируются в присутствии гомологичных бактерий или антигенов. Тест применяется для определения наличия капсулярного антигена *H. influenza*, *N. meningitides*, нескольких видов стрептококка и дрожжевого гриба *Cry. neoformans*.

Встречный иммуноэлектрофорез

При этом исследовании неизвестный бактериальный антиген и известное специфическое антитело двигаются навстречу друг другу в электрическом поле. Если они гомологичны, в агаровом матриксе формируются преципитаты. Поскольку при pH геля антитела заряжены положительно, можно обнаружить только отрицательно заряженные антигены (обычно капсулярные полисахариды). Тест используют для выявления в спинномозговой жидкости капсульных антигенов *H. influenza*, *N. meningitides*, *Str. pneumoniae* и стрептококков группы B.

Иммуноферментный анализ

При этом методе специфические антитела, к которым был прикреплен легко определяемый фермент (пероксидаза хрена), используются для выявления наличия гомологичного антигена. Поскольку для реализации этого принципа было разработано несколько методик, специфические практические шаги в данном тексте привести невозможно (см. гл. 64). Тест полезен для определения широкого спектра бактериальных, вирусных и грибковых инфекций.

Иммунофлуоресцентный анализ

Ряд бактерий можно идентифицировать с помощью известного антитела, помеченного флуоресцирующим красителем, который определяется визуально при ультрафиолетовой микроскопии. Возможно применение различных методов: прямой и непрямой иммунофлуоресценции (см. гл. 64).

Идентификация антител в сыворотке по известным антигенам

Агглютинационный тест на предметном стекле или в пробирке

При этом методе серию разведенных вдвое проб плазмы пациента смешивают со стандартной бактериальной суспензией. Самое высокое разведение плазмы, способное вызвать агглютинацию бактерий, является титром антител. Как и в большинстве методов по определению антитела у пациента, для подтверждения диагноза необходимо по крайней мере четырехкратное возрастание титра антител в парных сыворотках (образцы крови, взятые в начале заболевания и в периоде выздоровления). Этот тест применяется в первую очередь для диагностики брюшного тифа, бруцеллеза, туляремии, чумы, лептоспироза и риккетсиоза.

Серологические тесты на сифилис

Для диагностики сифилиса часто применяется определение антител в плазме пациента, поскольку *T. pallidum* не растет на лабораторных средах. Существуют два вида тестов.

(1) В неспецифических тестах используется кардиолипинлецитинхолестероловая смесь в качестве антигена. Кардиолипин (дифосфатидилглицерол) — липид, экстрагированный из нормального бычьего сердца. Флокуляция (склеивание) кардиолипина происходит в присутствии антител к *T. pallidum*. Для скринингового обследования чаще всего применяют нетрепонемальные тесты VDRL и RPR. Они не специфичны в отношении сифилиса, но дешевы и просты в исполнении.

(2) В специфических тестах в качестве антигена используется *T. pallidum*. Наиболее широко применяются два метода: абсорбционный тест с флуоресцирующими антителами против трепонем (FTA-ABS) и реакция микрогемагглютинации при сифилисе (МНА-ТР). В тесте FTA-ABS проба плазмы пациента, предварительно абсорбированная трепонемой (не *T. pallidum*!) для удаления неспецифических антител, реагирует с невидимой *T. pallidum* на предметном стекле. Помеченные флуоресцином антитела против человеческого иммуноглобулина G (IgG) выявляют специфичность связывания антител с *T. pallidum*. В тесте МНА-ТР проба плазмы пациента реагирует с бараньими эритроцитами, покрытыми антигенами *T. pallidum*. Если антитела есть, наступает гемагглютинация.

Холодовой агглютинационный тест

У пациентов, инфицированных *Mycoplasma pneumoniae*, имеются аутоиммунные антитела, которые агглютинируют эритроциты человека на холоде (4 °С), но не при 37 °С. Эти антитела появляются при определенных заболеваниях, вызванных не только микоплазменной инфекцией; таким образом, возможны ложноположительные результаты.

Методы определения нуклеиновых кислот

Имеется три типа методов, основанных на выявлении нуклеиновых кислот, которые используют для диагностики бактериальных заболеваний: методы амплификации нуклеиновых кислот, гибридизации и анализ последовательности нуклеиновых кислот. Эти методы высокоспецифичны, обладают высокой чувствительностью (особенно амплификационный тест), требуют значительно меньшего времени, чем культивирование микробов. Эти методы особенно полезны в тех случаях, когда культивирование микробов невозможно или занимает очень много времени, например *Chlamydia* и *Mycobacterium*.

Амплификация нуклеиновых кислот происходит в процессе проведения диагностики с помощью ПЦР (полимеразной цепной реакции). В ходе исследования значительно увеличивается концентрация специфичных для данного микроба участков ДНК и РНК, в связи с чем значительно возрастает чувствительность по сравнению с не амплификационными методами. Многие бактерии можно идентифицировать при помощи этого метода, но они особенно полезны для выявления *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae* в пробах мочи при наличии клинических проявлений заболевания, передающегося половым путем.

С помощью гибридизации можно напрямую выявлять бактериальные ДНК или РНК (без амплификации) с помощью меченых ДНК или РНК, которые будут гибридизированы с характерной последовательностью нуклеиновых кислот. Эти методы проще, чем амплификационные, но менее чувствительны.

Анализ последовательности нуклеиновых кислот, применяемый для идентификации бактерий, основан на сиквенировании нуклеотидной последовательности рибосомальной РНК. Микроорганизм, который так и не удалось вырастить, *Tropheryma whippelii*, был идентифицирован именно этим способом.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- **Лабораторная диагностика** инфекционных заболеваний включает **бактериологические**, **иммунологические** (серологические) и **молекулярные** (основанные на нуклеиновых кислотах) **методы**.

Бактериологические методы

- Бактериологические методы обычно начинаются с **окрашивания** образца, взятого у пациентов, и **микроскопии** микроорганизма. За этим следует **культивирование** (посев) микроорганизма, обычно

на кровяной агар, затем **выполнение различных тестов** для идентификации. Выделение **чистой культуры** бактерий принципиально важно для точного диагноза.

- **Посевы крови** полезны для диагностики сепсиса и других заболеваний, при которых микроорганизмы попадают или находятся в кровотоке, таких как эндокардит, менингит, пневмония и остеомиелит.
- **Посевы из глотки** наиболее полезны для диагностики **фарингита**, вызванного *Streptococcus pyogenes* (стрептококк глотки), а также применяются для диагностики дифтерии, гонококкового фарингита и кандидоза, вызываемого дрожжевыми грибами *Candida albicans*.
- **Посевы мокроты** наиболее полезны для выявления возбудителей **пневмонии**, но применяются также при подозрении на туберкулез.
- **Посевы цереброспинальной жидкости** наиболее полезны для диагностики бактериального **менингита**. Эти посевы часто отрицательны при энцефалите, абсцессе мозга и субдуральной эмпиеме.
- **Посевы кала** в большей степени полезны при кровавой диарее (дизентерия, энтероколит), чем при водной диарее, часто вызванной энтеротоксинами или вирусами.
- **Посевы мочи** применяются для определения возбудителей **пиелонефрита** или **цистита**.
- **Посевы из половых путей** чаще всего применяются для диагностики **гонореи** и шанкроида. *Chlamydia trachomatis* плохо выявляется культуральными методами, в связи с чем небактериологические методы, такие как ИФА/ELISA и ДНК-диагностика используются чаще, чем посевы. Возбудителя сифилиса вырастить сложно, в связи с чем для лабораторной диагностики используют серологические исследования.
- **Раневая инфекция и абсцессы** могут быть вызваны широким спектром микроорганизмов. Посевы следует инкубировать как в присутствии воздуха, так и без него, поскольку **анаэробы** обнаруживаются нередко.

Иммунологические (серологические) тесты

- Иммунологические (серологические) тесты позволяют определить: **присутствуют ли антитела в плазме пациента** и наличие **антигена микроорганизмов в тканях или жидкостях организма**.
- При использовании этих методов возбудителей выявляют с помощью специфических антител, меченых такими красителями, как флуоресцин (тесты флуоресцирующих антител). Наличие антител в плазме пациента можно выявить при помощи антигенов микроорганизма. В некоторых случаях используются методы выявления в плазме пациентов антител, которые вступают в реакцию с антигенами, не имеющими отношения к возбудителю. Например, в методе VDRL, когда кардиолипин бычьего сердца вступает в реакцию с антителами в плазме пациента, больного сифилисом.
- При определении специфических антител в плазме пациента пробы плазмы берут в острой фазе и фазе выздоровления, и для диагностики необходимо получить по крайней мере **четырехкратный рост**

титра межу этими фазами. Причина использования этих критериев в том, что наличие антител в однократной пробе может быть следствием инфекций, перенесенных в прошлом, в связи с чем значительное повышение (четырехкратное или более) титра можно считать индикатором текущей инфекции. Как индикатор текущей инфекции можно использовать **антитела IgM**.

Практические вопросы:
USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Основы бактериологии», с. 1039) и Части XIII (с. 1141).

10

Антимикробные препараты: механизм действия

Наиболее важная концепция, лежащая в основе антимикробной терапии, концепция **селективной токсичности**, т. е. селективного подавления роста микроорганизмов без повреждения клеток человека. Селективная токсичность достигается использованием различий в метаболизме и структуре клеток микробов и человека. Например, антимикробная активность пенициллина и цефалоспоринов обусловлена тем, что они препятствуют синтезу пептидогликана, таким образом подавляя рост бактерий, но не клеток человека.

В бактериальной клетке есть четыре основные области, которые отличаются от клеток человека и определяют клиническую эффективность действия лекарств: клеточная стенка, рибосомы, нуклеиновые кислоты и клеточная мембрана (табл. 10–1).

Антибактериальных препаратов существует намного больше, чем препаратов противовирусных. Это связано с трудностью создания препаратов, селективно ингибирующих репликацию вируса. Поскольку вирусы используют для своего роста различные нормальные функции клеток-хозяев, нелегко создать препарат, селективно ингибирующий вирус и не повреждающий клетки-хозяева.

Антибиотики **широкого спектра** действия активны против нескольких типов микроорганизмов, например, тетрациклины активны против многих грамотрицательных палочек, хламидий, микоплазм и риккетсий. Антибиотики **узкого спектра** действия активны против одного или очень небольшого количества типов, например, ванкомицин применяется главным образом против определенных грамположительных кокков, а именно стафилококков и энтерококков.

Противогрибковые препараты представлены в этой главе в связи с тем, что имеют похожие уникальные точки действия, такие как клеточная стенка, клеточная мембрана и синтез нуклеиновых кислот. Дополнительная информация о противогрибковых препаратах представлена в гл. 47.

Бактерицидное и бактериостатическое действие

В некоторых клинических ситуациях принципиально важно использовать либо бактерицидные, либо бактериостатические препараты. **Бактерицидные препараты убивают бактерий**, в то время как **бактериостатические подавляют их рост не убивая** (рис. 10–1). Особенности поведения бактериостатических препаратов: (1) после отмены препарата бактерии могут начать расти снова и (2) для уничтожения бактерий необходимо участие механизмов иммунной защиты, например фагоцитоза. Бактерицидные препараты особенно важны при возникнове-

Таблица 10–1. Механизм действия основных антибактериальных и противогрибковых препаратов

Механизм действия	Препараты
Подавление синтеза клеточной стенки	
1. Антибактериальная активность подавляет формирование поперечной сшивки (транспептидацию) пептидогликана	Пенициллины, цефалоспорины, имепенем, азтреонам, ванкомицин
Подавление других этапов синтеза пептогликана	Циклосерин, бацитрацин
2. Противогрибковая активность подавляет синтез β-глюкана	Каспофунгин
Подавление синтеза белков	
Действие на рибосомальную субъединицу 50S	Хлорамфеникол, эритромицин, клиндамицин, линезолид
Действие на рибосомальную субъединицу 30S	Тетрациклины и аминогликозиды
Подавление синтеза нуклеиновых кислот	
Подавление синтеза нуклеотидов	Сульфаниламиды, триметоприм
Подавление синтеза ДНК	Хинолоны, например ципрофлоксацин
Подавление синтеза мРНК	Рифампин
Изменение функции клеточной мембраны	
Антибактериальная активность	Полимиксин, даптомицин
Противогрибковая активность	Амфотерицин B, нистатин, тербинафин, азолы, например итраконазол
Другие механизмы действия	
1. Антибактериальная активность	Изониазид, метронидазол, этамбутол, пиразинамид
2. Противогрибковая активность	Гризефульвин, пентамидин

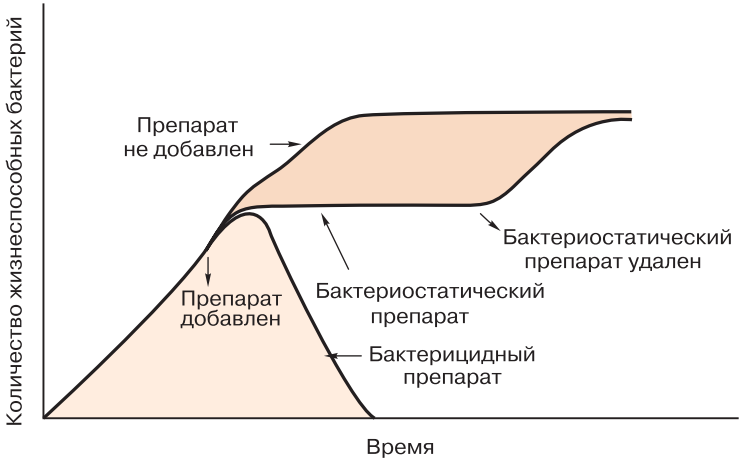


Рис. 10–1. Бактерицидное и бактериостатическое действие антимикробных препаратов. Бактерицидный либо бактериостатический препарат добавляется к растущей бактериальной культуре во время, указанное стрелками. После небольшого промежутка времени, требующегося для проникновения внутрь, бактерицидный препарат убивает бактерию и происходит снижение числа жизнеспособных клеток. Бактериостатический препарат останавливает рост бактерий, но если бактериостатический препарат из культуры удален, рост бактерий возобновляется.

нии определенных инфекций, например, непосредственно угрожающих жизни; у пациентов с количеством полиморфноядерных лейкоцитов менее 500/мкл; при эндокардите, при котором фагоцитоз ограничен фибринозной сеткой вегетаций и бактериостатические препараты не эффективны.

Механизмы действия

Подавление синтеза клеточной стенки

1. Подавление синтеза клеточной стенки бактерии

Пенициллины

Пенициллины (и цефалоспорины) действуют, подавляя **транспептидазы**, — ферменты, катализирующие финальный этап поперечной сшивки пептидогликана (см. рис. 10–2). Например, у *Staphylococcus aureus* транспептидация происходит

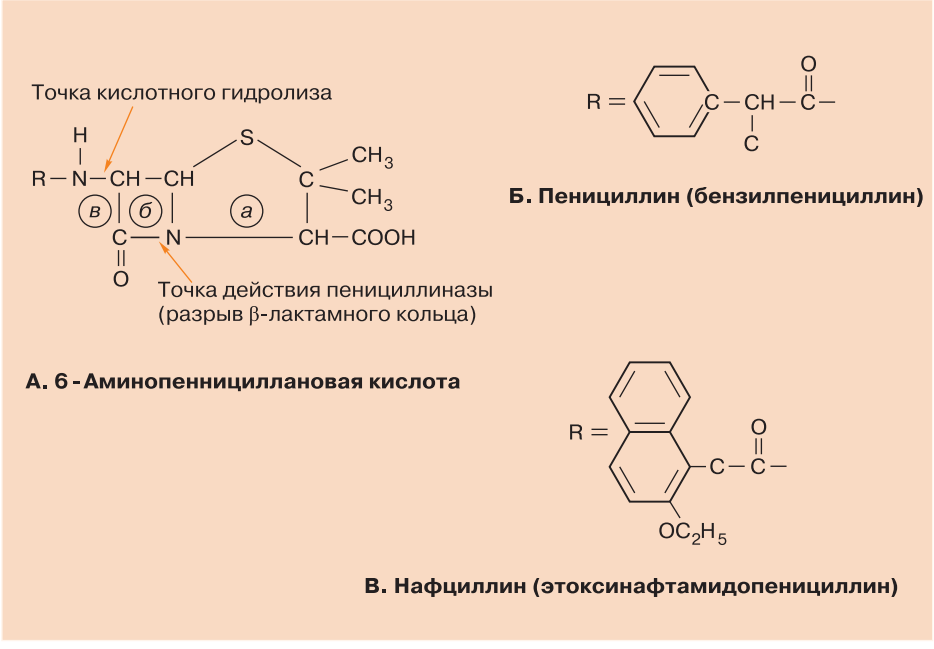


Рис. 10–2. Пенициллины. **А**: 6-Аминопенницилланово кислотное ядро состоит из тиазолидинового кольца (*а*), β-лактамного кольца (*б*) и аминогруппы (*в*). Указаны точки инактивации кислым содержимым желудка и пенициллиназой. **Б**: Бензиловая группа, которая образует бензилпенициллин (пенициллин) при присоединении к R. **В**: Большое ароматическое кольцо-субституент, формирующее нафциллин, резистентный к β-лактамазепенициллину, при присоединении к R. Большое кольцо блокирует доступ β-лактамазы к β-лактамному кольцу.

между аминогруппой на конце боковой связи пептидогликана и терминальной карбоксильной группой D-аланина на тетрапептидной стороне цепочки. Поскольку стереохимически пенициллин похож на дипептид D-аланил-D-аланин, пенициллин может связываться с активной точкой транспептидазы, таким образом ингибируя ее активность.

Активность пенициллина определяется еще двумя факторами.

(1) Первый заключается в том, что пенициллин связывается с рядом рецепторов на мембране бактериальной клетки и клеточной стенке, которые называются **пенициллинсвязывающие белки** (ПСБ). Некоторые ПСБ являются транспептидазами, функция которых неизвестна. Изменения ПСБ отчасти служат причиной развития резистентности микроорганизмов к пенициллину.
(2) Второй фактор в том, что **аутолитические ферменты**, которые называются муреиновыми гидралазами (муреин — синоним пептидогликана), активируются в обработанных пенициллином клетках и разрушают пептидогликан. Некоторые бактерии, например штаммы *St. aureus*, **толерантны** к действию пенициллина, поскольку эти аутолитические ферменты не активируются. К толерантным относятся те микробы, которых препарат, обычно с бактерицидным эффектом, подавляет, но не убивает, как например пенициллин (см. с. 165).

Обработанные пенициллином клетки погибают от разрушения внешней оболочки в результате поступления воды в их внутреннюю среду с высоким осмотическим давлением. Если осмотическое давление среды увеличить в три раза добавлением соответствующего количества KCl, разрушения не произойдет и микроорганизм может выжить в виде протопласта. Действие на бактериальную стенку лизоцима, который имеется в слезной жидкости человека, приводит к разрушению пептидогликана и осмотическому разрыву, подобно тому, как это бывает под действием пенициллина.

Пенициллин — бактерицидный антибиотик, но он **убивает клетки только в фазе активного роста**. При росте клеток синтезируется новый пептидогликан и требуется транспептидация. Однако у нерастущих клеток новая поперечная сшивка пептидогликана не требуется, поэтому пенициллин не активен. Таким образом, пенициллины **более активны во время фазы роста** бактерий, чем во время стационарной фазы (см. детали цикла роста бактерий клетки в гл. 3).

Пенициллины (и цефалоспорины) называют β-лактамными препаратами, в связи с важностью структурного β-лактамного кольца (рис. 10–2). Интактность структуры кольца принципиально важна для антибактериальной активности; расщепление кольца пенициллиназами (**β-лактамазами**) инактивирует препарат. Наиболее важным естественно существующим соединением является бензилпенициллин (пенициллин G). Он состоит из 6-аминопенницилановой кислоты в центре, которая есть у всех пенициллинов, и эфирной боковой цепочки (см. рис. 10–2). Пенициллин выпускается в трех формах.

(1) Водорастворимый пенициллин, который метаболизируется особенно быстро.
(2) Прокаинпенициллин, в котором пенициллин конъюгирован с прокаином. Эта форма метаболизируется медленнее и менее болезненна при

внутримышечном введении, поскольку прокаин при этом действует как анестетик.

(3) Бензилпенициллин, в котором пенициллин конъюгирован с бензатином. Эта форма метаболизируется очень медленно и ее часто называют препаратом «депо».

Бензилпенициллин — один из наиболее широко применяемых и эффективных антибиотиков. Однако у него есть четыре недостатка, три из которых были успешно преодолены при помощи химических модификаций боковой цепочки. Три недостатка включают: (1) ограниченную эффективность против многих грамотрицательных палочек, (2) гидролиз кислым содержимым желудка, что не позволяет назначать его внутрь и (3) инактивация β-лактамазами. Ограниченная эффективность пенициллина против грамотрицательных палочек есть следствие неспособности препарата проникать через наружную мембрану микроорганизма. Четвертый недостаток, типичный для всех пенициллинов, который преодолеть *не* удалось, это гиперчувствительность, особенно анафилаксия, у некоторых пациентов, получающих лечение этим препаратом.

Эффективность пенициллина против грамотрицательных палочек удалось повысить серией химических изменений боковой цепочки (табл. 10–2). Можно видеть, что ампициллин и амоксициллин обладают активностью против грамотрицательных палочек, которой более ранние поколения пенициллинов не обладали. Однако эти препараты бесполезны против *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae*. В связи с этим в практику были введены другие пенициллины. В целом по мере роста активности против грамотрицательных бактерий активность против грамположительных снижалась.

Второй важный недостаток — кислотный гидролиз в желудке — также был исправлен модификацией боковой цепочки. Точкой действия кислотного гидролиза является амидная связь между боковой цепочкой и ядром пенициллановой кислоты (см. рис. 10–2). Небольшие модификации боковой цепочки

Таблица 10–2. Активность некоторых пенициллинов

Препарат	Основные микроорганизмы[1]
Пенициллин	Грамположительные кокки, грамположительные палочки, *Neisseria*, спирохеты, такие как *Treponema pallidum*, и многие анаэробы (за исключением *Bacteroides fragilis*) но ни одна из грамотрицательных палочек, перечисленных ниже.
Ампициллин или амоксициллин	Определенные грамотрицательные палочки, такие как *Haemophilus influenza*, *Escherichia coli*, *Proteus*, *Salmonella* и *Shigella*, но не *Pseudomonas aeruginosa*
Тикарциллин	*P. aeruginosa*, особенно при использовании в синергической комбинации с аминогликозидами
Пиперациллин	Подобно тикарциллину, но с большей активностью в отношении *P. aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae*
Нафциллин или диклоксациллин	Продуцирующий пенициллиназу *Staphylococcus aureus*

[1] Спектр активности умышленно представлен неполный. Он упрощен для начинающих студентов для иллюстрации обширного покрытия грамотрицательных микроорганизмов препаратами последующих поколений и не охватывает всех возможных вариантов клинического применения.

в этой области, такие как добавление кислорода (для получения пенициллина V) или аминогруппы (для получения ампициллина), препятствуют гидролизу и позволяют назначать лекарство внутрь.

Инактивация пенициллина β-лактамазами — еще один существенный недостаток, особенно при лечении инфекций, вызванных *St. aureus*. Доступ фермента к β-лактамному кольцу блокируется модификацией боковой цепочки с добавлением больших ароматических колец, содержащих объемные метиловую и этиловую группы (метициллин, оксациллин, нафциллин и т. д., рис. 10–2). Другой защитой от β-лактамаз являются ингибиторы, такие как клавулановая кислота или сульбактам. Эти структурные аналоги пенициллина обладают слабой антибактериальной активностью, но крепко связываются с β-лактамазами и, таким образом, защищают пенициллин. В клинике применяются комбинации, такие как амоксициллин с клавулоновой кислотой (аугментин). У пациентов уже выделены штаммы бактерии, резистентные и к таким комбинациям.

При клинически эффективных уровнях пенициллин обычно не токсичен. Значительным недостатком этих соединений является гиперчувствительность, которой страдают, как было установлено, от 1 до 10% пациентов. К реакциям гиперчувствительности относятся анафилаксия, кожная сыпь, гемолитическая анемия, нефрит и лекарственная лихорадка. Типична макулопапулярная сыпь на введение препарата. Анафилаксия, наиболее серьезное осложнение, встречается у 0,5% пациентов. В результате анафилаксии умирают 0,002% (1:50 000) пациентов.

Цефалоспорины

Цефалоспорины относятся к β-лактамным препаратам, действующим так же, как пенициллин, т. е. это бактерицидные препараты, которые ингибируют образование поперечной сшивки пептидогликана. Их структуры, однако, различны: цефалоспорины обладают шестичленным кольцом, прилежащим к β-лактамному кольцу и замещены в двух местах на ядро 7-аминоцефалоспорановой кислоты (рис. 10–3), тогда как пенициллин обладает пятичленным кольцом и замещен только в одном месте.

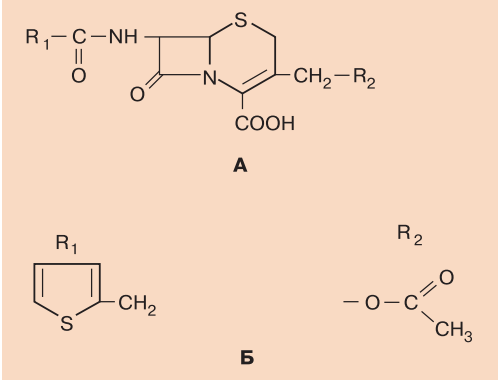


Рис. 10–3. Цефалоспорины. **А**: Ядро 7-аминоцефалоспорановой кислоты. **Б**: Две R-группы в составе препарата цефалотин.

Цефалоспорины первого поколения активны в первую очередь против грамположительных кокков. Подобно пенициллину, новые цефалоспорины были синтезированы с целью расширения активности против грамотрицательных палочек. Эти новые цефалоспорины были разделены на второе, третье и четвертое поколения, каждое из которых обладает расширенным охватом грамотрицательных палочек. Цефалоспорины эффективны против широкого спектра микроорганизмов, в основном хорошо переносимы и вызывают меньше реакций гиперчувствительности, чем пенициллин. Несмотря на структурное сходство, у пациента с аллергией на пенициллин вероятность проявлений гиперчувствительности к цефалоспоринам составляет менее 10%. Большинство цефалоспоринов вырабатывает плесневый грибок *Cephalosporium*; некоторые, например цефокситин, вырабатывает актиномицет *Streptomyces*.

Карбапенемы

Карбапенемы относятся к β-лактамным препаратам, структурно отличаются от пенициллинов и цефалоспоринов. Например, имепенем (*N*-формимидоилтиенамицин), типично применяемый карбапенем, имеет в кольце метильную группу вместо серы (рис. 10–4). Имепенем обладает одним из самых широких спектров активности среди β-лактамных препаратов. Он обладает превосходной бактерицидной активностью против многих грамотрицательных, грамположительных и анаэробных бактерий. Он эффективен против большинства грамположительных кокков, например стрептококков и стафилококков; большинства грамотрицательных кокков, например *Neisseria*; многих грамотрицательных палочек, например *Pseudomonas*, *Haemophilus*, и членов семейства энтеробактерий, таких как *Escherichia coli*; и различных анаэробов, например *Bacteroides* и *Clostridium*. Имепенем особенно полезен при лечении инфекций, вызванных грамотрицательными палочками, продуцирующими β-лактамазы расширенного спектра действия, которые делают их резистентными ко всем пенициллинам и цефалоспоринам.

Имепенем назначают в сочетании с циластатином, который является ингибитором дегидропептидазы, фермента почек, инактивирующего имепенем. Имепенем не инактивируется большинством β-лактамаз; однако обнаружена карбапенемаза, которую продуцирует *K. pneumoniae*, она разрушает имепенем и другие карбапенемы. Доступны еще два карбапенема, эртапенем и меропенем.

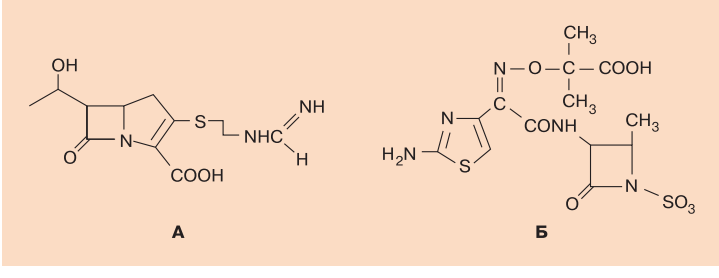


Рис. 10–4. А: Имепенем. **Б**: Азтреонам.

Монобактамы

Монобактамы также относятся к β-лактамным препаратам, структурно отличаются от пенициллинов и цефалоспоринов. Для монобактамов характерно β-лактамное кольцо без прилежащей кольцевой содержащей серу структуры, т. е. они моноцикличны (рис. 10–4). Азтреонам в настоящее время наиболее эффективен, обладает превосходной активностью против многих грамотрицательных палочек, таких как энтеробактерии и *Pseudomonas*, но не активен против грамположительных и анаэробных бактерий. Препарат устойчив к большинству β-лактамаз, очень эффективен у пациентов с гиперчувствительностью к пенициллину, поскольку отсутствует перекрестная реактивность.

Ванкомицин

Ванкомицин — гликопептид, **ингибирующий синтез клеточной стенки**, **блокирующий транспептидацию**, но по механизму, отличающемуся от β-лактамных препаратов. Ванкомицин прямо связывается с D-аланил-D-аланиновой частью пентапептида, которая препятствует связыванию транспептидазы, в то время как β-лактамные препараты связываются с самой транспептидазой. Ванкомицин также ингибирует второй фермент, бактериальную трансгликозилазу, которая тоже участвует в синтезе пептидогликана, но это ингибирование менее важно, чем ингибирование транспептидазы.

Ванкомицин — бактерицидный препарат, **эффективный против определенных грамположительных бактерий**. Наиболее важен при лечении инфекций, вызванных штаммами *St. aureus*, резистентными к пенициллинам, которые не гидролизуются стафилококковой пенициллиназой, таким как нафциллин. Следует обратить внимание, что ванкомицин не является β-лактамным препаратом и, таким образом, не разрушается β-лактамазой. Препарат применяется также для лечения инфекций, вызванных *St. epidermidis* и энтерококками. У пациентов уже были выделены штаммы *St. aureus*, *St. epidermidis* и энтерококки с частичной или полной резистентностью к ванкомицину.

Хорошо известный побочный эффект ванкомицина — синдром «красного человека». «Красный» цвет обусловлен приливом, вызванным вазодилатацией, индуцированной выбросом гистамина из тучных клеток и базофилов. Это следствие прямого воздействия ванкомицина на данные клетки и не является реакцией, опосредуемой IgE.

Циклосерин и бацитрацин

Циклосерин — структурный аналог D-аланина, ингибирующего синтез дипептида D-аланил-D-аланина клеточной стенки. Он используется в качестве альтернативного препарата для лечения туберкулеза. Бацитрацин относится к циклическим полипептидным антибиотикам, препятствующим дефосфорилированию фосфолипида, который переносит пептидогликановую субъединицу через клеточную мембрану. Это блокирует регенерацию липидного переносчика и ингибирует синтез клеточной стенки. Бацитрацин — бактерицидный препарат, эффективен при лечении поверхностных инфекций кожи, но слишком токсичен для системного применения.

2. Подавление синтеза клеточной стенки грибов

Эхинокандины, такие как каспофунгин (кансидас) и микафунгин (микамин), являются липопептидами, блокирующими синтез клеточной стенки грибов благодаря ингибированию ферментов, синтезирующих β-глюкан. β-глюкан — полисахарид, состоящий из длинных цепочек D-глюкозы, принципиально важного компонента определенных патогенных грибов, имеющих клиническое значение.

Каспофунгин ингибирует рост *Aspergillus* и *Candida*, но не *Cryptococcus* или *Mucor*. Каспофунгин применяется для лечения диссеминированного кандидоза и инвазивного аспергиллеза, не поддающегося лечению амфотерицином B. Микафунгин разрешен для лечения кандидоза пищевода и профилактики инвазивных кандидозных инфекций костного мозга после трансплантации. В 2006 г. для лечения кандидоза пищевода и других тяжелых кандидозных инфекций был разрешен анидулафунгин.

Подавление синтеза белков

Несколько препаратов ингибируют синтез бактериальных белков без существенного вмешательства в синтез белков клетки человека. Такая селективность — следствие различий между человеческими и бактериальными рибосомальными белками, РНК и связанными с ними ферментами. Бактерии имеют 70S[1] рибосомы с субъединицами 50S и 30S, тогда как для клеток человека характерны 80S рибосомы с 60S и 40S субъединицами.

Таблица 10–3. Тип действия антибиотиков, ингибирующих синтез белка

Антибиотик	Рибосомальная субъединица	Тип действия	Бактерицидное или бактериостатическое
Аминогликозиды	30S	Блокируют функцию инициаторного комплекса и нарушают считывание мРНК	Бактерицидное
Тетрациклины	30S	Блокируют связывание тРНК с рибосомой	Бактериостатическое
Хлорамфеникол	50S	Блокирует пептидилтрансферазу	Оба*
Эритромицин	50S	Блокирует транслокацию	Главным образом бактериостатическое
Клиндамицин	50S	Блокирует формирование пептидных связей	Главным образом бактериостатическое
Линезолид	50S	Блокирует ранний этап формирования рибосомы	Оба*
Телитромицин	50S	Тот же, что у макролидов, т. е. эритромицина	Оба*
Стрептограмины	50S	Вызывает преждевременное высвобождение полупептидной цепи	Оба*

* Может быть либо бактерицидным, либо бактериостатическим, в зависимости от микроорганизма.

[1] S означает единицы Сведберга, измеряющие скорость седиментации в градиенте плотности. Скорость седиментации пропорциональна массе частиц.

Хлорамфеникол, эритромицин, клиндамицин и линезолид действуют на субъединицы 50S, тогда как тетрациклины и аминогликозиды действуют на субъединицы 30S. Суммарно типы действия этих препаратов представлены в табл. 10–3, а их клиническая активность — в табл. 10–4.

Таблица 10–4. Спектр активности антибиотиков, ингибирующих синтез белка

Антибиотик	Клинически полезное действие	Комментарии
Аминогликозиды		
Стрептомицин	Туберкулез, туляремия, чума, бруцеллез	Ототоксическое и нефротоксическое действие
Гентамицин и тобрамицин	Многие грамотрицательные инфекции, включая *Pseudomonas aeruginosa*	Наиболее широко используемые аминогликозиды
Амикацин	То же, что у гентамицина и тобрамицина	Эффективен против некоторых микроорганизмов, резистентных к гентамицину и тобрамицину
Неомицин	Подготовка кишечника к операции	Слишком токсичен для системного применения; используется внутрь, так как не абсорбируется
Тетрациклины	Инфекции, вызванные риккетсиями и хламидиями	Не назначают во время беременности или маленьким детям
Тигециклин	Инфекции кожи, вызванные грамотрицательными кокками, и абдоминальные инфекции, вызванные различными факультативными и анаэробными бактериями (см. текст)	Побочные эффекты схожи с таковыми у тетрациклина
Хлорамфеникол	Менингит, вызванный *Haemophylus influenzae*, тифоидная лихорадка, анаэробные инфекции (особенно *Bacteroides fragilis*)	
Эритромицин	Пневмония, вызванная *Mycoplasma* и *Legionella*, инфекции, вызванные грамположительными кокками у пациентов с аллергией на пенициллин	В основном переносится хорошо, но иногда возникает диарея
Клиндамицин	Анаэробы, такие как *Clostridium perfringens* и *B. fragilis*	Основной побочный эффект — псевдомембранозный колит
Линезолид	Резистентные к ванкомицину энтерококки, резистентные к метициллину *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*, резистентные к пенициллину пневмококки	В основном переносится хорошо
Телитромицин	Внегоспитальная пневмония, вызванная различными бактериями, включая полирезистентный *Streptococcus pneumoniae*	Многие бактерии, устойчивые к другим макролидам, чувствительны к телитромицину
Стрептограмины	Бактериемия, вызванная резистентным к ванкомицину *Enterococcus faecium*	Перекрестной резистентности между стрептограминами и другими препаратами, ингибирующими синтез белка, нет
Ретапамулин	Кожные инфекции, вызванные *Streptococcus pyogenes* и чувствительным к метициллину *St. aureus*	

1. Препараты, действующие на субъединицу 30S

Аминогликозиды

Аминогликозиды — бактерицидные препараты, особенно эффективные против многих грамотрицательных палочек. Определенные аминогликозиды применяются против других микроорганизмов, например, стрептомицин применяется в составе многокомпонентной терапии туберкулеза и гентамицин — в сочетании с пенициллином против энтерококков. Аминогликозиды получили название по наличию аминогрупп в составе углеводной молекулы, которая соединена гликозидной связью с другими производными сахаров (рис. 10–5).

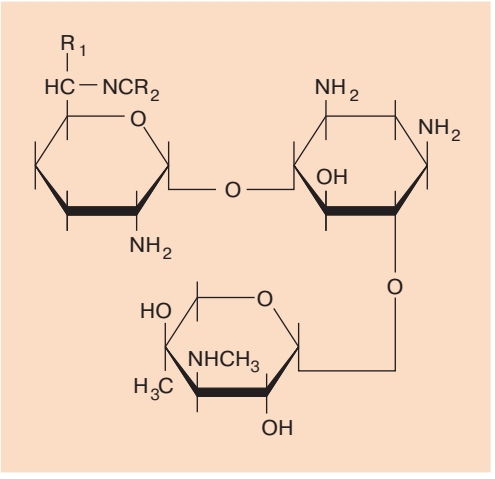


Рис. 10–5. Аминогликозиды. Аминогликозиды состоят из аминосахаров, соединенных гликозидной связью. Представлена структура гентамицина.

Два важных типа действия аминогликозидов были лучше всего документированы на примере стрептомицина; другие аминогликозиды, вероятно, действуют аналогично. Происходит **подавление инициаторного комплекса** и **нарушение считывания информационной** (матричной) **РНК** (иРНК/мРНК); первое, вероятно, важнее для бактерицидного действия препарата. В инициаторном комплексе, включающем обработанную стрептомицином субъединицу 30S, субъединица 50S и мРНК не будут функционировать — т. е. пептидные связи и полисомы не образуются и в результате возникает «замороженная моносома». При нарушенном считывании триплетного кодона с мРНК происходит встраивание в белок неправильной аминокислоты в обработанной стрептомицином бактерии. Сайт связывания стрептомицина на 30S-субъединице включает как рибосомальный белок, так и рибосомальную РНК (рРНК). В результате подавления инициации и нарушения считывания происходит повреждение мембраны и бактерия погибает. (В 1993 г. был описан другой возможный тип действия, при котором аминогликозиды ингибируют саморасщепление рРНК, осуществляемое рибозимом.)

Существуют определенные ограничения применения аминогликозидов. (1) Они оказывают токсическое действие на почки, а также слуховую и вестибулярную части восьмой пары черепных нервов. Во избежание токсического действия следует контролировать уровень препарата в плазме, азот мочевины в крови и креатинин. (2) Аминогликозиды плохо всасываются в ЖКТ, в связи с чем их нельзя назначать внутрь. (3) Аминогликозиды плохо проникают в спинномозговую жидкость и для лечения менингита их приходится вводить интратекально. (4) Аминогликозиды не эффективны против анаэробов, поскольку для их доставки в бактериальную клетку требуется кислород.

Тетрациклины

Тетрациклины относятся к семейству антибиотиков с бактериостатическим действием против ряда грамположительных и грамотрицательных бактерий, микоплазм, хламидий и риккетсий. Они подавляют синтез белков связываясь с 30S субъединицей рибосом и **блокируют аминоацил-тРНК-синтетазы**. Однако селективное действие тетрациклина на бактерию происходит не на уровне рибосомы, поскольку тетрациклин *in vitro* будет ингибировать синтез белка одинаково хорошо в рибосомах бактерий и человека. Его селективность основана на существенно более высокой эффективности проникновения этого соединения в клетки бактерий по сравнению с клетками человека.

Тетрациклины, как следует из их названия, имеют четыре циклических кольца с различными вставками в трех R-группах (рис. 10–6). Различные тетрациклины (например, доксициклин, миноциклин, окситетрациклин) обладают сходной антимикробной активностью, но различными фармакологическими свойствами. В целом тетрациклины обладают низкой токсичностью, но имеют некоторые побочные эффекты. Один из них — подавление нормальной флоры ЖКТ, в результате чего возможно развитие диареи, селекция и избыточный рост устойчивых к препарату бактерий и грибов. Второй — подавление *Lactobacillus* нормальной флоры влагалища, повышающее pH, что облегчает рост *Candida albicans* и развитие вагинита. Третий — коричневое окрашивание зубов плода и маленьких детей в результате концентрации препарата в развивающихся зубах; тетрациклины активно связываются с кальцием. По этой причине тетрациклины противопоказаны беременным и детям моложе 8 лет. Тетрациклины так же связывают железо, в связи с чем во время лечения тетрациклинами следует избегать употребления веществ, содержащих железо, например витаминов,

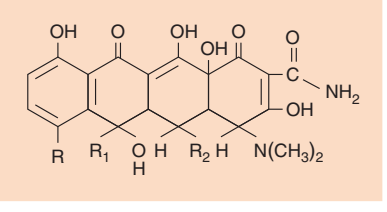


Рис. 10–6. Структура тетрациклина. Структура из четырех колец изображена с ее тремя R-зонами. У хлортетрациклина, например, R = Cl, $R_1 = CH_3$, $R_2 = H$.

содержащих железо. Во время лечения тетрациклинами возможно развитие фотосенсибилизации (сыпи под действием солнечного света).

Тигециклин (Тигацил) — первый антибиотик из группы глицилциклинов. Их структура сходна с таковой у тетрациклинов и они обладают тем же механизмом действия, т. е. связываются с субъединицей 30S рибосом и ингибируют синтез бактериального белка. Препараты обладают сходным спектром побочных эффектов. Тигециклин применяется для лечения инфекции кожи и кожных структур, вызванных чувствительными к метициллину и резистентными к метициллину *St. aureus*, стрептококков групп A и B, *Esc. coli* и *Bacteroides fragiles*. Он также применяется для лечения осложненных абдоминальных инфекций, вызванных разными факультативными и анаэробными бактериями.

2. Препараты, взаимодействующие с субъединицей 50S

Хлорамфеникол

Хлорамфеникол активен против широкого спектра микроорганизмов, в том числе грамположительных и грамотрицательных бактерий (включая анаэробы). Он оказывает бактериостатическое действие на определенные микроорганизмы, такие как *Salmonella typhi*, но обладает бактерицидным действием на три важных капсульных микроорганизма, которые вызывают менингит: *Haemophilus influenze*, *Streptococcus pneumonia* и *Neisseria meningitides*.

Хлорамфеникол ингибирует синтез белка, связываясь с субъединицей 50S рибосом, **блокируя действие пептидилтрансферазы**; это препятствует синтезу новых пептидных связей. Он селективно ингибирует синтез бактериального белка, поскольку связывает каталитические точки трансферазы в субъединице 50S рибосом, а не в субъединице 60S рибосом человека. Хлорамфеникол до некоторой степени ингибирует синтез белка в митохондриях клеток человека, так как митохондриальные рибосомы имеют субъединицу 50S. Это подавление может быть причиной дозозависимого токсического действия хлорамфеникола на костный мозг (будет обсуждено ниже).

Молекула хлорамфеникола относительно проста, имеет нитробензеновое ядро (рис. 10–7). Нитробензен подавляет костный мозг, и, вероятно, причастен к гематологическим проблемам, сопровождающим применение этого препарата. Основной побочный эффект хлорамфеникола — токсическое действие на костный мозг, которое бывает двух типов. Один тип — дозозависимая супрессия, которая наиболее вероятна у пациентов, получающих длительное вре-

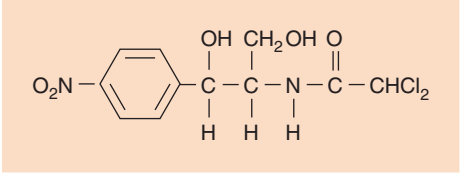


Рис. 10–7. Хлорамфеникол.

мя высокие дозы и которая прекращается при отмене препарата. Другой тип — апластическая анемия как следствие идиосинкразии на препарат. Эта реакция не зависит от дозы, может развиться через недели после прекращения приема препарата и является необратимой. К счастью, данное осложнение встречается редко, приблизительно 1:30 000 пациентов.

Одно из специфических токсических проявлений хлорамфеникола — синдром «серого ребенка», при котором кожа грудного ребенка становится серой, появляется рвота, развивается шок. Это бывает следствием снижения у ребенка активности глюкуронилтрансферазы, что ведет к повышению концентрации хлорамфеникола до токсической. Глюкуронилтрансфераза отвечает за детоксикацию хлорамфеникола.

Макролиды

Макролиды — это группа бактериостатических препаратов с широким спектром действия. Название «макролиды» происходит от их большой (13–16 углеродных единиц) кольцевой структуры (см. рис. 10–8). Азитромицин, эритромицин и кларитромицин — основные представители макролидов в клинической практике. Азитромицин применяется для лечения инфекций половых путей, вызванных *Chlamydia trachomatis*, и рефрактерных инфекций дыхательных путей, вызванных *Legionella*, *Mycoplasma*, а также *Chlamydia pneumoniae* и *Str. pneumoniae*. Эритромицин обладает похожим спектром действия, но с более коротким временем полувыведения, в связи с чем его необходимо принимать чаще, и у него больше побочных эффектов, особенно на ЖКТ. Кларитромицин используется главным образом для лечения инфекций *Helicobacter*, а также лечения и профилактики инфекций *Mycobacterium avium-intracellulare*.

Макролиды ингибируют синтез бактериального белка, связываясь с субъединицей 50S рибосом и препятствуя отсоединению собранной тРНК после того, как она перенесла свою аминокислоту на растущую полипептидную цепь. Донорная зона остается занятой, новая транспортная РНК (тРНК) не может присоединиться и синтез белка прекращается.

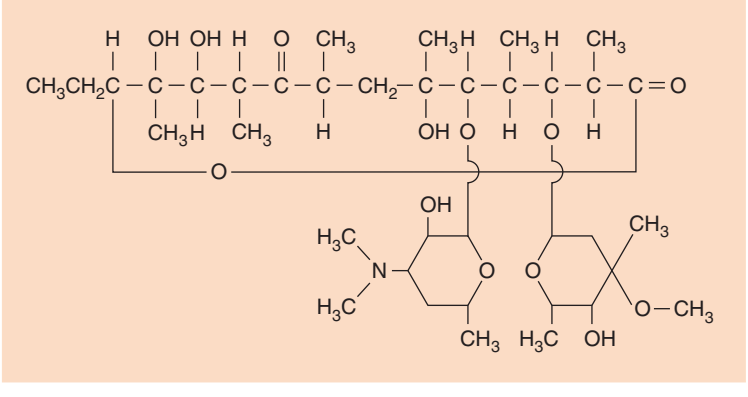


Рис. 10–8. Эритромицин.

Клиндамицин

Наиболее клинически важное действие этот бактериостатический препарат оказывает против анаэробов, как грамположительных бактерий, таких как *Clostridium perfringes*, так и грамотрицательных, таких как *B. fragilis*.

Клиндамицин связывается с субъединицей 50S и блокирует формирование пептидных связей при помощи неустановленного механизма. Его специфичность к бактериям происходит от его неспособности связываться с субъединицей 60S рибосом клеток человека.

Наиболее важный побочный эффект клиндамицина — псевдомембранозный колит, который может развиваться при лечении любым антибиотиком, независимо от пути введения — внутрь или парентерально. Патогенез этого потенциально тяжелого осложнения заключается в подавлении препаратом нормальной флоры кишечника и избыточном росте резистентного к препарату штамма *Clostridium difficile*. Микроорганизм секретирует экзотоксин, в результате чего в толстом кишечнике образуются области поражения слизистой оболочки, напоминающие псевдомембраны, и возникает тяжелый, часто кровавый, колит, сопровождающийся диареей.

Линезолид

Линезолид применяется для лечения резистентных к ванкомицину энтерококков, резистентных к метициллину *St. aureus* и *St. epidermidis* и резистентных к пенициллину пневмококков. Он оказывает бактериостатическое действие на энтерококки и стафилококки и бактерицидное на пневмококки.

Линезолид связывается с 23S рибосомальной РНК на субъединице 50S и подавляет синтез белка, но точный механизм этого процесса не известен. Возможно, он блокирует некоторые ранние этапы (инициацию) формирования рибосом.

Телитромицин

Телитромицин (Кетек) — первый препарат группы антибиотиков кетолидов. Он похож на макролиды по общей структуре и типу действия, но существенно отличается химически, в связи с чем микроорганизмы, резистентные к макролидам, могут быть чувствительны к телитромицину. Препарат обладает широким спектром действия против различных грамположительных и грамотрицательных бактерий (включая пневмококки, резистентные к макролидам) и применяется для лечения внегоспитальной пневмонии, бронхита и синусита.

Стрептограмины

Комбинация двух стрептограминов, хинупристина и дальфопристина (Синерцид), применяется для лечения инфекций кровеносного русла, вызванных резистентными к ванкомицину *Enterococcus faecium* (но не резистентными к ванкомицину *Enterococcus faecalis*). Он также разрешен к применению при инфекциях кожи, вызванных *Streptococcus pyogenes* и чувствительными к метициллину *St. aureus*.

Стрептограмины вызывают преждевременное высвобождение растущей полипептидной цепи. Структура и тип действия стрептограминов отличаются от всех других препаратов, ингибирующих синтез белка, и перекрестной резистентности между стрептограминами и этими другими препаратами нет.

Ретапамил

Ретапамил (Альтабакс) — первый препарат нового класса антибиотиков, под названием плевромутилины. Эти препараты подавляют синтез бактериального белка, связываясь с 23S РНК в субъединице 50S, и блокируют прикрепление тРНК. Ретапамил является антибиотиком местного применения для лечения инфекций кожи, например, импетиго, вызванных *Str. pyogenes* и чувствительных к метициллину *St. aureus*.

Подавление синтеза аминокислот

1. Подавление синтеза предшественника

Сульфаниламиды

Отдельно или в сочетании с триметопримом, сульфаниламиды применяются для лечения ряда бактериальных заболеваний, таких как инфекции мочевыводящих путей, вызванных *E. coli*, среднего отита, вызванного *Str. pneumoniae*, или *H. influenze* у детей, шигеллиоза, нокаридоза и шанкроида. В комбинации они часто используются для лечения токсоплазмоза и пневмоцистной пневмонии. Сульфаниламиды представляют собой обширное семейство бактериостатических препаратов, производимых при помощи химического синтеза. В 1953 г. исходное соединение этой группы, сульфаниламид, стало первым клинически эффективным антимикробным препаратом.

Тип действия сульфаниламидов заключается в блокировании синтеза тетрагидрофолиевой кислоты, которая необходима как донор метильной группы в синтезе предшественников нуклеиновых кислот аденина, гуанидина и тимидина. Сульфаниламиды являются **структурными аналогами *p*-аминобензойной кислоты** (PABA). PABA конденсируется с соединением перидина, образуя дигидроптероевую кислоту, предшественник тетрагидрофолиевой кислоты (рис. 10–9). Сульфаниламиды конкурируют с PABA за активный центр фермента дигидроптероатсинтетазы. Это конкурентное ингибирование может быть преодолено избыточным количеством PABA.

Основой селективного действия сульфаниламидов на бактерии в том, что многие бактерии синтезируют свою фолиевую кислоту из PABA-содержащих предшественников, тогда как клеткам человека нужна готовая фолиевая кислота, поскольку у них нет нужных для ее синтеза ферментов. Таким образом клетки человека минуют этап, на котором действуют сульфаниламиды. Бактерии, способные использовать готовую фолиевую кислоту, таким же образом резистентны к сульфаниламидам.

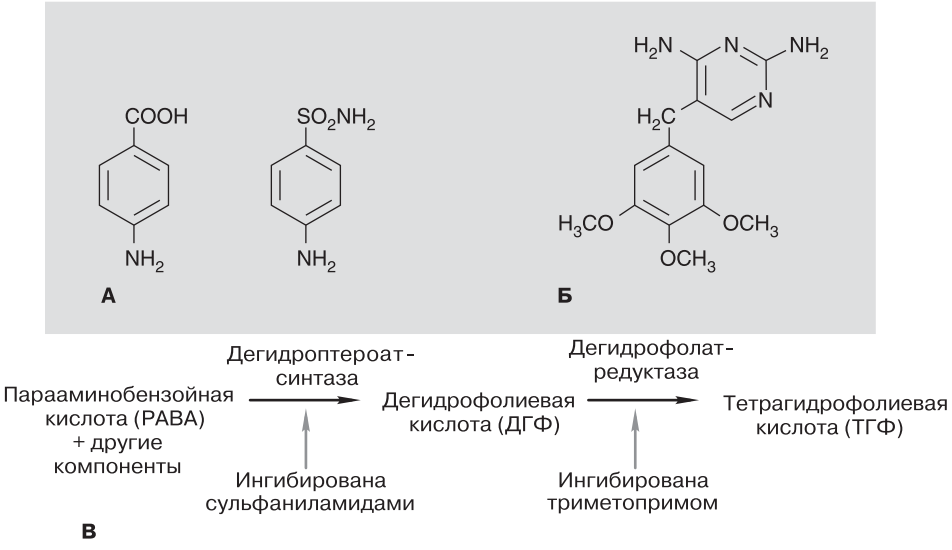


Рис. 10–9. Механизм действия сульфаниламидов и триметоприма. **А**: Сравнение структур парааминобензойной кислоты (PABA) и сульфаниламида. Обратите внимание, есть только одно отличие: у PABA присутствует карбоксильная группа (COOH), тогда как у сульфаниламида — сульфаниламидная группа (SO_2NH_2). **Б**: Структура триметоприма. **В**: Ингибирование путей фолиевой кислоты сульфаниламидами и триметопримом. Сульфаниламиды ингибируют синтез дегидрофолиевой кислоты (ДГФ) от его предшественника PABA. Триметоприм ингибирует синтез тетрагидрофолиевой кислоты (ТГФ) от его предшественника ДГФ. Утрата ДГФ ингибирует синтез ДНК, поскольку ТГФ необходима для переноса метильной группы на урацил для выработки тиамина, принципиально важного компонента ДНК. (С разрешения из: Corcoran JW, Hahn FE, eds. *Mechanism of Action of Antimicrobial Agents*. Vol. 3 of Antibiotics. Springer-Verlag; 1975.)

Р-аминогруппа сульфаниламида принципиально важна для его активности. В связи с этим модификации проводятся на боковой цепочке сульфоновой кислоты. Сульфаниламиды недороги и редко вызывают побочные эффекты. Тем не менее возможно развитие лекарственной лихорадки, сыпи, фотосенсибилизации (сыпи под действием солнечного света) и подавления костного мозга. Это наиболее типичная группа препаратов, вызывающая мультиформную эритему и ее более тяжелую форму синдром Стивенса–Джонсона, а также токсический эпидермальный некролиз.

Триметоприм

Триметоприм тоже ингибирует продукцию тетрагидрофолиевой кислоты, но по механизму, отличающемуся от такового у сульфаниламидов, т. е. он ингибирует фермент **дегидрофолатредуктазу** (рис. 10–9). Специфичность для бактерий основана на его значительно большем сродстве к редуктазе бактерий, чем человека.

Триметоприм чаще всего применяется вместе с сульфаметоксазолом. Следует обратить внимание на то, что оба препарата действуют по одному и тому же принципу, но в разных точках, ингибируя синтез тетрагидрофолата. Преимущество комбинации в том, что (1) бактерии-мутанты, резистентные к одному препарату, будут ингибированы другим и что (2) два препарата могут действовать **синергично**, т. е. действуя вместе они вызывают значительно более выраженное подавление, чем каждый по отдельности.

Триметоприм-сульфаметаксозол назначается для лечения инфекций мочевыводящих путей, пневмоцистной пневмонии и шигеллиоза. Кроме того, он применяется профилактически у пациентов с гранулоцитопенией для предупреждения оппортунистических инфекций.

2. Подавление синтеза ДНК

Хинолоны

Хинолоны — бактерицидные препараты, блокирующие синтез бактериальной ДНК через ингибирование **ДНК гиразы (топоизомеразы)**. Фторхинолоны, например, ципрофлоксацин (рис. 10–10), норфлоксацин, офлоксацин и другие, активны против широкого спектра микроорганизмов, вызывающих инфекции нижних отделов дыхательных путей, ЖКТ, мочевыводящих путей, скелетных мышц и мягких тканей. Фторхинолоны не следует назначать беременным женщинам и маленьким детям, поскольку они повреждают растущие кости. Налидиксовая кислота, которая не относится к фторхинолонам, значительно менее активна и применяется для лечения только инфекций мочевыводящих путей. Хинолоны не рекомендованы детям и беременным, поскольку повреждают растущие хрящи. FDA были высказаны опасения относительно возможности тендинита и разрыва сухожилий, связанных с применением хинолонов.

Флуцитозин

Флуцитозин (флюороцитозин, 5-FC) представляет собой противогрибковый препарат, ингибирующий синтез ДНК. Этот нуклеозидный аналог метаболизируется до флюороурацила, который ингибирует тимидилатсинтетазу, таким образом ограничивая образование тимидина. Он используется в сочетании с амфотерецином В для лечения диссеминированной криптококковой или кандидозной инфекции, особенно криптококкового менингита. Не используется в монотерапии, поскольку очень быстро появляются резистентные мутанты.

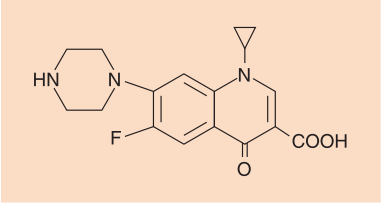


Рис. 10–10. Ципрофлоксацин. Треугольником отмечена циклопропильная группа.

3. Подавление синтеза мРНК

Рифампин применяется в первую очередь для лечения туберкулеза в сочетании с другими препаратами и для профилактики в случае близких контактов с пациентом, страдающим менингитом, вызванным *H. influenze* или *N. meningitides*. Он также применяется в сочетании с другими препаратами для лечения эндокардита искусственного клапана, вызванного *St. epidermidis*. За исключением кратковременной профилактики менингита рифампин назначают в сочетании с другими препаратами, поскольку, если он используется в монотерапии, очень быстро появляются резистентные мутанты.

Селективность действия рифампина основана на **блокировании синтеза мРНК** бактериальной РНК-полимеразой без повреждения РНК-полимеразы клеток человека. Рифампин имеет красный цвет, в связи с чем моча, слюна и пот пациента, принимающего рифампин, часто становятся оранжевыми; это вызывает беспокойство, но безвредно. Рифампин в высоких концентрациях экскретируется со слюной, что вносит вклад в эффективность профилактики бактериального менингита, так как микроорганизмы находятся в глотке.

Рифабудин, производное рифампина с тем же типом действия, применяется для профилактики заболеваний *Mycobacterium avium-intracellurale* у пациентов со значительным снижением числа Т-хелперов, т. е. пациентов со СПИДом.

Изменение функции клеточной мембраны

1. Воздействие на мембрану бактериальной клетки

Существует небольшое количество антимикробных соединений, которые действуют на клеточные мембраны, поскольку структурные и химические сходства клеток бактерий и человека затрудняют обеспечение достаточно селективной токсичности.

Полимиксины — семейство полипептидных антибиотиков, среди которых наиболее важным с клинической точки зрения является полимиксин Е (колистин). Он активен против грамотрицательных палочек, особенно *P. aeruginosa*. Полимиксины — циклические пептиды, состоящие из 10 аминокислот, 6 из которых — диаминобутировая кислота. Положительно заряженные свободные аминогруппы действуют как катионные детергенты, разрушающие фосфолипидные структуры клеточной мембраны.

Циклический липопептид даптомицин разрушает клеточные мембраны грамположительных кокков. Он оказывает бактерицидное действие на такие микроорганизмы, как *St. aureus*, *St. epidermidis*, *Str. pyogenes*, *Ent. faecium* и *Ent. faecalis*, включая резистентные к метициллину штаммы *St. aureus* и *St. epidermidis*, резистентные к ванкомицину штаммы *St. aureus*, и резистентные к ванкомицину штаммы *Ent. faecium* и *Ent. faecalis*. Он разрешен для применения при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей, вызванных этими бактериями.

2. Воздействие на мембрану клетки грибов

Амфотерицин В, наиболее важный противогрибковый препарат, применяется для лечения различных диссеминированных грибковых заболеваний. Он классифицируется как полиеновое соединение, поскольку имеет семь повторяющихся ненасыщенных двойных связей в структуре макролидного кольца (*поли* означает много, *ене* — это суффикс, указывающий на присутствие двойных связей; рис. 10–11). Он разрушает клеточную мембрану грибов благодаря его сродству с **эргостеролом**, компонентом внешней оболочки клеток грибов, но не бактерий или человека. Грибы, резистентные к амфотерицину В, выделяют от пациентов редко. Амфотерицин В обладает выраженной нефротоксичностью; для мониторирования дозы необходимо измерение уровней креатинина плазмы. Нефротоксичность значительно снижается, если препарат назначается внутри липидных носителей, таких как липосомы, но эти формы дорогостоящи. Типичные побочные эффекты — лихорадка, озноб, тошнота и рвота.

Тербинафин блокирует синтез эргостерола, ингибируя скваленовую эпоксидазу. Он применяется для лечения инфекций кожи и ногтей, вызванных дерматофитами.

Нистатин — другой полиеновый препарат, обычно используемый при лечении инфекций, вызванных дрожжами *Candida*.

Азолы — противогрибковые препараты, **подавляющие синтез эргостерола**. Они блокируют Р450-зависимое деметилирование ланостерола, предшественника эргостерола. Флуконазол, кетоконазол, вориконазол, позаконазол и итраконазол применяются для системного лечения грибковых заболеваний; клотримазол и миконазол применяются только местно, поскольку они слишком токсичны для системного применения. Два азотсодержащих азольных кольца флуконазола можно видеть на рис. 10–12.

Кетоконазол применяется для лечения бластомикоза, хронического кандидоза слизистых и кожи, кокцидиоидомикоза и инфекций кожи, вызванных дерматофитами. Флуконазол применяется для лечения кандидозных и криптококковых инфекций. Итраконазол применяется для лечения гистоплазмоза

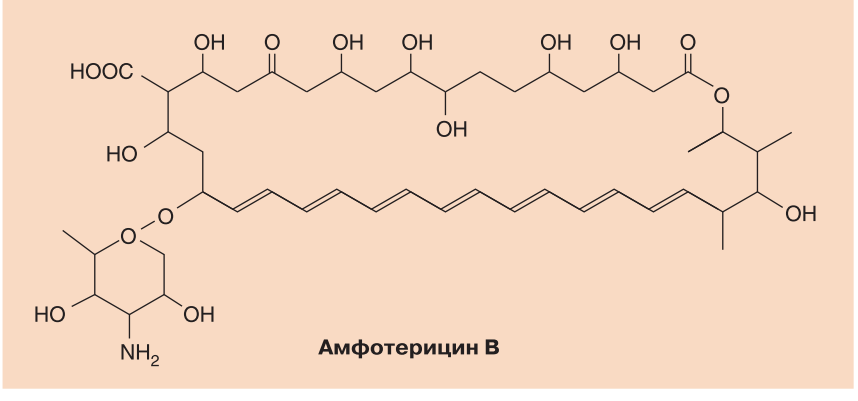
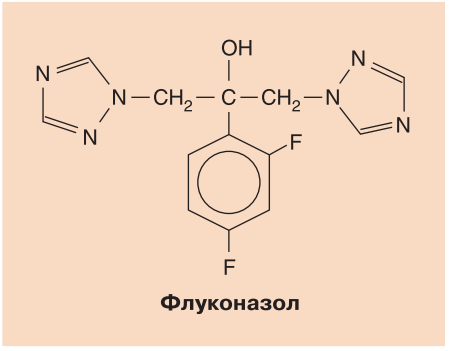


Рис. 10–11. Амфотерицин В.



Флуконазол

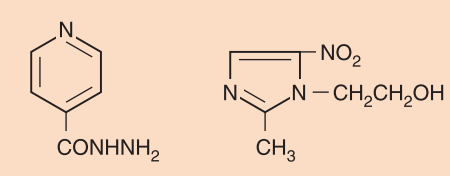
Рис. 10–12. Флуконазол.

и бластомикоза. Позаконазол применяется для лечения орофарингеального кандидоза и профилактики инфекций *Candida* и *Aspergillus* у иммунокомпрометированных лиц. Миконазол и клотримазол, два других имидазола, применяются для топического лечения инфекций *Candida* и дерматофитоза. Грибы, резистентные к препаратам группы азолов, в пробах, взятых у пациентов, находят редко.

Антимикробные препараты с другими механизмами действия

1. Антибактериальное действие

Изониазид, или гидразид изоникотиновой кислоты (ИНГ), бактерицидный препарат, высоко специфичный к *Mycobacterium tuberculosis* и другим микобактериям. В сочетании с другими препаратами применяется для лечения туберкулеза и сам по себе для профилактики туберкулеза у контактировавших с больным лиц. Хорошо проникает в клетки человека, эффективен против микроорганизмов, располагающихся внутри макрофагов. Структура изониазида представлена на рис. 10–13.



А. Изониазид **Б. Метронидазол**

Рис. 10–13. А: Изониазид. **Б:** Метронидазол.

ИНГ **ингибирует синтез миколовой кислоты**, что объясняет его специфичность для микобактерий и относительную нетоксичность для человека. Препарат ингибирует редуктазу, необходимую для синтеза длинноцепочечных жирных кислот, которые называются миколовыми кислотами, принципиально важного компонента клеточной стенки микобактерий. Активной частью препарата, по-видимому, является метаболит ИНГ, образующийся под действием каталазной пероксидазы, поскольку результатом удаления гена этого фермента становится резистентность к препарату. Основной побочный эффект — гепатотоксичность. Во избежание неврологических осложнений назначается вместе с пиридоксином.

Метронидазол (Флагил) обладает бактерицидным действием против анаэробных бактерий. (Он также эффективен против некоторых простейших, таких как *Giardia* и *Trichomonas*.) Метронидазол — пропрепарат, который становится активным соединением внутри анаэробной бактерии при востановлении его нитрогруппы, осуществляемом ферредоксином.

Этот препарат имеет два предполагаемых механизма действия, и не ясно, который из них важнее. Первый объясняет его специфичность к анаэробам способностью действовать в качестве **акцептора электронов**. Удерживая электроны, препарат лишает микроорганизм необходимой энергии. Кроме того, при присоединении электронов кольцо препарата расщепляется и образуется токсическое промежуточное вещество, которое повреждает ДНК. Точно природа промежуточного вещества и его действия неизвестны. Структура метронидазола представлена на рис. 10–13.

Второй тип действия метронидазола связан с его способностью ингибировать синтез ДНК. Препарат связывается с ДНК и вызывает разрыв цепи.

Этамбутол — бактериостатический препарат против *M. tuberculosis* и многих атипичных микобактерий. Считается, что его действие заключается в подавлении синтеза арабиногалактана, который функционирует как связь между миколовыми кислотами и пептидогликаном микроорганизма.

Пиразинамид (ПЗА) — бактерицидный препарат, применяемый для лечения туберкулеза, но не других микробных инфекций, вызванных атипичной микрофлорой. ПЗА особенно эффективен против микроорганизмов со сниженной активностью в зоне поражения, которые не подавляются ИНГ или рифампином. Действие ПЗА связано с подавлением синтетазы жирных кислот, что препятствует синтезу миколовой кислоты. У микобактерий он конвертирует пиразиноевую кислоту под действием амидазы в активное промежуточное вещество.

2. Противогрибковая активность

Гризеофульвин — противогрибковый препарат, который применяется для лечения инфекций волос и ногтей, вызванных дерматофитами. Он связывается с тубулином в микротрубочках и препятствует формированию митотической перетяжки.

Пентамидин активен против грибов и простейших. Его широко применяют для профилактики и лечения пневмонии, вызванной *Pneumocystis jiroveci*. Он подавляет синтез ДНК. Механизм этого процесса неизвестен.

Химиопрофилактика

В большинстве случаев антимикробные препараты, описанные в этой главе, применяются для *лечения* инфекционных заболеваний. Однако бывают случаи, когда их применяют для предупреждения заболеваний — этот процесс называется **химиопрофилактика**.

Химиопрофилактика применяется в трех случаях: перед операцией, у иммунокомпрометированных пациентов и у людей с нормальным иммунитетом, но имевших контакт с определенными патогенами. В табл. 10–15 описаны препараты и ситуации, в которых они используются. За более подробной информацией следует обратиться к главе по соответствующему микроорганизму.

Особенно важна профилактика эндокардита у пациентов после операций на ЖКТ, мочеполовых путях, стоматологических, с хронически поврежденными или протезированными клапанами сердца. У пациентов после стоматологических операций имеется риск эндокардита, вызванного зеленящим стрептококком, и им следует назначать амоксициллин в периоперационном периоде. У пациентов после операций на ЖКТ или мочеполовых путях есть риск эндокардита, вызванного энтерококками, и им необходимо назначать ампициллин и гентамицин в периоперационном периоде. Следует отметить, что для химиопрофилактики эндокардита у этих пациентов могут быть эффективны и другие препараты.

Профилактика инфекций также важна у пациентов с искусственными суставами или сосудистыми протезами, при операциях на ЖКТ, мочеполовых путях, полости рта. Применяются похожие схемы назначения антибиотиков. Химиопрофилактика не считается необходимой у пациентов с имплантированными катетерами для диализа, кардиостимуляторами или вентрикулоперитонеальным шунтом.

Пробиотики

В отличие от уже описанных в этой главе химических антибиотиков пробиотики — живые непатогенные бактерии, которые могут быть эффективны при лечении или профилактике определенных заболеваний человека. Предполагается, что положительный эффект обусловлен либо обеспечением колонизационной резистентности, при которой непатогенные микроорганизмы препятствуют прикреплению патогенных микробов к слизистой, либо усилением или ослаблением воспалительной реакции на патоген. Например, назначенные внутрь живые *Lactobacillus rhamnosus* значительно уменьшают количество случаев нозокомиальной диареи у маленьких детей. Дрожжевой гриб *Saccharomyces boulardii* снижает риск антибиотикоассоциированной диареи, вызванной *Clostridium difficile*. Побочные эффекты немногочисленны; однако тяжелые осложнения возможны у иммунокомпрометированных пациентов и у пациентов с имплантированными сосудистыми катетерами.

Таблица 10–5. Химиопрофилактическое применение препаратов

Препарат	Применение	Номер главы для дополнительной информации
Пенициллин	1. Профилактика рецидивов фарингита у пациентов с ревматизмом	15
	2. Профилактика сифилиса у контактных с *Treponema pallidum* пациентов	24
	3. Профилактика пневмококкового сепсиса у маленьких детей, перенесших спленэктомию	15
Ампициллин	1. Профилактика неонатального сепсиса и менингита у детей, рожденных матерями-носителями стрептококков группы B	15
	2. Профилактика энтерококкового эндокардита у пациентов с патологией клапанов сердца, перенесших операции на ЖКТ[1] или мочевыводящих путях (применяется в сочетании с гентамицином)	15
Амоксициллин	Профилактика эндокардита, вызванного зеленящими стрептококками, у пациентов с патологией клапанов сердца, перенесших стоматологические операции	15
Цефазолин	Профилактика стафилококковой хирургической раневой инфекции	15
Цефтриаксон	Профилактика гонореи у контактных с *Neisseria gonorrhoeae*	16
Ципрофлоксацин	1. Профилактика менингита у контактных с *Neisseria meningitides*	16
	2. Профилактика сибирской язвы у контактных с *Bacillus anthracis*	17
	3. Профилактика инфекции у пациентов с нейтропенией	68
Рифампин	Профилактика	16, 19
Изониазид	Профилактика прогрессирования у недавно инфицированных *Mycobacterium tuberculosis* в отсутствие симптоматики[2]	21
Эритромицин	1. Профилактика коклюша у контактных с *Bordetella pertussis*	19
	2. Профилактика гонококкового и хламидийного конъюнктивита у новорожденных	16, 25
Тетрациклин	Профилактика чумы у контактных с *Yersinia pestis*	20
Флуконазол	Профилактика криптококкового менингита у пациентов со СПИДом	50
Клотримазол	Профилактика кандидоза у пациентов со СПИДом и других лиц со сниженным клеточным иммунитетом	50
Триметоприм-сульфаметаксазол	1. Профилактика пневмоцистной пневмонии у пациентов со СПИДом	52
	2. Профилактика рецидивов инфекций мочевыводящих путей	18
Пентамидин	Профилактика пневмоцистной пневмонии у пациентов со СПИДом	52

[1] ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

[2] Химиопрофилактика изониазидом также рассматривается как лечение у лиц без симптоматики (см. гл. 21).

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Для того чтобы антибиотик имел клиническое применение, он должен обладать **селективной токсичностью**, т. е. подавлять процессы в бактериальной клетке в значительно большей степени, чем в человеческой.
- Антибактериальные препараты имеют четыре основные цели: **клеточная стенка**, **рибосомы**, **клеточная мембрана** и **нуклеиновые кислоты**. Клетки человека эти препараты не повреждают, поскольку у человека нет клеточной стенки, другое строение рибосом, ферментов метаболизма нуклеиновых кислот и стеролов.
- **Бактерицидные** препараты убивают бактерии, тогда как **бактериостатические** ингибируют их рост, но не убивают. Эффективность применения бактериостатических препаратов существенно зависит от фагоцитов, убивающих бактерии. Если у пациента нейтрофилов слишком мало, следует применять бактерицидные препараты.

Подавление синтеза клеточной стенки

- **Пенициллин** и **цефалоспорины** действуют, подавляя **транспептидазы**, ферменты, поперечно связывающие пептидогликан. Транспептидазы также называют **пенициллин-связывающими белками**. Несколько клинически значимых бактерий, например *Streptococcus pneumoniae*, проявляют резистентность к пенициллинам, основанную на мутациях в генах, кодирующих структуру пенициллин-связывающих белков.
- Пенициллины активируют **аутолитические ферменты**, которые разрушают бактерии. Если эти аутолитические ферменты не активируются, например, у некоторых штаммов *St. aureus*, бактерия не погибает и штамм считается **толерантным**.
- Пенициллины убивают бактерии в процессе их роста, т. е. когда они синтезируют новые пептидогликаны. Пенициллины, таким образом, **более активны во время фазы геометричекого** роста бактерий, чем во время фазы замедления роста или стационарной фазы.
- Пенициллин и цефалоспорины являются **β-лактамными препаратами**, т. е. для их активности необходимо наличие интактного **β-лактамного кольца**. **β-Лактамазы**, т. е. пенициллиназы и цефалоспориназы, расщепляют β-лактамное кольцо, чем инактивируют препарат.
- **Модификация боковой цепочки**, примыкающей к β-лактамному кольцу, придает этим препаратам новые свойства, такие как расширенная активность против грамотрицательных палочек, возможность приема внутрь и защиты от разрушения β-лактамазами. Например, оригинальный пенициллин (бензилпенициллин, пенициллин G) назначать внутрь нельзя, так как кислое содержимое желудке гидролизует связи между β-лактамным кольцом и боковой цепочкой. Но ампициллин и амоксициллин можно принимать внутрь, так как у них боковая цепочка изменена.

- **Гиперчувствительность** к пенициллину, особенно **опосредованная IgE анафилаксия**, остается значительной проблемой.
- **Цефалоспорины** структурно схожи с пенициллинами: и у тех и у других есть β-лактамное кольцо. Цефалоспорины первого поколения активны главным образом против грамположительных кокков, а второе, третье и четвертое поколения обладают широким покрытием грамотрицательных палочек.
- Карбапенемы, такие как имепенем, и монобактамы, такие как азтреонам, относятся к β-лактамным препаратам, но структурно отличаются от пенициллинов и цефалоспоринов.
- **Ванкомицин** является **гликопептидом**, т. е. это не β-лактамный препарат, но тип его действия очень похож на таковой у пенициллинов и цефалоспоринов, т. е. он **ингибирует транспептидазы**.
- **Каспофунгин** является липопептидом, который ингибирует синтез клеточной стенки грибов, блокируя синтез β-глюкана, полисахаридного компонента клеточной стенки.

Подавление синтеза белка

- **Аминогликозиды** и **тетрациклины** действуют на уровне субъединицы 30S рибосом, тогда как **хлорамфеникол**, **эритромицин** и **клиндамицин** действуют на уровне субъединицы 50S рибосом.
- **Аминогликозиды** ингибируют синтез бактериального белка, связываясь с субъединицей 30S рибосом, что **блокирует инициаторный комплекс**. Пептидные связи не образуются и не образуются полисомы. Аминогликозиды образуют семейство препаратов, включающее гентамицин, тобрамицин и стрептомицин.
- **Тетрациклины** ингибируют синтез бактериального белка, **блокируя связывание аминоацил-тРНК-синтетазы** с субъединицей 30S рибосом. Тетрациклины образуют семейство препаратов, среди которых наиболее широко применяется доксициклин.
- **Хлорамфеникол** ингибирует синтез бактериального белка, **блокируя пептидилтрансферазу**, фермент, который добавляет новую аминокислоту к растущему полипептиду. Хлорамфеникол может вызвать угнетение костного мозга.
- **Эритромицин** ингибирует синтез бактериального белка, **блокируя отсоединение тРНК** после того, как она доставила свою аминокислоту к растущему полипептиду. Эритромицин относится к семейству макролидов, куда входят также азитромицин и кларитромицин.
- **Клиндамицин** связывается с той же областью на рибосоме, что и эритромицин, считается что и действует он аналогично. Клиндамицин — один из антибиотиков, предрасполагающих к псевдомембранозному колиту, вызываемому *Clostridium difficile*, и применяется нечасто.

Подавление синтеза нуклеиновой кислоты

- **Сульфаниламиды** и **триметоприм** ингибируют синтез **нуклеотидов**, **хинолоны** ингибируют синтез **ДНК**, а **рифампин** ингибирует синтез **РНК**.

- **Сульфаниламиды** и **триметоприм** ингибируют синтез тетрагидрофолиевой кислоты — основного донора метильных групп, необходимых для синтеза аденина, гуанина и тимина. **Сульфаниламиды** являются структурными аналогами р-аминобензойной кислоты, компонента фолиевой кислоты. **Триметоприм** ингибирует **дигидрофолатредуктазу** — фермент, редуцирующий синтез дегидрофолиевой кислоты до тетрагидрофолиевой кислоты. Часто применяется комбинация сульфаметоксазола и триметоприма, поскольку бактерии, резистентные к одному препарату, будут ингибированы другим.
- **Хинолоны** ингибируют синтез ДНК бактерии, **блокируя ДНК-гиразу** (топоизомеразу) — фермент, раскручивающий цепочки ДНК, с тем, чтобы они смогли реплицироваться. Хинолоны образуют семейство препаратов, куда входят ципрофлоксацин, офлоксацин и левофлоксацин.
- **Рифамин** ингибирует синтез РНК бактерии, **блокируя РНК-полимеразу**, которая синтезирует тРНК. Рифампин обычно применяется в сочетании с другими препаратами в связи с **высокой скоростью мутаций гена РНК-полимеразы**, что быстро приводит к резистентности.

Изменение функции клеточной мембраны

- В этой категории доминируют **противогрибковые** препараты. Эти препараты обладают селективной токсичностью в связи с тем, что **мембраны грибных клеток содержат эргостерол**, тогда как клетки человека содержат холестерол. **Бактерии**, **за исключением микоплазмы**, не имеют стеролов в своих мембранах и в связи с этим резистентны к этим препаратам.
- **Амфотерицин В** разрывает клеточные мембраны грибов, **связываясь с зоной эргостерола** на мембране. Он применяется для лечения большинства тяжелых системных грибковых заболеваний, но обладает значительными побочными эффектами, особенно на почки.
- **Азолы** — противогрибковые препараты, которые **ингибируют синтез эргостерола**. Семейство азолов включает такие препараты, как кетоконазол, флуконазол и клотримазол. Они применяются при лечении как системных инфекций, так и инфекций кожи и слизистых.

Антимикробные препараты с другими механизмами действия

- **Изониазид ингибирует синтез миколовой кислоты** — длинноцепочечной жирной кислоты клеточной стенки микобактерий. Изониазид является неактивным препаратом, которому нужна бактериальная пероксидаза (каталаза) для активации изониазида до метаболита, ингибирующего синтез миколовой кислоты. Изониазид — наиболее важный препарат для лечения туберкулеза и других микобактериальных заболеваний.
- **Метронидазол эффективен против анаэробных бактерий и некоторых простейших**, поскольку действует как акцептор электронов. Он также образует промежуточные токсические вещества, повреждающие ДНК.

Химиопрофилактика

- Антимикробные препараты применяются как для лечения инфекционных заболеваний, так и их профилактики. Химиопрофилактические препараты назначают главным образом в трех ситуациях: для профилактики хирургической раневой инфекции, для профилактики оппортунистических инфекций у иммунокомпрометированных пациентов и для профилактики тяжелых инфекций, о контакте с возбудителями которых известно.

Практические вопросы:

USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Основы бактериологии», с. 1039) и Части XIII (с. 1141).

11

Антимикробные препараты: резистентность

Бактериальная резистентность к препаратам развивается по четырем основным механизмам (табл. 11–1). (1) Бактерия продуцирует ферменты, **инактивирующие препарат**, например β-лактамазы могут инактивировать пенициллины и цефалоспорины, расщепляя β-лактамное кольцо препарата. (2) Бактерия **синтезирует модифицированные мишени**, против которых эффект препарата снижен, например, мутантный белок в субъединице 30S рибосом может стать причиной резистентности к стрептомицину, а метилированная 23S рРНК — причиной резистентности к эритромицину. (3) Бактерия снижает **проницаемость для препарата**, что препятствует достижению эффективной концентрации препарата внутри клетки, т. е. изменения поринов могут снизить количество пенициллина, проникающего в бактерию. (4) Бактерия **активно выделяет препарат**, используя специальные насосы. С помощью таких насосов происходит захват протонов и осуществляются реакции обменного типа, кроме того они выделяют ряд инородных молекул, в том числе некоторых антибиотиков, например тетрациклинов. Основная причина лекарственной резистентности — генетические изменения микроорганизма, либо **мутации** хромосом, либо приобретение **плазмид** или **транспозонов**. Не генетические изменения, которые играют менее заметную роль, описаны на с. 168.

Термин **высокий уровень резистентности** означает резистентность, которую невозможно преодолеть повышением дозы антибиотика. Обычно применяются различные антибиотики других классов. Резистентность, осуществляемая ферментами, такими как β-лактамазы, часто приводит к резистентности высокого

Таблица 11–1. Механизмы возникновения лекарственной резистентности

Механизм	Важный пример	Поражаемый препарат
Инактивация препарата	Расщепление β-лактамазами	β-лактамные антибиотики, такие как пенициллины и цефалоспорины
Модификация мишеней препарата в клетке бактерии	1. Мутация пенициллин-связывающих белков	Пенициллины
	2. Мутация белков в субъединице 30S рибосом	Аминогликозиды, например стрептомицин
	3. Замещение аланина лактатом в пептидогликане	Ванкомицин
	4. Мутация ДНК-гиразы	Хинолоны
	5. Мутация РНК-полимеразы	Рифампин
	6. Мутация каталазы-пероксидазы	Изониазид
Снижение проницаемости для препарата	Мутация пориновых белков	Пенициллины, аминогликозиды и другие
Удаление препарата из клетки бактерии	Белки-переносчики	Тетрациклины, сульфаниламиды, хинолоны

уровня, поскольку весь препарат разрушается. Термин **низкий уровень резистентности** означает резистентность, которую возможно преодолеть повышением дозы антибиотика. Резистентность, обусловленная мутациями в гене, кодирующем мишени для данного препарата внутри бактерии, часто низкая, так как даже измененная мишень может связывать какое-то количество препарата, но с меньшей результативностью.

Иллюстрацией этих терминов могут служить штаммы *Neisseria gonorrhoae*, продуцирующие пенициллиназу, которые в связи с этим невозможно успешно лечить пенициллином. У них развивается резистентность высокого уровня и для лечения необходимо применять другие антибиотики, такие как цефтриаксон. Однако штаммы *Neisseria gonorrhoae*, синтезирующие измененные пенициллин-связывающие белки, демонстрируют резистентность низкого уровня и их можно успешно лечить высокими дозами пенициллина.

Вероятность антибиотикорезистентности при госпитальной инфекции существенно выше, чем при внегоспитальной. Это особенно важно при госпитальных инфекциях, вызванных *Staphylococcus aureus* и кишечными грамотрицательными палочками, такими как *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*. В госпитальных условиях резистентные к антибиотикам микроорганизмы встречаются особенно часто в связи с тем, что широкое применение антибиотиков в больницах приводит к селекции таких микроорганизмов. Более того, госпитальные штаммы часто устойчивы к нескольким антибиотикам. Такая резистентность обычно есть следствие приобретения плазмиды, несущей несколько генов, в которых закодированы ферменты, осуществляющие резистентность.

Таблица 11–2. Клинически значимые бактерии, обладающие значительной лекарственной резистентностью

Тип бактерии	Клинически значимая лекарственная резистентность
Грамположительные кокки	
Staphylococcus aureus	Пенициллин, метициллин/оксациллин
Streptococcus pneumoniae	Пенициллин
Enterococcus faecalis	Пенициллин, аминогликозиды, ванкомицин
Ent. faecium	
Грамотрицательные кокки	
Neisseria gonorrhoeae	Пенициллин
Грамположительные палочки	
Нет	
Грамотрицательные палочки	
Haemophilus influenzae	Ампициллин
Pseudomonas aeruginosa	β-Лактамы[1], аминогликозиды
Энтеробактерии[2]	β-Лактамы[1], аминогликозиды
Микобактерии	
Mycobacterium tuberculosis[2]	Изониазид, рифампин
M. avium-intracellulare	Изониазид, рифампин и многие другие

[1] Пенициллины и цефалоспорины относятся к β-лактамам.
[2] Семейство энтеробактерий включает такие бактерии, как *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* и *Serratia marcescens*.
[3] Некоторые штаммы *M. tuberculosis* резистентны более чем к двум препаратам.

В табл. 11–2 описаны некоторые клинически значимые бактерии и основные препараты, к которым они резистентны. Обратите внимание, что, хотя эти бактерии резистентны и к другим препаратам, для упрощения перечислены только наиболее характерные препараты. Некоторые штаммы бактерий, перечисленные в табл. 11–2, высоко резистентны ко многим антибиотикам, а именно метициллин-резистентные *St. aureus* (MRSC, см. гл. 15), ванкомицин-резистентные *Enterococcus faecium* (VRE, см. гл. 15), *P. aeruginosa* (см. гл. 18) и полирезистентная *Mycobacterium tuberculosis* (см. гл. 21).

Генетические основы резистентности

Хромосомная резистентность

Хромосомная резистентность — следствие мутаций в гене, в котором закодированы либо мишени препарата, либо транспортная система в мембране, которая контролирует захват препарата. Частота спонтанных мутаций обычно варьирует от 10^{-7} до 10^{-9}, что значительно ниже частоты приобретения резистентности, опосредованной плазмидами. Таким образом, хромосомная резистентность представляет меньшую клиническую проблему, чем резистентность, обусловленная плазмидами.

Лечение определенных инфекций двумя или более препаратами основано на следующих принципах. Если частота, с которой бактерия мутирует, становясь резистентной к антибиотику А, составляет 10^{-7} (1 на 10 млн), а частота, с которой эта же бактерия мутирует, становясь резистентной к антибиотику Б, составляет 10^{-8} (1 на 100 млн), то вероятность того, что бактерия станет резистентной к обоим антибиотикам (при том, что антибиотики обладают разным механизмом действия) будет равна произведению двух вероятностей или 10^{-15}. Крайне мало вероятно, что бактерия станет резистентной к *обоим* антибиотикам. Иначе говоря, несмотря на то, что микроорганизм может быть резистентен к одному антибиотику, есть вероятность, что пациент будет эффективно излечен другим.

Резистентность, обусловленная плазмидами

Резистентность, кодируемая плазмидами, очень важна с клинической точки зрения по трем причинам.

(1) Она возникает у многих разных видов, особенно у грамотрицательных палочек.
(2) Плазмиды часто обусловливают резистентность к нескольким препаратам.
(3) Обмен плазмидами между клетками происходит с высокой скоростью, обычно при помощи конъюгации.

Плазмиды резистентности (**факторы резистентности**, **R-факторы**) являются внехромосомными, кольцевыми, двухцепочечными молекулами ДНК, которые несут гены различных ферментов, способных разрушать антибиотики и модифицировать транспортные системы мембран (рис. 11–1). В табл. 11–3 описаны

наиболее важные механизмы резистентности к нескольким основным антибиотикам.

R-фактор может нести ген резистентности к одному антибиотику или два и более таких генов. Клиническое значение плазмид, несущих более одного гена резистентности, двояко: первое и наиболее очевидное в том, что бактерия, имеющая такую плазмиду, может быть резистентной более чем к одному классу антибиотиков (например, пенициллинам и аминогликозидам) и второе, что применение антибиотика для подавления микроба резистентного к одному антибиотику, будет приводить к селекции микробов, резистентных ко всем антибиотикам, гены резистентности к которым имеются в плазмиде. Например, если микроорганизм имеет R-плазмиду (рис. 11–1), то применение пенициллин-

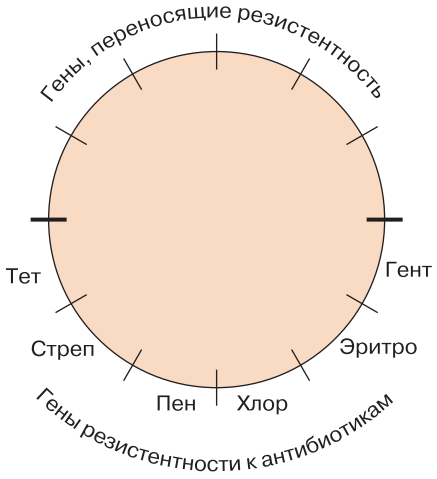


Рис. 11–1. Плазмида резистентности (фактор резистентности, R-фактор). Несущие резистентность плазмиды имеют два набора генов: (1) гены, переносящие резистентность, в которых закодированы половые жгутики и другие белки, осуществляющие перенос плазмидной ДНК во время конъюгации, и (2) гены, лекарственной резистентности, в которых закодированы белки, ответственные за лекарственную резистентность. Нижняя половина рисунка изображает слева направо гены, в которых закодированы резистентность к тетрациклину, стрептомицину, пенициллину (β-лактамазы), хлорамфениколу, эритромицину и гентамицину.

Таблица 11–3. Механизмы резистентности, осуществляемые R-фактором

Препарат	Механизм резистентности
Пенициллин и цефалоспорины	β-Лактамаза расщепляет β-лактамное кольцо
Аминогликозиды	Модификация при помощи ацетилирования, аденилирования и фосфорилирования
Хлорамфеникол	Модификация при помощи ацетилирования
Эритромицин	Изменения рецептора при помощи метилирования рРНК
Тетрациклин	Уменьшение захвата или повышение выделения
Сульфаниламиды	Активный экспорт из клетки и снижение сродства к переносчику

лина будет способствовать селекции микроорганизма, резистентного не только к пенициллину, но и к тетрациклинам, аминогликозидам (стрептомицину и гентамицину), хлорамфениколу и эритромицину.

Кроме формирования лекарственной резистентности R-факторы обладают двумя важными свойствами: (1) они могут воспроизводиться независимо от бактериальной хромосомы; таким образом, клетка может содержать много копий плазмид и (2) их можно переносить не только к клеткам одного вида, но и к клеткам других видов и семейств. Обратите внимание, что эта передача информации с помощью конъюгации находится под контролем генов R-плазмиды, но не F (фертильность)-плазмиды, которая определяет порядок передачи хромосом бактерий (см. гл. 4).

R-факторы существуют, преимущественно, двух категорий: большие плазмиды с молекулярным весом 60 млн и маленькие с молекулярным весом около 10 млн. Большие плазмиды относятся к R-факторам, передающимся при конъюгации, они содержат дополнительную ДНК для кодирования процессов конъюгации. Маленькие плазмиды не участвуют в процессах конъюгации и содержат только гены резистентности.

В дополнение к развитию антибиотикорезистентности R-факторы обладают двумя другими особенностями: (1) кодируют механизмы резистентности к ионам металлов (например, в них закодированы ферменты, востанавливающие ионы ртути до элементарной ртути) и (2) кодируют механизмы резистентности к определенным бактериальным вирусам за счет ингибирования эндонуклеаз, разрушающих ДНК инфицирующего бактериофага.

Резистентность, осуществляемая транспозонами

Транспозонами называются гены, которые переносятся либо внутри, либо между большими фрагментами ДНК, такими как бактериальные хромосомы или плазмиды. Чаще лекарственная резистентность, связанная с транспозонами, определяется тремя генами, находящимися по обеим сторонам более короткой последовательности ДНК, обычно серии инвертированных повторов, осуществляющих взаимодействие транспозона с более крупной ДНК (см. рис. 2–7). Эти три гена кодируют (1) транспозазу, фермент катализирующий вырезание и вставку транспозона, (2) репрессор, регулирующий синтез транспозазы и (3) ген лекарственной резистентности.

Специфические механизмы резистентности

Пенициллины и цефалоспорины. Есть несколько механизмов резистентности к этим антибиотикам. Среди них наиболее важно расщепление **β-лактамазами** (пенициллиназами и цефалоспориназами) (см. рис. 11–1). β-Лактамазы вырабатываются разными микроорганизмами, обладают различными свойствами. Например, стафилококковая пенициллиназа индуцируется пенициллином и секретируется в окружающую среду. Другие β-лактамазы, продуцируемые некоторыми грамотрицательными палочками, напротив, синтезируются постоянно, расположены в периплазматическом пространстве рядом с пептидогликаном и не секретируются в окружающую среду. β-Лактамазы, продуцируемые раз-

ными грамотрицательными палочками, обладают различной специфичностью: некоторые более активны против цефалоспоринов, другие — против пенициллинов. Клавулоновая кислота и сульбактам являются аналогами пенициллина, которые связываются с β-лактамазами и инактивируют их. Сочетание этих ингибиторов и пенициллинов, например, клавулоновой кислоты и амоксициллина (аугментин), может преодолеть резистентность, обусловленную многими, но не всеми β-лактамазами.

Несколько кишечных бактерий, особенно *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* и *Proteus*, продуцируют β-лактамазы расширенного спектра (ESBL, от англ. *extended spectrum* β-*lactamases*). ESBL наделяют бактерии резистентностью ко всем пенициллинам, цефалоспоринам и монобактамам. Однако эти бактерии остаются чувствительными к комбинированным препаратам β-лактамов и ингибиторов β-лактамаз, таким как пиперациллин/тазобактам.

Устойчивость к пенициллинам также может быть следствием изменений в **пенициллин-связывающих белках** мембран бактериальной клетки. Эти изменения вносят вклад в резистентность как низкого, так и высокого уровня, демонстрируемую *Str. pneumoniae* к пенициллину и резистентность *St. aureus* к оксациллину и другим устойчивым к гидролизу β-лактамазами пенициллинам. Резистентность низкого уровня *Neisseria gonorrhoae* к пенициллинам вызвана **низкой способностью** препарата проникать внутрь клетки микроба. Резистентность высокого уровня вызвана присутствием закодированной в плазмиде пенициллиназы.

Некоторые штаммы *St. aureus* демонстрируют еще одну форму резистентности, **толерантность**, при которой рост микроорганизма подавляется пенициллином, однако микроорганизм не погибает. Это следствие неспособности активировать аутолитические ферменты, муреиновые гидролазы, которые разрушают пептидогликан.

Карбапенемы. Резистентность к карбапенемам, таким как имепенем, обусловлена карбапенемазами, которые разрушают β-лактамное кольцо. Этот фермент наделяет микроорганизм резистентностью к пенициллинам, а также цефалоспоринам. Карбапенемазы продуцируются многими кишечными грамотрицательными палочками, особенно *Klebsiella*, *Escherichia* и *Pseudomonas*. Карбапенем-резистентные штаммы *Klebsiella pneumoniae* — серьезная причина нозокомиальных инфекций, невосприимчивы почти ко всем известным антибиотикам.

Ванкомицин. Резистентность к ванкомицину возникает вследствие замены в пептидном компоненте пептидогликана D-аланил-D-аланина, который является нормальным сайтом связывания ванкомицина на D-аланин-D-лактата, с которым препарат не связывается. Из четырех генов, обусловливающих резистентность к ванкомицину, наиболее важен VanA. Его несет транспозон на плазмиде и обеспечивает устойчивость высокого уровня как к ванкомицину, так и тейкопланину. (Тейкопланин применяется в Европе, но разрешен к применению и в США.) VanA несет информацию о ферментах, которые синтезируют D-аланин-D-лактат, а также несколько других регуляторных белков.

От пациентов выделены резистентные к ванкомицину штаммы энтерококка (VRE, от англ. *vancomycinresistant strains of enterococci*). Некоторые штаммы *Sta. aureus*, обладающие резистентностью к ванкомицину, также были получены от пациентов. Имеются штаммы *Str. pneumonia*, резистентные к ванкомицину.

Аминогликозиды. Резистентность к аминогликозидам осуществляется по трем механизмам: (1) механизм модификации препаратов, переносимый плазмидами: фосфорилирование, аденилирование и ацетилирование (наиболее важный механизм); (2) хромосомные мутации, т. е. мутации гена, кодирующего целевой белок в субъединице 30S рибосом, и (3) снижение проницаемости бактерии для препарата.

Тетрациклины. Резистентность к тетрациклинам возникает в результате неспособности препарата достичь ингибирующей концентрации внутри бактерии. Это следствие наличия плазмид, несущих механизмы снижения захвата препарата, либо **усиления его выведения** из клетки.

Хлорамфеникол. Резистентность к хлорамфениколу определяется наличием переносимой плазмидой гена фермента ацетилтрансферазы, который ацетилирует и, таким образом, инактивирует препарат.

Эритромицин. Причина резистентности к эритромицину в первую очередь связана с наличием в плазмиде гена фермента, который метилирует 23S рРНК, таким образом блокируя связывание с препаратом. Белок-переносчик, снижающий концентрацию эритромицина внутри бактерии, вызывает резистентность низкого уровня. Эстераза, которая синтезируется в первую очередь кишечными грамотрицательными палочками, расщепляет макролидное кольцо, что инактивирует препарат.

Сульфаниламиды. Резистентность к сульфаниламидам осуществляется по двум механизмам: (1) выведением из клетки препарата с помощью специальной транспортной системы, информацию о которой несет плазмида и (2) хромосомной мутацией в гене, кодирующем мишень фермента дегидроптероатсинтетазы, который снижает способность связывания с препаратом.

Триметоприм. Причина резистентности к триметоприму в первую очередь — мутации в хромосомном гене, кодирующем дегидрофолатредуктазу, фермент, превращающий дегидрофолат в тетрагидрофолат.

Хинолоны. Причина резистентности к хинолонам в первую очередь связана с хромосомными мутациями, которые модифицируют бактериальную ДНК-гиразу. Резистентность также может быть вызвана изменениями белков наружной мембраны бактерии, что снижает проникновение препарата.

Рифампин. Резистентность к рифампину возникает вследствие хромосомной мутации в гене, отвечающем за b-субъединицу бактериальной РНК-полимеразы, что приводит к неэффективному связыванию с препаратом. Поскольку резистентность встречается очень часто (10^{-5}), рифампин для *лечения* инфекций в монотерапии не назначают. В монотерапии он применяется для профилактики определенных инфекций, поскольку назначается на короткое время (см. табл. 11–5).

Изониазид. Резистентность *M. tuberculosis* к изониазиду — следствие мутаций в гене каталазы-пероксидазы микроорганизма. Активность ферментов каталазы или пероксидазы необходима для синтеза метаболита изониазида, который и ингибирует рост *M. tuberculosis*.

Этамбутол. Резистентность *M. tuberculosis* к этамбутолу — следствие мутаций в гене, кодирующем арабинозилтрансферазу, синтезирующую арабиногалактин в клеточной стенке микроорганизма.

Пиразинамид. Резистентность *M. tuberculosis* к пиразинамиду (ПЗА) — следствие мутаций в гене, кодирующем бактериальную амидазу, фермент, конвертирующий ПЗА до активной формы препарата, пиразиноевой кислоты.

Негенетические причины резистентности

Существует несколько негенетических причин неспособности лекарств ингибировать рост бактерий.

(1) Бактерии могут находиться внутри полости абсцесса, в которую препарат не может эффективно проникать. В связи с этим химиотерапию должно дополнять хирургическое дренирование.
(2) Бактерии могут пребывать в неактивном состоянии, т. е. не расти; в этом состоянии они не чувствительны к ингибиторам синтеза клеточной стенки, таким как пенициллины и цефалоспорины. *M. tuberculosis* также может оставаться в неактивном состоянии в тканях в течение многих лет, на протяжении которых она не чувствительна к лекарствам. Если иммунная защита снижается, бактерия начинает размножаться и снова становится чувствительной к препарату, что подтверждает отсутствие генетических изменений.
(3) В определенных обстоятельствах микроорганизм, который обычно гибнет под действием пенициллина, может утратить свою клеточную стенку и выживать в качестве **протопласта**, он становится нечувствительным к препаратам, действующим на клеточную стенку. Позднее, если такой микроорганизм ресинтезирует свою клеточную стенку, он вновь становится чувствительным к этим препаратам.
(4) Присутствие инородных тел затрудняет успешность антибиотикотерапии. Это относится к хирургические имплантам и катетерам, а равно к веществам, проникающим в организм при пенетрирующей травме, таким как щепки и дробь.
(5) Другими факторами неэффективности лечения являются назначение неправильного антибиотика, неадекватной дозы или неспособность лекарства достичь локуса инфекции в организме. (Хорошим примером последнего может служить плохое проникновение в спинномозговую жидкость нескольких цефалоспоринов первых поколений.) Еще одной проблемой может быть неспособность пациента принимать лекарство (нежелание, невыполнение).

Селекция резистентности бактерий за счет передозировки и неоптимального применения антибиотиков

Крупные вспышки инфекций, вызванных грамотрицательными палочками, резистентными к многим антибиотикам, отмечены во многих развивающихся странах. В Северной Америке многие нозокомиальные инфекции вызваны полирезистентными микроорганизмами. Три основные момента избыточного и неправильного применения антибиотиков повышают вероятность этих проблем, облегчая возникновение резистентности мутантов.

(1) Некоторые врачи применяют несколько антибиотиков в ситуациях, где достаточно одного, прописывают неоправданно длительные курсы анти-

биотикотерапии, применяют антибиотики при самостоятельно излечивающихся инфекциях, когда такие средства не нужны, и применяют слишком много антибиотиков для профилактики до и после операций.

(2) Во многих странах антибиотики продаются в аптеках и широко доступны; эта практика способствует неправильному и неразборчивому применению антибиотиков.

(3) Антибиотики добавляют в корма животным для профилактики инфекций и стимуляции роста. Это способствует селекции резистентных микроорганизмов у животных и может вносить вклад в увеличение пула резистентных микроорганизмов человека.

Тестирование на чувствительность к антибиотикам

Минимальная ингибирующая концентрация

При многих инфекциях результаты тестирования на чувствительность важны для выбора антибиотика. Эти результаты обычно сообщают как **минимальную**

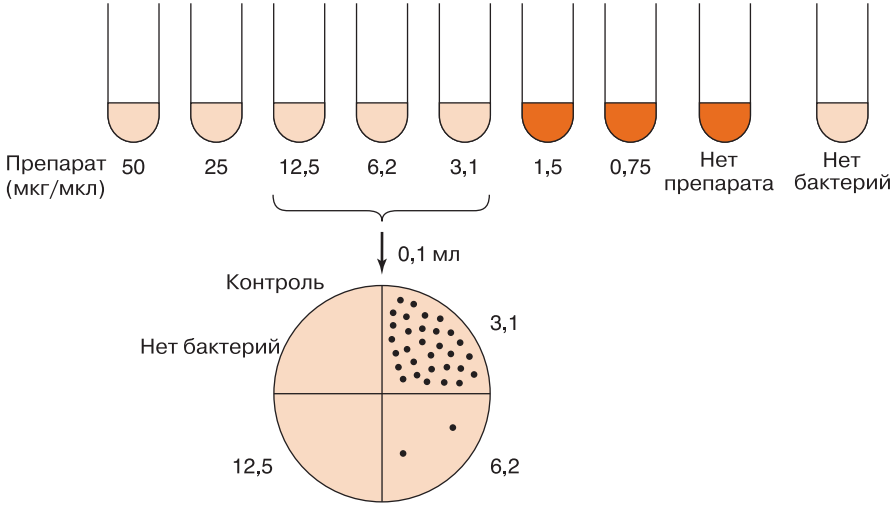


Рис. 11–2. Определение минимальной подавляющей концентрации (МПК) и минимальной бактерицидной концентрации (МБК). **Вверху**: Микроорганизм, выделенный от пациента, добавляют в пробирки, содержащие снижающуюся концентрацию антибиотика. После инкубации при 37 °C в течение ночи рост бактерий оценивают визуально. Самая низкая концентрация, которая ингибирует рост, т. е. 3,1 мкг/мкл, и есть МПК. Однако в этой точке неизвестно, погибла ли бактерия или антибиотик только ингибировал ее рост. Чтобы определить, является ли концентрация антибиотика бактерицидной, т. е. чтобы определить МБК, небольшое количество (0,1 мл) из пробирок помещают на чашки с агаром, не содержащим никакого препарата. Концентрацию антибиотика, при которой ингибируется не менее 99,9% бактериальных колоний, т. е. 6,2 мкг/мкл, и называют МБК.

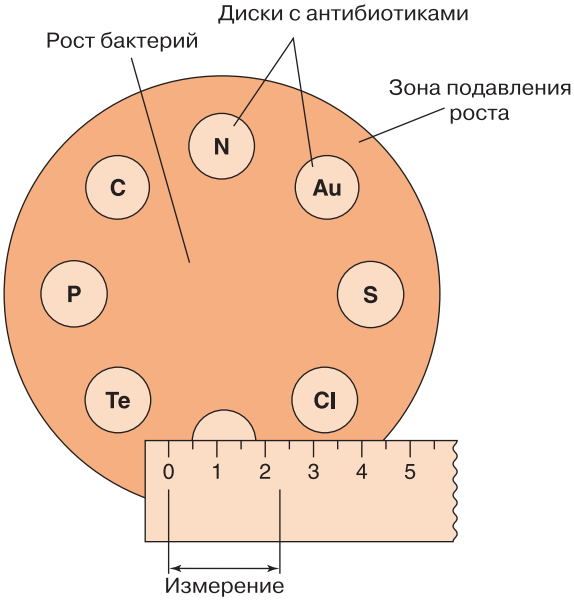


Рис. 11–3. Тест на чувствительность к антибиотикам. Зона подавления окружает несколько дисков, содержащих антибиотики. Зона определенного диаметра или более указывает на чувствительность микроорганизма. Некоторые резистентные микроорганизмы продолжают рост вплотную к диску, например диск N. (С разрешения из: Wistreich GA, Lechtman Max D. *Laboratory Exercises in Microbiology*. 5th ed. Copyright by Macmillan; Fig, 29.2, p. 237.)

подавляющую концентрацию (МПК), т. е. как самую низкую концентрацию препарата, которая ингибирует рост микроорганизма. МПК определяется при посеве микроорганизма, выделенного у пациента, в серию пробирок или чашек, содержащих двойные разведения препарата (рис. 11–2). После инкубации при 35 °С в течение 18 ч, самая низкая концентрация, оказавшаяся способной предотвратить видимый рост микроорганизма, и есть МПК. Это дает врачу точную информацию для выбора антибиотика и его дозы.

Второй метод определения чувствительности к антибиотикам — диско-диффузионный метод, при котором диски, содержащие разные антибиотики, размещают на поверхности чашки с агаром, куда был посеян микроорганизм, выделенный у пациента (рис. 11–3). После инкубации при 35 °С в течение 18 ч, во время которых антибиотик диффундирует из диска в питательную среду, определяют диаметр зоны подавления роста микроба. Размер зоны подавления сравнивают со стандартом и определяют чувствительность микроорганизма к препарату.

Минимальная бактерицидная концентрация

При определенных инфекциях, таких как эндокардит, важно знать концентрацию препарата, которая действительно убивает, а не просто подавляет рост. Эта

концентрация называется **минимальной бактерицидной концентрацией** (МБК), определяется забором небольшой пробы (0,01 или 0,1 мл) из пробирки, использованной для определения МПК, и наносится на поверхность чашки с агаром без антибиотика (рис. 11–2). Любые микроорганизмы, которые были подавлены, но не погибли, теперь получают возможность расти, поскольку препарат был разбавлен питательной средой. После инкубации при 35 °С в течение 48 ч самая низкая концентрация антибиотика, при которой число колоний уменьшилось на 99,9% по сравнению с контролем без препарата и называется МБК. Бактерицидные препараты обычно имеют МБК равную или очень близкую к МПК, тогда как у бактериостатических препаратов МБК обычно значительно выше, чем МПК.

Бактерицидная активность плазмы

При лечении эндокардита важно определить эффективность препарата по анализу его способности убивать микроорганизмы в плазме пациента. Этот тест называется **бактерицидная активность плазмы** и технически похож на определение МБК, с той разницей, что исследуют образец плазмы пациента, а не стандартный раствор препарата, разведенного вдвое. После стандартного посева микроорганизма и инкубации смеси при 35 °С в течение 18 ч небольшая проба пересевается на чашку с кровяным агаром и определяется разведение плазмы, которое убивает 99,9% микроорганизмов. Клинический опыт показывает, что пиковая[1] бактерицидная активность плазмы 1:8 или 1:16 адекватна для успешного лечения эндокардита.

Продукция β-лактамаз

При некоторых инфекциях, вызванных определенными микроорганизмами, такими как *St. aureus* и *Haemophilus influenzae*, важно как можно скорее узнать, продуцирует ли выделенный у пациента микроорганизм β-лактамазу. Для этого можно использовать экспресс-анализ на наличие ферментов, который дает ответ за несколько минут, в отличие от исследования МПК или дискодиффузионного теста, продолжительность которых составляет около 18 ч.

Обычно применяется хромогенная методика определения β-лактамов, при которой окрашенный β-лактамный препарат добавляют в суспензию микроорганизмов; если β-лактамаза имеется, гидролиз β-лактамного кольца приводит к потере цвета в течение 2–10 мин. Можно использовать диски, импрегнированные окрашенным β-лактамом.

Применение комбинаций антибиотиков

В большинстве случаев для минимизации побочных эффектов следует выбрать один, эффективный, антимикробный препарат. Иногда возникают ситуации, в которых назначают два или более препаратов:

[1] Вариант этого теста — один забор плазмы, сделанный вскоре после того, как препарат был введен («пиковая концентрация»), другой — незадолго перед введением следующей дозы. Еще один важный параметр — количество вводимой живой культуры микроорганизма (размер инокулята).

(1) При лечении тяжелых инфекций, до получения результатов идентификации микроорганизма.
(2) Для достижения синергичного ингибирующего эффекта определенных микроорганизмов.
(3) Для профилактики появления резистентных микроорганизмов. (Если бактерия становится резистентной к одному микроорганизму, ее уничтожит второй препарат, таким образом предупреждая появление резистентных штаммов.)

Два препарата могут взаимодействовать одним из нескольких способов (рис. 11–4). Обычно они индифферентны по отношению друг к другу. Иногда их взаимодействие **синергично**, т. е. эффект двух препаратов значительно превышает простую сумму их эффектов по отдельности. Редко совместный эффект двух препаратов бывает антагонистическим, при этом результат значительно менее эффективен, чем сумма эффектов при действии их по отдельности.

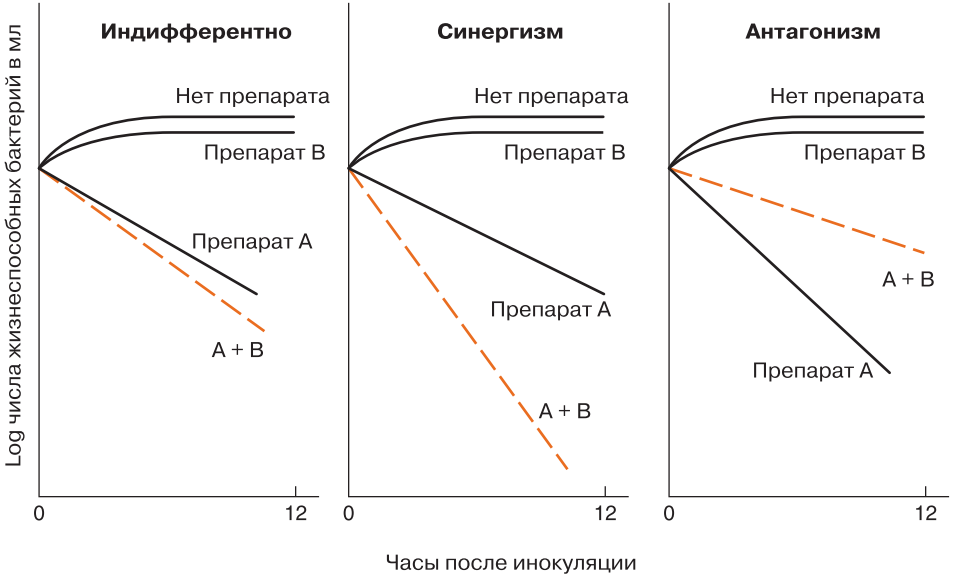


Рис. 11–4. Взаимодействие лекарств. Сплошные линии представляют реакцию бактерий только на препарат А, только на препарат В или отсутствие препарата. Пунктирные линии обозначают реакцию на совместное действие препаратов А и В. Синергичный эффект может быть результатом различных механизмов. Например, сочетание пенициллина и аминогликозида, такого как гентамицин, оказывает синергичное действие на энтерококки (*Ent. faecalis*), потому что пенициллин повреждает клеточную стенку в достаточной степени, чтобы облегчить проникновение аминогликозида. При назначении по отдельности ни один из препаратов не оказывается эффективным. Вторым примером может служить сочетание сульфонамида с триметопримом. В этом случае оба препарата действуют на один и тот же метаболический путь так, что, если один препарат не ингибирует фолиевую кислоту в достаточной степени, второй препарат обеспечит эффективное подавление, блокируя следующий этап метаболического пути.

Хотя антагонизм между двумя антибиотиками не типичен, есть один клинически значимый пример. Он касается применения пенициллина в сочетании с бактериостатическим препаратом тетрациклином при лечении менингита, вызванного *Str. pneumoniae*. Антагонизм развивается потому, что тетрациклин ингибирует рост микроорганизма, таким образом препятствуя бактерицидному эффекту пенициллина, который убивает только растущие микроорганизмы.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Существует четыре механизма возникновения антибиотикорезистентности: (1) **разрушение препарата ферментами**, (2) **модификация мишеней препарата**, (3) **снижение проницаемости** для препарата и (4) **активное выведение** препарата.
- В большинстве случаев резистентность — следствие генетических изменений микроорганизма, вызванных либо хромосомными мутациями, либо приобретением плазмид или транспозонов.

Генетические основы резистентности

- **Хромосомальные мутации** обычно либо **изменяют мишени действия препарата** так, что препарат не связывается с бактерией, либо **изменяют мембраны** так, что он не проникает в клетку в достаточной степени. Хромосомные мутации встречаются редко (возможно, 1 на 10 млн микроорганизмов) и часто касаются одного препарата или одной группы препаратов.
- **Плазмиды вызывают лекарственную резистентность, кодируя ферменты**, которые разрушают или модифицируют препараты. Резистентность, связанная с плазмидами, **встречается чаще**, чем связанная с хромосомами, и нередко касается **множества препаратов** или групп препаратов.
- **Плазмиды резистентности** (R-плазмиды, R-факторы) обычно несут два набора генов. В одном наборе закодированы ферменты, которые разрушают или модифицируют препараты, в другом — белки, **осуществляющие конъюгацию**, основной процесс, при помощи которого гены резистентности передаются от одной бактерии к другой.
- **Транспосоны** — небольшие фрагменты ДНК, **перемещающиеся от одного локуса бактериальной хромосомы к другому** или от бактериальной хромосомы в плазмиду. **Транспосоны часто несут гены лекарственной резистентности**. Многие R-плазмиды несут один или более транспозонов.

Специфические механизмы резистентности

- Резистентность к пенициллинам и цефалоспоринам осуществляется тремя основным механизмам: (1) разрушением β-лактамазами, (2) мутацией генов, кодирующих пенициллин-связывающие белкии (3) снижением проницаемости плазматической мембраны. **Разрушение β-лактамазами — наиболее важный механизм**.

- Резистентность к ванкомицину вызывает изменение **D-аланил-D-аланиновой части белка в пептогликане на D-аланил-D-лактат**, что приводит к неспособности ванкомицина к связыванию.
- Резистентность к аминогликозидам осуществляется тремя основными механизмам: (1) модификацией препарата при помощи **фосфорилирования**, **аденилирования** и **ацетилирования с помощью ферментов**, (2) мутаций в генах, кодирующих один из 30S рибосомальных белков и (3) снижением проницаемости мембран.
- Резистентность к **тетрациклинам** возникает либо в результате снижения проницаемости мембран, либо **активного транспорта** препарата из бактерии.
- Резистентность к эритромицинам в первую очередь вызывает кодируемый плазмидой фермент, который **метилирует 23S рибосомальную РНК**, блокируя таким образом связывание препарата.
- Резистентность к сульфаниламидам в первую очередь — следствие **активного экспорта** препарата из бактерии закодированным в плазмиде ферментом.
- Резистентность к хинолонам в первую очередь вызывают **мутации** в гене, кодирующем бактериальную ДНК-гиразу.
- Резистентность к рифампину в первую очередь вызывают **мутации** в гене, кодирующем бактериальную РНК-полимеразу.
- Резистентность к изониазиду в первую очередь — следствие **утраты бактериальной пероксидазы** (каталазы), которая активирует метаболит изониазида, ингибирующий синтез миколовой кислоты.

Негенетические причины резистентности

- Негенетические причины отсутствия подавления бактерий антибиотиками могут заключаться в том, что препараты не достигают бактерий, находящихся в полости абсцесса; некоторые препараты, такие как пенициллин, не убивают бактерий, которые не растут. Наличие инородных тел также затрудняет успешную антибиотикотерапию.

Тестирование на чувствительность к антибиотикам

- **Минимальная подавляющая концентрация** (МПК) определяется как самая низкая концентрация препарата, которая **ингибирует рост** бактерии, выделенной у пациента. Этот тест не дает информации о том, убита бактерия или просто прекратила расти.
- **Минимальная бактерицидная концентрация** (МБК) — самая низкая концентрация препарата, которая **убивает** бактерии, выделенные у пациента. При определенных заболеваниях, таких как эндокардит, часто необходимо применять именно бактерицидные концентрации препарата.

Применение комбинаций антибиотиков

- Два или более антибиотиков применяют при определенных обстоятельствах, таких как лечение угрожающих жизни инфекций до идентификации возбудителя, для предупреждения появления резистентных бактерий при продолжительном лечении и для достижения синергического (усиленного) эффекта.
- **Синергический эффект** — усиление эффекта при одновременном назначении двух препаратов, значительно превышающее сумму эффектов каждого по отдельности. Наилучшим примером синергизма может служить значительный бактерицидный эффект комбинации пенициллина с аминогликозидом на энтерококки при сравнении с незначительным эффектом в такой ситуации каждого из этих препаратов в отдельности.

Практические вопросы:
USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Основы бактериологии», с. 1039) и Части XIII (с. 1141).

12

Бактериальные вакцины

Бактериальные заболевания можно предупредить при помощи иммунизации, которая может быть активной или пассивной. **Активный** иммунитет возникает при иммунизации вакцинами, приготовленными из бактерий или их продуктов. В этой главе будут представлены обобщенные данные о типах вакцин (табл. 12–1); детальная информация относительно каждой вакцины размещена в главах, посвященных специфическим микроорганизмам. **Пассивный** иммунитет обеспечивается введением готовых антител (иммуноглобулинов), содержащихся в препаратах. Иммуноглобулины применяются при бактериальных заболеваниях, описанных ниже. Пассивно-активная иммунизация подразумевает введение одновременно иммуноглобулинов для обеспечения немедленной защиты и вакцины для обеспечения долговременной защиты. Этот подход описан ниже в разделе, посвященном столбнячному антитоксину.

Активный иммунитет

Бактериальные вакцины состоят из капсульных полисахаридов, инактивированных белковых экзотоксинов (токсоидов), убитых бактерий или живых ослаб-

Таблица 12–1. Современные бактериальные вакцины (2009 г.)

Применение	Микроорганизм	Заболевание	Антиген
Типичное применение	*Corynebacterium diphtheriae*	Дифтерия	Токсоид
	Clostridium tetani	Столбняк	Токсоид
	Bordetella pertussis	Коклюш	Бесклеточные (очищенные белки) или убитые микроорганизмы
	Haemophilus influenzae	Менингит	Полисахарид капсулы, конъюгированный на белковом носителе
	Streptococcus pneumoniae	Пневмония	Полисахарид капсулы или он же, конъюгированный на белковом носителе
	Neisseria meningitidis	Менингит	Полисахарид капсулы или он же, конъюгированный на белковом носителе
Особые ситуации	*Salmonella typhi*	Брюшной тиф	Живые бактерии или капсульный полисахарид
	Vibrio cholerae	Холера	Убитые микробные клетки
	Yersinia pestis	Чума	Убитые микробные клетки
	Bacillus anthracis	Сибирская язва	Частично очищенный белок
	Mycobacterium bovis	Туберкулез	Живые микробные клетки
	Francisella tularensis	Туляремия	Живые микробные клетки
	Rickettsia prowazekii	Тиф	Убитые микробные клетки
	Coxiella burnetii	Ку-лихорадка	Убитые микробные клетки

Таблица 12–2. Вакцины, рекомендованные детям в возрасте от 0 до 6 лет (2009 г.)

Бактериальные вакцины	Вирусные вакцины
Коклюшная бесклеточная, дифтерийный токсоид, столбнячный токсоид (КДС)	Гепатит А
Haemophilus influenzae тип b (Hib)	Гепатит В
Менингококковая	Грипп
Пневмококковая	Корь, краснуха, эпидемический паротит
	Полиовирусная, инактивированная
	Ротавирусная
	Ветряная оспа

ленных бактерий. Современные бактериальные вакцины и показания к их применению описаны ниже. В табл. 12–2 перечислены бактериальные (и вирусные) вакцины, рекомендованные детям от 0 до 6 лет на 2009 г.

Капсульные полисахаридные вакцины

(1) Вакцина против *Streptococcus pneumoniae* содержит полисахариды капсулы 23 превалирующих серотипов. Она рекомендована лицам старше 60 лет и пациентам любого возраста с такими хроническими заболеваниями, как диабет и цирроз, а также со сниженной функцией селезенки или после спленэктомии. Вторая вакцина содержит полисахариды капсулы семи серотипов пневмококков, соединенных с белком (дифтерийный токсоид), применяется для защиты маленьких детей с отсутствием ответа на неконъюгированную вакцину.

Потенциальная проблема применения пневмококковой вакцины, содержащей семь антигенов, заключается в том, что при **замещении новыми серотипами существующих серотипов пневмококков** появляется вероятность неэффективности вакцинации. Имеются данные о повышение частоты инвазивных пневмококковых инфекций, вызванных штаммами, не входящими в вакцину (серотип 19А), и рассматривается необходимость добавления этого серотипа в вакцину.

(2) Вакцина против *Neisseria meningitidis* содержит капсульные полисахариды четырех важных типов (А, С, W–135 и Y). Существуют две формы вакцины: одна содержит полисахариды, конъюгированные с белком (дифтерийный токсоид), другая — только полисахариды. Вакцинация показана при высоком риске заболевания менингитом, например, у студентов (в общежитии) и новобранцев (в учебном лагере) или перед поездкой в регион, эпидемически неблагоприятный в отношении менингококковой инфекции.

(3) Вакцина против *Haemophilus influenzae* содержит полисахарид типа b, конъюгированный с дифтерийным токсоидом или другим белком. Назначают детям в возрасте 2 и 15 месяцев для профилактики менингита. Капсульный полисахарид для маленьких детей является слабым антигеном, но в сочетании с белком значительно усиливается иммуногенность.

Доступна комбинированная вакцина, содержащая эту вакцину и вакцины против коклюша, дифтерии и столбняка (КДС).

(4) Одна из вакцин против брюшного тифа содержит полисахарид капсулы *Salmonella typhi*. Целесообразна вакцинация лиц, проживающих или отправляющихся в регионы с высокой заболеваемостью брюшным тифом; имеющих тесный контакт с инфицированными пациентами или хроническими носителями.

Токсоидные вакцины

(1) Вакцина против *Corynebacterium diphtheriae* содержит токсоид (обработанный формальдегидом экзотоксин). Иммунизация против дифтерии показана всем детям и вводится тремя дозами: в 2, 4 и 6 месяцев после рождения с поддерживающей дозой через 1 год. Дальнейшая ревакцинация проводится по эпидемиологическим показаниям.

(2) Вакцина против *Clostridium tetani* содержит столбнячный токсоид, вакцинация проводится одновременно с вакциной против дифтерии. Дальнейшая ревакцинация проводится по эпидемиологическим показаниям.

(3) Вакцина против *Bordatella pertussis* содержит коклюшный токсоид и другие белки. Она описана в следующем разделе.

Очищенные белковые вакцины

(1) Имеется два типа вакцин против *B. pertussis*: бесклеточная вакцина, содержащая очищенные белки, и вакцина, содержащая убитые бактерии. Бесклеточная вакцина рекомендована в США. Основным антигеном в бесклеточной вакцине является инактивированный токсин коклюша (коклюшный токсоид), но для полной защиты необходимы и другие белки, такие как филаментный гемагглютинин и пертактин. Коклюшный токсин вакцины инактивируется *генноинженерным* внесением двух аминокислотных замен, выключающих его токсическое действие (АДФ-рибозилирование), но сохраняющих его антигенность. Это первая вакцина, содержащая генетически инактивированный токсин. Вакцина применяется у детей любого возраста для профилактики коклюша. Обычно она назначается в комбинации с токсоидами дифтерии и столбняка (КДС).

(2) Вакцина *Bacillus anthracis* содержит «защитный антиген», выделенный из микроорганизма. Проводится лицам, работа которых сопряжена с риском контакта с микроорганизмом.

Живые ослабленные бактериальные вакцины

(1) Вакцина против туберкулеза содержит живой ослабленный штамм *Mycobacterium bovis* и называется БЦЖ. В некоторых странах рекомендуется вакцинация детей при высоком риске контакта с пациентом с активным туберкулезом.

(2) Одна из вакцин против брюшного тифа содержит живые ослабленные *Sal. typhi*. Показана лицам, проживающим или посещающим регионы

с высоким уровнем заболеваемости брюшным тифом, а также лицам, имеющим тесный контакт либо с инфицированными, либо с хроническими носителями.

(3) Вакцина против туляремии содержит живые ослабленные микроорганизмы *Francisella tularensis* и применяется главным образом при наличии риска по роду профессиональной деятельности (лабораторный персонал, ветеринары и охотники).

Убитые бактериальные вакцины

(1) Вакцина против *Vibrio cholerae* содержит убитые микроорганизмы и назначается лицам перед поездкой в регионы, эндемичные по холере.

(2) Вакцина против *Yersinia pestis* содержит убитые микроорганизмы и назначается лицам с высоким риском контакта с чумой.

(3) Вакцина против тифа содержит убитые микроорганизмы *Rickettsia rickettsiae* и применяется главным образом для иммунизации воинских контингентов.

(4) Вакцина против Ку-лихорадки содержит убитые микроорганизмы *Coxiella burnetti* и применяется для иммунизации лиц с высоким риском контакта с животными, инфицированными этим микроорганизмом.

Пассивный иммунитет

Антитоксины (иммуноглобулины) можно применять как для лечения, так и для профилактики определенных бактериальных заболеваний. Доступен ряд препаратов.

(1) **Столбнячный** антитоксин применяется для лечения столбняка и его профилактики. Целью лечения является нейтрализация несвязанного токсина для предупреждения развития заболевания, антитоксин следует вводить безотлагательно. С целью профилактики антитоксин вводят неадекватно иммунизированным лицам с контаминированными («грязными») ранами. Сначала определяется переносимость антитоксина — во избежание реакций гиперчувствительности. Кроме антитоксина этим лицам следует ввести столбнячный токсоид. Это может служить примером проведения пассивно-активной иммунизации. Токсоид и антитоксин следует вводить в разные места тела, поскольку токсоид может нейтрализовать антитоксин.

(2) **Ботулинический** антитоксин применяется для лечения ботулизма. Поскольку антитоксин может нейтрализовать несвязанный токсин и предупредить дальнейшее развитие заболевания, его следует вводить безотлагательно. Он содержит антитела против ботулотоксинов A, B и E, встречающихся чаще всего. Антитоксин получают путем иммунизации лошадей, поэтому могут развиваться реакции гиперчувствительности.

(3) **Дифтерийный** антитоксин применяется для лечения дифтерии. Поскольку антитоксин может нейтрализовать несвязанный токсин и предупредить дальнейшее развитие заболевания, его следует вводить безотлагательно. Получают путем иммунизации лошадей, поэтому могут развиваться реакции гиперчувствительности.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Иммунитет против определенных бактериальных инфекций может быть усилен путем иммунизации бактериальными антигенами (**активный иммунитет**) или введением готовых антител (**пассивный иммунитет**).

Активная иммунизация

- Активную иммунизацию можно проводить с помощью вакцин, состоящих из (1) **бактериальных капсульных полисахаридов**, **токсоидов**, **цельных бактерий** (убитых или живых, но ослабленных) или (2) **очищенных бактериальных белков**.
- **Вакцины**, **содержащие полисахариды капсулы** в качестве антигенов, применяются против инфекций вызванных *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitides* и *Salmonella typhi*. Полисахариды капсулы в пневмококковой вакцине, менингококковой вакцине и вакцине против *H. influenzae* могут быть конъюгированы с белком для стимуляции иммунного ответа.
- Две вакцины содержат **токсоиды** в качестве антигенов: против **дифтерии** и **столбняка**. **Токсоид является инактивированным токсином**, утратившим способность вызывать заболевание, но сохранившим свою иммуногенность. (Вакцина против коклюша кроме токсоида содержит и другие бактериальные белки.)
- Две вакцины в качестве антигенов содержат очищенные бактериальные белки. Чаще других используется бесклеточная **коклюшная вакцина**, которая в сочетании с дифтерийным и столбнячным токсоидами может применяться у всех детей. Вакцина **против сибирской язвы** также содержит очищенные белки и рекомендована только лицам с вероятным контактом с микроорганизмом.
- Вакцина BCG против туберкулеза содержит живые, ослабленные *Mycobacterium bovis* и применяется в странах, где это заболевание эндемично. Одна из вакцин против тифа содержит живые, ослабленные *клетки Sal. typhi*.
- Вакцины против холеры, чумы, тифа и Ку-лихорадки содержат цельные убитые бактерии. Эти вакцины используются для иммунизации лиц, имевших контакт с возбудителем.

Пассивная иммунизация

- Пассивная иммунизация в виде готовых **антитоксинов** применяется для профилактики и лечения **столбняка**, **ботулизма** и **дифтерии**. Эти три заболевания вызываются экзотоксинами. Антитоксины (антитела против экзотоксинов) связываются с экзотоксинами и предупреждают токсический эффект, т. е. они **нейтрализуют** токсины.

Пассивно-активная иммунизация

- Включает обеспечение как немедленной (но кратковременной) защиты с помощью готовых антител, так и долговременную защиту с помощью активной иммунизации. Прекрасным примером применения пассивно-активной иммунизации может служить профилактика столбняка у иммунизированных лиц с контаминированными ранами. Таким пациентам вводится столбнячный антитоксин и столбнячный токсоид. Препараты следует вводить в различные участки тела, так, чтобы антитела антитоксина не нейтрализовали токсоид.

Практические вопросы:
USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Основы бактериологии», с. 1039) и Части XIII (с. 1141).

13

Стерилизация и дезинфекция

Стерилизация — метод уничтожения или удаления всех микроорганизмов, включая споры бактерий, которые обладают высокой устойчивостью. Стерилизацию обычно выполняют автоклавированием, которое состоит из нагревания паром при 121 °С под избыточным давлением 1 атм. в течение 15 мин. Хирургические инструменты, которые могут быть повреждены влажным жаром, обычно стерилизуют воздействием оксида этилен, а большинство инфузионных растворов стерилизуют фильтрацией.

Дезинфекция — метод уничтожения большинства, но не всех, микроорганизмов. При адекватной дезинфекции большинство возбудителей погибает, но некоторые микроорганизмы и споры бактерий могут выжить. Дезинфектанты различаются по своей способности повреждать ткани в результате действия активных фенолосодержащих соединений, которые можно использовать только на неживых объектах. Менее токсичные дезинфектанты, такие как этанол и йод, могут быть использованы для обработки поверхности кожи. Химические соединения, применяемые для уничтожения микроорганизмов на поверхности кожи и слизистых, называются **антисептики**.

Скорость уничтожения микроорганизмов

Гибель микроорганизмов происходит с определенной скоростью и зависит в основном от двух параметров: концентрации препарата и длительности его воздействия. Скорость уничтожения определяется соотношением:

$$N \rightarrow 1/CT.$$

Количество выживших бактерий (N) обратно пропорционально концентрации препарата (C) и времени его воздействия (T). Показатели CT часто объединяют в понятие «доза». Иначе говоря, число уничтоженных микроорганизмов прямо пропорционально CT. Количество выживших микробов может быть подсчитано по количеству возникших колоний. Гибель определяется как неспособность к репродукции. В определенных ситуациях погибшие бактерии могут стать причиной некоторых проблем (см. с. 91).

Химические вещества

Способность химических соединений убивать микроорганизмы широко варьирует. Количественно эти различия выражаются **фенольным коэффициентом**, который показывает соотношение концентрации фенола к концентрации вещества, необходимого для уничтожения такого же количества при стандартных условиях теста.

Химические вещества действуют главным образом по одному из трех механизмов: (1) разрушение липидных клеточных мембран, (2) модификация белков и (3) модификация ДНК. Действие каждого из нижеприведенных химических веществ было отнесено в одну из трех категорий, но некоторые из них обладают несколькими механизмами.

Разрушение клеточных мембран

Этиловый спирт

Этанол широко применяется для обработки кожи перед иммунизацией или венепункцией. Его действие приводит к дезорганизации структуры липидных мембран, а также денатурирации белка. Для максимальной активности этанолу требуется присутствие воды, т. е. он значительно более эффективен в виде 70%-го раствора, чем 100%-го. Этиловый спирт концентрацией 70% часто используют в качестве антисептика для обработки кожи перед венепункцией. Однако, поскольку он не так эффективен, как йод-содержащие соединения, последние следует использовать перед забором крови для посева или установкой внутривенных катетеров.

Детергенты

Детергенты — поверхностноактивные вещества, состоящие из длинноцепочечных жирорастворимых гидрофобных частей и полярных гидрофильных групп, которые могут быть катионами, анионами или неионными группами. Эти сурфактанты взаимодействуют с липидами клеточных мембран через свои гидрофобные цепочки и окружающей водой через полярную группу, разрушая внешнюю мембрану. Четвертичные соединения аммония (бензалкониум хлорид) — катионные детергенты широко, которые используются как кожный антисептик.

Фенолы

Фенолы были первыми дезинфектантами, примененными в операционной (Листером в 1860-х годах), но в наше время их применяют редко в связи с тем, что они слишком токсичные. Гексахлорофен, бифенол с шестью атомами хлора, используется в качестве бактерицидного мыла, однако опасение относительно нейротоксичности ограничивает его применение. Другое производное фенола — крезол (метилфенол) — активный ингредиент лизола. Фенолы не только повреждают мембраны, но и денатурируют белки.

Модификация белков

Хлориды

Хлориды применяются в качестве дезинфектантов в системах водоснабжения и плавательных бассейнах. Они также являются активным компонентом гипохлорита (отбеливатель, Клорокс), который применяется как дезинфектант

в домашних и больничных условиях. Хлориды — мощные окислители, разрушающие сульфгидрильные группы ферментов, превращая их в неактивные дисульфиды.

Йод

Йод — наиболее эффективный кожный антисептик, применяется в медицинской практике перед забором крови для посева или установкой внутривенных катетеров, поскольку имеется вероятность контаминации образцов крови компонентами кожной микрофлоры, такими как *St. epidermidis*. Йод, как и хлориды, является оксидантом, инактивирующим содержащие сульфгидрильную группу ферменты. Он также специфично связывается с тирозином, имеющимся в составе белков.

Йод поставляется в двух формах:

(1) Настойка йода (2%-й раствор йодида калия в этаноле) применяется для подготовки кожи перед забором крови для посева. Поскольку настойка йода может вызвать раздражение кожи, ее остатки после высыхания удаляют этанолом.
(2) Йодофоры — комплексы йода с детергентами, которые часто применяют для обработки кожи перед операцией, поскольку они в меньшей степени раздражают кожу, чем настойка йода.

Тяжелые металлы

Ртуть и серебро обладают наиболее высокой антибактериальной активностью среди тяжелых металлов и широко применяются в медицине. Они действуют, связываясь с сульфгидрильными группами, блокируя активные центры ферментов. Тимеросал (Мертиолат) и мербромин (Меркурохром), которые содержат ртуть, применяются как кожные антисептики. Капли нитрата серебра применяют для профилактики инфекций глаз новорожденных. Сульфадиазин серебра применяется для профилактики инфицирования ожоговых ран.

Перекись водорода

Перекись водорода применяется в качестве антисептика для обработки ран и дезинфекции контактных линз. Ее эффективность ограничена способностью микроорганизмов продуцировать каталазу, фермент, разрушающий H_2O_2. (Пузырьки, образующиеся при контакте перекиси с тканями в ране, состоят из кислорода, появляющегося в результате разрушения H_2O_2 тканевой каталазой.) Перекись водорода является окислителем, воздействующим на сульфгидрильные группы, что приводит к подавлению активности ферментов.

Формальдегиды и глутаральдегиды

Формальдегид, который доступен в виде 37%-го водного раствора (формалина), денатурирует белки и нуклеиновые кислоты. И белки, и нуклеиновые кислоты содержат жизненно важные $-NH_2$ и $-OH$ группы, которые алкилируются

гидроксиметильной группой формальдегида. Глутаральдегид, имеющий две активные альдегидные группы, в 10 раз более эффективен, чем формальдегид, при этом менее токсичен. В больницах он применяется при стерилизации оборудования для респираторной терапии.

Оксид этилена

Газообразный оксид этилена широко применяется для стерилизации термочувствительных материалов, таких как хирургические инструменты и пластик. Он убивает путем денатурации белков и нуклеиновых кислот: гидроксиэтильные группы взаимодействуют с атомами водорода в амино- и гидроксильных группах.

Кислоты и щелочи

Сильные кислоты и щелочи вызывают денатурацию белков. Хотя большинство бактерий чувствительны, важно заметить, что *Mycobacterium tuberculosis* и другие микобактерии относительно резистентны к 2%-у NaOH, которая применяется в микробиологических лабораториях для обработки мокроты перед посевом. Слабые кислоты, такие как бензойная, пропионовая и лимонная, часто применяются в качестве консервантов пищевых продуктов, поскольку они обладают бактериостатическим эффектом. Действие этих кислот комплексное и связано с их органической частью (бензоат) и снижением pH.

Модификация нуклеиновых кислот

Ряд красителей не только окрашивают микроорганизмы, но и ингибируют их рост. Один из них, кристаллический виолет (генцианвиолет), применяется как кожный антисептик. Его действие основано на связывании положительно заряженных молекул красителя с отрицательно заряженными фосфатными группами нуклеиновых кислот. Малахитовый зеленый, трифениламиновый краскоподобный кристаллический виолет, является компонентом среды Левенштейна–Йенсена, которая применяется для выращивания *M. tuberculosis*. Краситель ингибирует рост ненужных микроорганизмов в мокроте в течение 6-недельного инкубационного периода.

Физические факторы

Физические факторы действуют путем передачи энергии в виде тепла или излучения, либо удалением микроорганизмов при фильтрации.

Нагревание

Тепловая энергия используется тремя способами: в форме влажного тепла (кипячение или автоклавирование), сухого тепла или пастеризации. Основной эффект нагревания — денатурация белков, дополнительно может происходить

повреждение мембран и ферментативное расщепление ДНК. Влажное тепло стерилизует при более низких температурах, чем сухое, поскольку вода помогает разрушать нековалентные связи, например, водородные связи, которые удерживают белковые цепочки в области формирования вторичных и третичных структур.

Наиболее часто применяется стерилизация влажным теплом, обычно **автоклавирование**. Поскольку споры бактерий резистентны к кипячению (100 °С на уровне моря), их необходимо обрабатывать более высокой температурой; это невозможно без повышения давления. Для этой цели применяются камеры-автоклавы. В них пар под избыточным давлением 1 атм достигает температуры 121 °С, которая поддерживается в течение 15–20 мин. Это приводит к гибели даже высокоустойчивых к нагреванию спор *Clostridium botulinum* — возбудителя ботулизма. Для тестирования эффективности процесса автоклавирования применяются спорообразующие микроорганизмы, представители рода *Clostridium*.

Стерилизация сухим нагреванием требует температуры около 180 °С в течение 2 ч. Этот процесс применяется главным образом для изделий из стекла и используется реже, чем автоклавирование.

Пастеризация, которая применяется главным образом для увеличения продолжительности сохранения молока, состоит из его нагревания до 62 °С в течение 30 мин с последующим быстрым охлаждением (часто применяется «мгновенная» пастеризация при 72 °С на 15 с). Этого достаточно для уничтожения вегетирующих *Mycobacterium bovis*, *Salmonella*, *Streptococcus*, *Listeria* и *Brucella*, которые могут контаминировать молоко, но не для стерилизации молока.

Облучение

Для уничтожения микроорганизмов применяются два типа облучения: **ультрафиолетовое (УФО) и рентгеновское**. Максимальной антимикробной активности УФО достигает при 250–260 нм, что соответствует длине волны в диапазоне максимального поглощения пуриновыми и пиримидиновыми основаниями ДНК. Наиболее значительным повреждением в результате УФО является формирование тиминовых димеров, кроме того, происходит присоединение гидроксильных групп к этим основаниям. В результате подавляется репликация ДНК и микроорганизмы прекращают расти. Клетки обладают механизмом восстановления повреждений, вызванных УФО, за счет расщепления димеров в присутствии видимого света (фотореактивация) или удаления поврежденных димерных оснований независимо от видимого спектра света (восстановление в темноте). Поскольку УФО может повреждать роговицу и кожу, его применение в медицине ограничено. Тем не менее оно применяется в больницах для уничтожения микробов, особенно в операционных, когда в них не работают. Споры бактерий очень устойчивы и для их уничтожения необходимы дозы в 10 раз превышающие необходимые для уничтожения вегетирующих бактерий.

Рентгеновское облучение обладает более высокой энергией и проникающей силой, чем УФО, и убивает в основном за счет образования свободных радикалов, т. е. продукции гидроксильных радикалов при гидролизе воды. Такие высо-

коактивные радикалы могут разрушать ковалентные связи ДНК и убивать микроорганизмы. Соединения, содержащие сульфгидрильную группу, такие как аминокислота цистеин, могут защитить ДНК от атаки свободных радикалов. Другой механизм — разрушение ковалентных связей ДНК с разрывом цепи, по-видимому, менее важен, чем свободно-радикальное окисление.

Рентгеновское облучение быстро убивает вегетирующие клетки, но споры значительно более устойчивы, что вероятно связано с более низким содержанием воды. Рентгеновское облучение в медицине применяется для стерилизации термочувствительных предметов, таких как шовный материал, хирургические перчатки, изделия из пластика, в том числе — шприцы.

Фильтрация

Фильтрация применяется для стерилизации растворов, содержащих термочувствительные компоненты. В прошлом растворы для внутривенного применения автоклавировали, но термоустойчивый эндотоксин клеточной стенки погибших грамотрицательных бактерий вызывал лихорадку у пациентов, которым вводили такой раствор внутривенно. В связи с этим в настоящее время такие растворы фильтруют, устраняя **пирогенные компоненты** перед автоклавированием.

Обычно применяют фильтры из нитроцеллюлозы с размером пор 0,22 мкм. Это позволяет задерживать все бактерии и споры. Работа фильтров связана с физической задержкой всех частиц, размер которых превышает размер пор и захватом даже несколько меньших частиц за счет электростатического притяжения частиц к фильтру.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Стерилизация — метод **уничтожения всех** форм микробной жизни, включая споры бактерий. **Споры резистентны к кипячению**, в связи с чем стерилизация медицинского оборудования обычно достигается при 121 °С в течение 15 мин в автоклаве. Стерилизация термочувствительных материалов проводится оксидом этилена. Жидкости можно стерилизовать при помощи фильтрации.
- Дезинфекция — способ уменьшения числа бактерий до уровня достаточно низкого, чтобы заболевание стало маловероятным. Споры и некоторые бактерии при этом выживают. Например, дезинфекция водоснабжения достигается обработкой хлоридами. Дезинфекция кожи перед венепункцией достигается за счет обработки кожи 70%-м этанолом. Дезинфектанты, обеспечивающие более мягкую обработку кожи и других тканей, такие как 70%-й этанол, называются **антисептиками**.
- Количество микробов, уничтоженных химическими веществами или облучением, пропорционально **дозе**, которая равна концентрации препарата, умноженной на время экспозиции.
- Химические вещества убивают бактерии по одному из трех механизмов: разрушением липидных клеточных мембран, модификацией белков или модификацией ДНК.

- Физическое воздействие убивает (или удаляет) микроорганизмы в результате одного из трех процессов: нагревания, облучения или фильтрации.
- Нагревание обычно доводят до температуры выше точки кипения (121 °C) для того, чтобы убить споры, но термочувствительные продукты, такие как молоко, подвергают воздействию температур ниже точки кипения (**пастеризация**), при этом погибают потенциальные возбудители кишечных инфекций, однако стерилизация не достигается.
- Облучение, например **ультрафиолетовое** и рентгеновское, применяются для стерилизации термочувствительных предметов. Ультрафиолетовое и рентгеновское облучение **убивают**, **повреждая ДНК**.
- При помощи фильтрации можно стерилизовать жидкости, если размеры пор фильтра достаточно малы для удержания бактерий и спор. Термочувствительные жидкости, например, для внутривенного введения, часто стерилизуют фильтрацией.

Практические вопросы:

USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Основы бактериологии», с. 1039) и Части XIII (с. 1141).

ЧАСТЬ II. КЛИНИЧЕСКАЯ БАКТЕРИОЛОГИЯ

14

Обзор основных патогенов и вводная информация по анаэробным бактериям

Обзор основных патогенов

Основные патогенные бактерии представлены в табл. 14–1 и описаны в гл. с 15 по 26. Таким образом, читатель сможет сконцентрироваться на наиболее важных патогенах; бактерии, имеющие меньшее клиническое значение, описаны отдельно (см. гл. 27).

В табл. 14–1 микроорганизмы разделены на те, которые окрашиваются по Граму и те, которые — нет. Окрашиваемые микроорганизмы делятся на четыре группы: грамположительные кокки, грамотрицательные кокки, грамположительные палочки и грамотрицательные палочки. Поскольку грамотрицательных палочек много, они разделены на три группы.

Таблица 14–1. Основные патогенные бактерии

Тип микроорганизма	Род
Хорошо окрашиваемые по Граму	
Грамположительные кокки	*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*
Грамотрицательные кокки	*Neisseria*
Грамположительные палочки	*Corynebacterium*, *Listeria*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Actinomices*, *Nocardia*
Грамотрицательные палочки	
Микроорганизмы ЖКТ	
Патогены внутри и за пределами ЖКТ	*Escherichia*, *Salmonella*
Патогены в основном внутри ЖКТ	*Shigella*, *Vibrio*, *Campylobacter*, *Helicobacter*
Патогены за пределами ЖКТ	Группа *Klebsiella–Enterobacter–Serratia*, *Pseudomonas*, группа *Proteus–Providencia–Morganella*, *Bacteroides*
Микроорганизмы респираторного тракта	*Haemophilus*, *Legionella*, *Bordetella* *Brucella*, *Francisella*, *Pasteurella*, *Yersinia*
Плохо окрашиваемые по Граму	
Необлигатные внутриклеточные паразиты	*Mycobacterium*, *Mycoplasma*, *Treponema*, *Leptospira*
Облигатные внутриклеточные паразиты	*Chlamidia*, *Rickettsia*

(1) Микроорганизмы желудочно-кишечного тракта.
(2) Микроорганизмы респираторного тракта.
(3) Микроорганизмы, источником которых являются животные (возбудители зоонозов).

Для облегчения понимания микроорганизмы желудочно-кишечного тракта дополнительно разделены на три группы: (1) патогены, которые могут быть как внутри, так и за пределами желудочно-кишечного тракта, (2) патогены внутри желудочно-кишечного тракта и (3) патогены за пределами желудочно-кишечного тракта.

Как любая классификация биологических существ, эта так же не совершенна. Например, *Campylobacter* может быть возбудителем инфекций желудочно-кишечного тракта, но часто его источником оказываются животные. Тем не менее, несмотря на некоторые неопределенности, деление большого количества грамотрицательных палочек на эти функциональные категории представляется для читателя полезным.

Микроорганизмы, которые окрашиваются по Граму плохо, разделены на шесть больших категорий: виды *Mycobacterium*, которые относятся к кислотоустойчивым палочкам; виды *Mycoplasma*, у которых нет клеточной стенки и поэтому они не окрашиваются по Граму; виды *Treponema* и *Leptospira*, которые слишком тонки, чтобы их можно было разглядеть после окраски по Граму; виды *Chlamydia* и *Rickettsia*, которые хорошо окрашиваются по Гимза и другими специальными методами, но по Граму окрашиваются плохо. Виды *Chlamydia* и *Rickettsia* являются облигатными внутриклеточными паразитами, чем отличаются от остальных четырех родов.

В табл. 14–2 представлены 10 наиболее типичных «регистрируемых» бактериальных инфекций в США за 2007 г., согласно данным Центров по контролю и предупреждению болезней. Следует обратить внимание, что включены только регистрируемые заболевания и некоторые типичные состояния, а такие заболевания, как стрептококковый фарингит и импетиго, в этот список не попали. Два заболевания, передаваемые половым путем, хламидийная инфекция и гонорея, регистрируются чаще, чем все остальные; за ними в первой пятерке следуют сальмонеллез, сифилис и болезнь Лайма.

Таблица 14–2. Наиболее распространенные бактериальные заболевания в США (2007 г.[1])

Заболевание	Количество случаев
Хламидийная инфекция половых путей	1 108 374
Гонорея	355 991
Сальмонеллез	47 995
Сифилис	40 920
Болезнь Лайма	27 444
Шигеллиоз	19 758
Туберкулез	13 299
Коклюш	10 454
Стрептококковая болезнь, группа А, инвазивная	5294
Инфекция *Escherichia coli* O157, продуцирующей шига-токсин	4847

[1] Последний год, по которому имеются полные данные.

Вводная информация по анаэробным бактериям

Важные свойства

Для анаэробов характерна способность расти только в атмосфере, содержащей менее 20% кислорода, т. е. при комнатном воздухе они растут плохо либо не растут совсем. Они составляют гетерогенную группу, состоящую из различных бактерий: от тех, которые способны просто расти при 20%, до тех, которые могут расти только когда кислорода менее 0,02%. В табл. 14–2 представлены оптимальные потребности в кислороде некоторых репрезентативных групп микроорганизмов. Облигатные аэробы, такие как *Pseudomonas aeruginosa*, лучше всего растут при 20%-м содержании кислорода в окружающей среде и совсем не растут в анаэробных условиях. Факультативные анаэробы, такие как *Escherichia coli*, могут хорошо расти в любых условиях. Аэротолерантные микроорганизмы, такие как *Clostridium histolyticum*, способны расти на воздухе, но значительно более охотно размножаются при низких концентрациях кислорода. Микроаэрофильным микроорганизмам, таким как *Campylobacter jejuni*, для оптимального роста требуется пониженная концентрация кислорода (приблизительно 5%). Облигатным анаэробам, таким как *Bacteroides fragilis* и *Clostridium perfringes*, требуется почти полное отсутствие кислорода. Многие анаэробы в качестве терминального акцептора электронов используют азот, а не кислород.

Основная причина подавления роста анаэробов кислородом в том, что у них мало (или совсем нет) ферментов каталазы и супероксиддисмутазы (СОД). Каталаза и СОД обезвреживают токсические соединения — перекись водорода и супероксид, которые образуются в процессе выработки микроорганизмами энергии (см. гл. 3). Другая причина в том, что окисление жизненноважных сульфгидрильных групп ферментов подавляет возможность восстановления энергии.

Кроме концентрации кислорода рост анаэробов принципиально определяет оксислительно-восстановительный потенциал (E_h) тканей. Зоны с низким E_h, такие как зубо-десневой карман, зубной налет или ободочная кишка, хорошо поддерживают рост анаэробов. Травматические повреждения сопровождаются нарушением кровотока и гибелью тканей, что понижает E_h, создает условия для роста анаэробов и развития инфекций.

Анаэробы, имеющие клиническое значение

Анаэробы, имеющие клиническое значение, представлены в табл. 14–4. Из нее видно, что к ним относят как палочки, так и кокки, как грамположительные, так и грамотрицательные микроорганизмы. Палочки разделяют на спорообразующие, например *Clostridium*, и не спорообразующие, например *Bacteroides*. В этой книге в качестве основных бактериальных патогенов описаны три рода анаэробов: *Clostridium*, *Actinomyces* и *Bacteroides*. *Streptococcus* представляют собой род основных патогенов, состоящий из строгих и факультативных анаэробов. Остальные анаэробы имеют меньшее значение и описаны в гл. 27.

Таблица 14–3. Анаэробные бактерии, имеющие клиническое значение

Морфология	Окраска по Граму	Род
Спорообразующие палочки	+	*Clostridium*
	–	Нет
Неспорообразующие палочки	+	*Actinomyces*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*
	–	*Bacteroides*, *Fusobacterium*
Неспорообразующие кокки	+	*Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Streptococcus*
	–	*Veillonella*

Клинические инфекции

Многие из клинически значимых анаэробов входят в состав нормальной флоры человека. В этом качестве при нормальных условиях они не патогенны и вызывают заболевания, только покинув места своего привычного обитания. Есть два существенных исключения: *Clostridium botulinum* и *Clostridium tetani*, возбудители ботулизма и столбняка, соответственно, относящиеся к микроорганизмам почвы. *C. perfringens*, другой важный патоген человека, обитает в ободочной кишке и почве.

Для заболеваний, вызываемых анаэробными компонентами нормальной флоры, характерны абсцессы, которые чаще всего локализуются в мозге, легких, женских половых и желчных путях, других областях брюшной полости. Из большинства абсцессов можно выделить более одного микроорганизма: либо несколько анаэробов, либо смесь из строгих и факультативных анаэробов. Считается, что факультативные анаэробы потребляют достаточно кислорода, чтобы позволить развиваться анаэробам.

При клиническом обследовании три признака дают серьезные основания заподозрить анаэробную инфекцию: зловонный запах, наличие пузырьков газа и некроз тканей. Кроме того, возбудителями инфекций, возникающих в результате аспирации в дыхательные пути, операций на толстом кишечнике, прерывания беременности, онкологических заболеваний, укусов животных или человека, являются анаэробы.

Лабораторная диагностика

При микробиологической диагностике анаэробной инфекции до посева образца необходимо соблюдать два важных условия: (1) правильный забор материала и (2) быстрая транспортировка в лабораторию в анаэробных условиях. Правильный образец не должен содержать нормальную флору во избежание ошибочной интерпретации результата. Например, кровь, плевральная жидкость, гной и транстрахеальный аспират — подходят, но мокрота и кал — нет.

В лаборатории материал обрабатывают и засевают в анаэробных условиях. Кроме обычных диагностических критериев, таких как окраска по Граму, морфология и биохимические реакции, большое значение имеет специальная методика — газовая хроматография. С ее помощью измеряют органические кислоты, такие как муравьиная, уксусная и пропионовая.

Лечение

Основной метод — хирургическое дренирование абсцессов в сочетании с назначением антимикробных препаратов. Для лечения анаэробных инфекций обычно используют пенициллин, цефокситин, хлорамфеникол, клиндамицин и метронидазол. Следует, однако, отметить, что многие штаммы *B. frafragilis* продуцируют β-лактамазу и, как следствие, устойчивы к пенициллину.

Практические вопросы:

USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Основы бактериологии», с. 1039) и Части XIII (с. 1141).

15

Грамположительные кокки

Два рода грамположительных кокков имеют клиническое значение: *Staphylococcus* и *Streptococcus*. В этой главе описаны основные патогены человека: *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*. Стафилококки и стрептококки неподвижны и не образуют спор. Оба микроорганизма относятся к грамположительным коккам, но отличаются друг от друга по двум диагностическим критериям.

(1) При микроскопии стафилококки выглядят как гроздевидные скопления, тогда как стрептококки образуют цепочки.
(2) Биохимическое различие в том, что стафилококки продуцируют каталазу (т. е. они разрушают перекись водорода), стрептококки — нет.

Staphylococcus

Заболевания

St. aureus является причиной абсцессов, различных видов гнойных инфекций (например, эндокардит, септический артрит и остеомиелит), пищевых отравлений, синдрома ошпаренной кожи и синдрома токсического шока. Это один из основных возбудителей нозокомиальной пневмонии, септицемии и хирургической раневой инфекции, а также возбудитель инфекций кожи, таких как фолликулит, целлюлит и импетиго. Основная причина бактериального конъюнктивита.

St. epidermidis может стать причиной эндокардита и инфекции искусственных суставов. *St. saprophyticus* вызывает инфекции мочевыводящих путей. Синдром Кавасаки является заболеванием неизвестной этиологии, которое могут вызывать определенные штаммы *St. aureus*.

Наиболее важные свойства

Стафилококки — это сферические грамположительные кокки, организованные в гроздевидные скопления (рис. 15–1). Все стафилококки продуцируют **каталазу**, что не свойственно ни одному из стрептококков (каталаза разлагает H_2O_2 до O_2 и H_2O). Каталаза — важный фактор вирулентности, поскольку перекись водорода бактерицидна и ее разрушение снижает способность нейтрофилов убивать бактерии.

Патогенными для человека являются три вида стафилококка: *St. aureus*, *St. epidermidis* и *St. saprophyticus* (табл. 15–1). Из них *St. aureus* наиболее опасен. Он отличается от остальных в первую очередь продукцией коагулазы. **Коагулаза** — фермент, вызывающий свертывание плазмы путем активации *фибриногена* с образованием фибрина. Затем тромбин катализирует активацию фибриноге-

на, формирующего фибриновый сгусток. *St. epidermidis* и *St. saprophyticus* часто называют коагулазонегативными стафилококками (рис. 15–2).

St. aureus продуцирует каротиноидный пигмент, так называемый **стафилоксантин**, который придает золотистый цвет его колониям. Этот пигмент усиливает патогенность микроорганизма, инактивируя бактерицидный эффект перекисей и других активных форм кислорода в нейтрофилах. *St. epidermidis* не синтезирует этот пигмент и образует белые колонии. Вирулентность *St. epidermidis* значительно ниже, чем у *St. aureus*. Этим двум видам характерны еще два признака: *St. aureus* обычно ферментирует маннитол и гемолизирует эритроциты — чего не могут остальные. Более 90% штаммов *St. aureus* содержат плазмиды, которые несут информацию о структуре β-лактамазы, фермента, разрушающего многие, но не все, пенициллины. Некоторые штаммы *St. aureus* не подавляются пенициллинами, устойчивыми к β-лактамазам стафилококков, такими как мети-

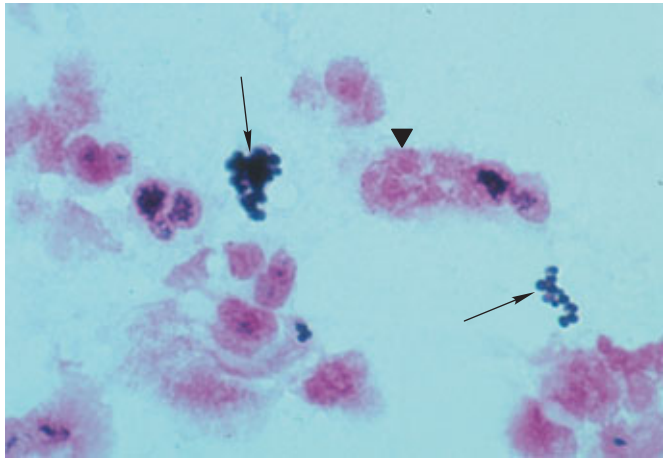


Рис. 15–1. Окраска по Граму *Staphylococcus aureus*. Стрелками отмечены два «гроздевидных» скопления грамположительных кокков. Треугольником показан нейтрофил с розовым сегментированным ядром. (С разрешения: Shirley Lowe, факультет медицины Калифорнийского университета, Сан-Франциско.)

Таблица 15–1. Клинически значимые стафилококки

Вид	Синтез коагулазы	Тип гемолиза	Важные характеристики[1]	Характерные заболевания
St. aureus	+	Бета	Белок А на поверхности	Абсцессы, пищевые отравления, синдром токсического шока
St. epidermidis	–	Нет	Чувствителен к новобиоцину	Инфекция протезов суставов и клапанов сердца; типичный представитель микрофлоры кожи
St. saprophyticus	–	Нет	Устойчив к новобиоцину	Инфекции мочевыводящих путей

[1] Все стафилококки каталазоположительны.

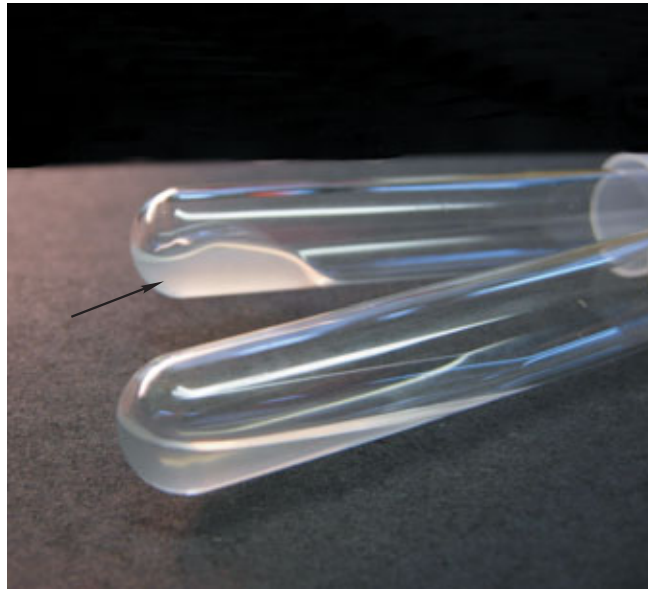


Рис. 15–2. Коагулазный тест. В верхнюю пробирку добавлен *Staphylococcus aureus*, в нижнюю — *Staphylococcus epidermidis*. Стрелка указывает на сгусток фибрина, образованный коагулазой, выделенной *St. aureus*. (С разрешения: Shirley Lowe, факультет медицины Калифорнийского университета, Сан-Франциско.)

циллин и нафциллин благодаря изменениям пенициллин-связывающего белка (ПСБ) на мембранах их клеток. В бактериальной хромосоме имеется ген *mecA*, несущий информацию об измененных ПСП.

Эти штаммы обычно известны как метициллин-резистентные *St. aureus* (МРЗС) или оксациллин-резистентные *St. aureus* (ОРЗС). В настоящее время до 50% штаммов *St. aureus*, высеваемых у госпитализированных пациентов в США, оказываются МРЗС. Наиболее типичный МРЗС-штамм в США — USA300.

Были также выявлены штаммы *St. aureus* с промежуточной (VISA) и полной (VRSA) резистентностью к ванкомицину. Кассета генов, в которых закодирована резистентность к ванкомицину у *St. aureus* — та же, в которой закодирована резистентность к ванкомицину энтерококков. Эти гены расположены в транспозоне на плазмиде и в них имеется информация о ферментах, заменяющих D-аланин на D-лактат в пептидогликане.

Клеточная стенка *St. aureus* имеет несколько важных компонентов и антигенов.

(1) **Белок А** — основной белок в клеточной стенке. Он является важным фактором вирулентности, так как связывается с Fc-фрагментом IgG в области связывания комплемента, таким образом препятствуя активации последнего. Как следствие, не происходит продукции C3b и существенно ослабевают опсонизация и фагоцитоз микроорганизмов. Белок А используется в некоторых тестах при клинической лабораторной диагностике, так как он связывается с IgG и образует «коагглютинат»

с комплексами антиген–антитело. Коагулазоотрицательные стафилококки белок А не продуцируют.

(2) Тейхоевые кислоты представляют собой полимер рибитолфосфата. Они осуществляют прикрепление стафилококков к клеткам слизистой и играют роль в индукции септического шока.

(3) Полисахаридная капсула также является важным фактором вирулентности. Существует 11 серотипов капсулярного полисахарида, но 85% инфекций вызывают типы 5 и 8. Некоторые штаммы *St. aureus* покрыты тонкой полисахаридной капсулой, так называемой микрокапсулой. Капсула слабо иммуногенна, что затрудняет приготовление эффективных вакцин на ее основе.

(4) Поверхностные рецепторы для специфических стафилококковых бактериофагов позволяют осуществлять «фаготипирование» штаммов с эпидемиологическими целями. Тейхоевые кислоты маскируют часть этих рецепторов.

(5) Пептидогликан *St. aureus* обладает эндотоксиноподобными свойствами, например, он может стимулировать продукцию макрофагами цитокинов, активировать комплемент и коагуляционный каскады. Этим объясняется его способность вызывать клинические признаки септического шока в отсутствии эндотоксина.

Способ передачи

Резервуаром стафилококка служит человек. **Нос является основной зоной колонизации *St. aureus*** и приблизительно 30% людей когда-либо были им колонизированы. Люди — хронические носители *St. aureus* в носу, имеют повышенный риск возникновения кожных инфекций, вызываемых этим микроорганизмом.

Кожа, особенно персонала и пациентов госпиталей, — так же типичное место колонизации *St. aureus*. Контакт через руки считается одним из основных способов передачи, в связи с чем мытье рук эффективно снижает заражение.

St. aureus находят во влагалище 5% женщин, что является фактором риска развития синдрома токсического шока. Дополнительными источниками стафилококковой инфекции является отделяемое из ран человека и с таких предметов, как полотенца и одежда, контаминированных этим отделяемым.

Заболеваниям, вызываемым *St. aureus*, благоприятствуют контаминация окружающей среды (например, фурункулы у членов семьи) и нарушения иммунной системы. Ослабление гуморального иммунитета, включая снижение уровня антител, комплемента и нейтрофилов, особенно предрасполагает к стафилококковой инфекции. Кроме того, подобные заболевания нередки у людей с диабетом и при внутривенном введении лекарств. Пациенты с хроническими гранулематозными заболеваниями, для которых характерно нарушение способности нейтрофилов убивать бактерии, особенно склонны к инфицированию *St. aureus* (см. гл. 68).

St. epidermidis находят главным образом на коже человека и он может попадать в кровоток в месте установки внутривенных катетеров, проходящих через кожу. *St. saprophyticus* обитает главным образом на слизистой половых путей молодых женщин, откуда они могут попадать в мочевой пузырь и выше, в мочевыводящие пути.

Патогенез

Staphylococcus aureus

St. aureus становится причиной заболеваний и вызывая пиогенное воспаление либо выделяя токсины. Типично для инфекции *St. aureus* возникновение абсцесса. В абсцессе происходит центральный некроз и обычно он дренируется наружу (например, карбункулы и фурункулы), но микроорганизмы могут попадать и распространяться гематогенно. **Инородные тела**, такие как швы и внутривенные катетеры, являются важными факторами риска инфекций, вызванных *St. aureus*.

St. aureus выделяет несколько важных токсинов и ферментов. Из них клинически важны три экзотоксина — энтеротоксин, токсин синдрома септического шока и эксфолиатин.

(1) **Энтеротоксин** вызывает пищевые отравления, для которых характерны тяжелая рвота и водянистая, не кровавая, диарея. Он действует как суперантиген в пределах ЖКТ и стимулирует выброс большого количества интерлейкина-1 (ИЛ-1) и интерлейкина-2 (ИЛ-2) из макрофагов и клеток Т-хелперов соответственно. Считается, что тяжелая рвота является результатом выброса цитокинов из лимфоидных клеток, которые стимулируют нервные клетки ЖКТ, что активирует рвотный центр мозга. Энтеротоксин термоустойчив, и поэтому при быстром приготовлении пищи не инактивируется. Он устойчив к желудочному соку, а также к ферментам желудка и тонкого кишечника. Существуют шесть иммунных типов энтеротоксина, типы A—E.

(2) **Токсин синдрома токсического шока** (TSST) вызывает токсический шок, особенно во время менструации у женщин, использующих влагалищные тампоны, или у лиц с инфицированными ранами. Токсический шок может возникнуть у пациентов с тампонадой носа, выполненной для остановки носового кровотечения. *St. aureus* продуцирует TSST локально, во влагалище, носу или в других инфицированных местах. Токсин проникает в кровоток, вызывая токсемию. В посевах крови роста *St. aureus*, как правило, нет.

TSST является суперантигеном и вызывает токсический шок, стимулируя выброс большого количества ИЛ-1, ИЛ-2 и фактора некроза опухоли (ФНО) (см. обсуждение экзотоксинов в гл. 7 и суперантигенов в гл. 58). Ген TSST несут от 5 до 25% высевающихся штамов *St. aureus*. Токсический шок развивается у людей, не имеющих антител против TSST.

(3) **Эксфолиатин** вызывает синдром «ошпаренной кожи» у маленьких детей. Он является «эпидермолитиком» и действует как протеаза, расщепляя десмоглеин в десмосомах, что ведет к отслойке эпидермиса в гранулярном слое клеток.

(4) Несколько токсинов способны убивать лейкоциты (лейкоцидины) и вызывать некроз тканей *in vivo*. Среди них наиболее важен **альфа-токсин**, который вызывает значительный некроз кожи и гемолиз. Цитотоксическое действие альфа-токсина заключается в образовании отверстий в клеточной мембране с последующей потерей веществ с низким молекулярным весом из поврежденной клетки.

Лейкоцидин Пантона-Валентайна (P-V) — второй по важности токсин, образует поры и убивает клетки, особенно лейкоциты, повреждая их мембрану. Две субъединицы токсина соединяются на клеточной мембране и проделывают пору, через которую содержимое клетки вытекает наружу. Ген, в котором закодирован лейкоцидин P-V, расположен в лизогенном фаге. На важность лейкоцидина P-V как фактора вирулентности указывает тяжесть поражения кожи и мягких тканей, вызываемых МРЗС-штаммами, продуцирующими лейкоцидин P-V. Штаммы *St. aureus*, продуцирующие лейкоцидин P-V, вызывают тяжелую некротическую пневмонию. Приблизительно 2% *St. aureus*, высеваемых в клинике, продуцируют лейкоцидин P-V.

(5) Ферменты включают **коагулазу**, фибринолизин, гиалуронидазу, протеазы, нуклеазы и липазы. Коагулаза, вызывающая свертывание плазмы, приводит к ограничению зоны воспаления, таким образом препятствуя миграции в эту зону нейтрофилов. Стафилокиназа является фибринолизином, способным лизировать тромбы.

Staphylococcus epidermidis и *Staphylococcus saprophyticus*

В отличие от *St. aureus* эти два коагулазоотрицательных стафилококка не продуцируют экзотоксины. Таким образом, они не вызывают пищевых отравлений или синдрома токсического шока. Тем не менее они вызывают пиогенные инфекции. Например, *St. epidermidis* является одной из главных причин инфицирования искусственных имплантов, таких как клапаны сердца и протез тазобедренного сустава.

Клиническая картина

Наиболее значимые клинические проявления, вызываемые *St. aureus*, можно разделить на две группы: гнойные и токсические (табл. 15–2). *St. aureus* является основной причиной инфекции кожи, мягких тканей, костей, суставов, легких, сердца и почек. В представленном списке первые семь являются пиогенными по происхождению, а последние три — токсическими.

Staphylococcus aureus: пиогенные заболевания

(1) Инфекции кожи очень распространены. К ним относятся импетиго, фурункулы, карбункулы, паронихия, целлюлит, фолликулит, гнойный гидраденит, конъюнктивит, инфекции век (блефарит и ячмень) и послеродовая инфекция молочной железы (мастит). Возможен лимфангит, особенно на предплечье, в сочетании с инфекцией кисти.

Тяжелую некротизирующую инфекцию кожи и мягких тканей вызывают МРЗС-штаммы, продуцирующие лейкоцидин P-V. Эти инфекции обычно внебольничные. Внебольничные метициллинрезистентные штаммы *St. aureus* (CA-МРЗС) — типичная причина инфекций у бездомных и наркоманов. В группе риска находятся спортсмены, занимающиеся контактными видами спорта, такими как армрестлинг или футбол. Следует обратить внимание на то, что госпитальные МРЗС (НА-МРЗС) явля-

ются причиной около 50% всех нозокомиальных инфекций, вызванных *St. aureus*. Молекулярные исследования указывают на различия штаммов CA-MPЗС и HA-MPЗС.

(2) Септицемия (сепсис) может возникать в результате любого локального повреждения, особенно раневой инфекции или в результате внутривенного приема наркотиков. Сепсис, вызванный *St. aureus*, имеет клиническую картину, сходную с сепсисом, вызванным некоторыми грамотрицательными бактериями, такими как *Neisseria meningitides* (см. с. 223).

(3) Эндокардит может развиться на естественном или искусственном клапане сердца, особенно правосторонний эндокардит (трикуспидального клапана) при внутривенном приеме наркотиков. (Эндокардит на искусственном клапане часто бывает вызван *St. epidermidis*.)

(4) Остеомиелит и артрит могут быть результатом гематогенного распространения из удаленного очага инфекции или ее попадания из рядом расположенной зоны повреждения. *St. aureus* очень часто является причиной инфекций, особенно у детей.

(5) Послеоперационная раневая инфекция является важной причиной осложнений и летальности в госпиталях. Наиболее типичная причина — *St. aureus*.

(6) Пневмония может развиться у пациентов после операции или респираторной вирусной инфекции, особенно гриппа. Стафилококковую пневмонию часто осложняют эмпиема или абсцесс легких. Во многих госпиталях это наиболее типичная причина нозокомиальной пневмонии в целом и особенно вентилятор-ассоциированная пневмония в отделениях интенсивной терапии.

(7) Конъюнктивит обычно проявляется односторонней жгучей болью в глазу, гиперемией конъюнктивы и гнойным отделяемым. Микроорганизм попадает в глаз с пальцев. В целом наиболее типичная причина — *St. aureus*, но у детей более распространены *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. Гонококковый или негонококковый (вызванный *Chlamidia trachomatis*) конъюнктивит новорожденных возникает после прохождения через инфицированные родовые пути.

(8) Если микроорганизм циркулирует в кровотоке (бактериемия), абсцесс может развиться в любом органе. Такие абсцессы часто называют метастатическими, поскольку они возникают в результате распространения от первичного очага.

Staphylococcus aureus: токсические заболевания

(1) Пищевые отравления (гастроэнтерит) развиваются при попадании с пищей энтеротоксина, образовавшегося в этом продукте, чем и обусловлен короткий инкубационный период (1–8 ч). При стафилококковом пищевом отравлении рвота обычно превалирует над диареей.

(2) Для синдрома токсического шока характерны лихорадка, гипотензия, диффузная, пятнистая, похожая на солнечные ожоги, сыпь, развивающаяся до десквамации, и вовлечение трех или более органов: печени, почек, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы, мышц или крови.

(3) Для синдрома ошпаренной кожи характерны лихорадка, большие буллы и эритематозная пятнистая сыпь. Большие области кожи покрыты струпьями, выделяется серозная жидкость, возможно нарушение электролитного баланса. Могут выпадать волосы и ломаться ногти. Выздоровление обычно наступает через 7–10 дней. Этот синдром чаще всего встречается у маленьких детей.

Staphylococcus aureus: синдром Кавасаки

Синдром Кавасаки (КС) — это заболевание неизвестной этиологии, описано здесь в связи с тем, что несколько характерных для него признаков похожи на признаки синдрома токсического шока, вызываемого суперантигенами *St. aureus* (или *Str. pyogenes*). КС — васкулит, вовлекающий артерии мелкого и среднего размера, особенно коронарные артерии.

Клинически для КС характерны высокая лихорадка в течение не менее 5 дней; двусторонний не гнойный конъюнктивит; поражение губ и слизистой полости рта (такие как «клубничный» язык, отек губ, и эритема ротоглотки); диффузный эритематоз, макуло-папулезная сыпь; эритема и отек кистей и стоп, который часто заканчивается с десквамацией; и шейная лимфаденопатия.

Наиболее характерная клиническая особенность КС в поражении сердца, проявляющемся миокардитом, аритмиями и регургитацией митрального и аортального клапанов. Основная причина осложнений и летальности при КС — аневризмы коронарных артерий. КС значительно более типичен для детей азиатского происхождения, что послужило основой для предположений о том, что определенные аллели главного комплекса гистосовместимости могут предрасполагать к этому заболеванию. Оно встречается во всем мире, но значительно более типично для Японии.

Определенного диагностического теста для КС нет. Эффективная терапия состоит из высоких доз иммуноглобулинов (IVIG), которые быстро снижают лихорадку и другие симптомы и, что особенно важно, значительно снижают частоту развития аневризм.

Staphylococcus epidermidis и *Staphylococcus saprophyticus*

Существуют два **коагулазоотрицательных** стафилококка, имеющих клиническое значение: *St. epidermidis* и *St. saprophyticus*. Инфекция *St. epidermidis* почти всегда госпитальная, инфекция *St. saprophyticus* — негоспитальная.

St. epidermidis входит в состав нормальной микрофлоры кожи и слизистых человека, но, проникнув в кровоток, может стать причиной метастатических инфекций, особенно имплантированных устройств. Обычно он инфицирует внутривенные катетеры и искусственные имплантаты, например, искусственные клапаны сердца, сосудистые протезы, и протезы суставов (артрит или остеомиелит) (табл. 15–2). *St. epidermidis* также часто становится причиной сепсиса новорожденных и перитонита у пациентов с почечной недостаточностью, получающих перитонеальный диализ. Он является наиболее типичным возбудителем инфекций ликворных шунтов.

Таблица 15–2. Наиболее важные черты патогенеза стафилококковых инфекций

Микроорганизм	Тип патогенеза	Типичные заболевания	Предрасполагающие факторы	Способ профилактики
St. aureus	1. Токсический (суперантиген)	Синдром токсического шока	Вагинальные или назальные тампоны	Уменьшение длительности применения тампонов
		Пищевые отравления	Некачественное приготовление пищи	Хранение пищи в холодильнике
	2. Пиогенный (абсцесс)			
	а. Локальный	Инфекции кожи, например, импетиго, инфицирование хирургических ран	Плохая гигиена кожи, несоблюдение правил асептики	Гигиена кожи, мытье рук, борьба с назальным носительством
	б. Диссеминированный	Сепсис, эндокардит[2]	В/в[1] прием наркотиков	Борьба с наркоманией
St. epidermidis	Пиогенный	Инфицирование внутривенных катетеров и имплантированных устройств	Несоблюдение правил асептики или быстрое удаление в/в катетеров	Мытье рук, быстрое удаление в/в катетеров
St. saprophyticus	Пиогенный	Инфекции мочевыводящих путей	Половая активность	

[1] В/в — внутривенно.
[2] *St. aureus* вызывает множество диссеминированных заболеваний, таких как остеомиелит, артрит, которые не приведены в данной таблице.

Штаммы *St. epidermidis*, продуцирующие гликокаликс, с большей вероятностью прикрепляются к искусственно имплантированным материалам и, таким образом, с большей вероятностью инфицируют их, чем штаммы, гликокаликс не продуцирующие. Персонал госпиталей является существенным резервуаром резистентных к антибиотикам штаммов *St. epidermidis*.

St. saprophyticus вызывает инфекции мочевыводящих путей, особенно у сексуально активных молодых женщин. Большинство женщин с этой инфекцией имели половой контакт в последние 24 ч. Этот микроорганизм находится на втором месте после *Escherichia coli* среди причин внебольничных инфекций мочевыводящих путей у молодых женщин.

Лабораторная диагностика

При микроскопии мазка из области стафилококкового поражения обнаруживаются гроздевидные скопления грамположительных кокков. При посеве *St. aureus* прорастает типичными золотисто-желтыми колониями, обладающими β-гемолитическими свойствами. *St. aureus* **коагулазоположителен**. Для скрининга на *St. aureus* обычно применяю маннитол-солевой агар. Для роста коа-

гулазоотрицательных стафилококков характерно формирование белых колоний без зоны гемолиза. Два коагулазоотрицательных стафилококка отличаются по их реакции на антибиотик новобиоцин: *St. epidermidis* чувствителен, тогда как *St. saprophyticus* устойчив. Не существует серологических или кожных тестов для диагностики какой-либо острой стафилококковой инфекции.

Диагноз синдрома токсического шока устанавливается на основании клинических критериев, а высев *St. aureus* имеет второстепенное значение. Лабораторным подтверждением диагноза синдрома токсического шока является выявление продукции TSST у штаммов *Sta. aureus* и появление антител к токсину в периоде выздоровления, хотя при остром развитии заболевания этот критерий бесполезен.

По эпидемиологическим соображениям *St. aureus* можно разделить на две подгруппы, исходя из чувствительности выделенных штаммов к лизису различными бактериофагами. Человек — носитель *St. aureus* того же фаготипа, что вызвал вспышку, может стать источником инфекции.

Лечение

В США более 90% штаммов *St. aureus* устойчивы к пенициллину. Большинство этих штаммов продуцируют β-лактамазу. Для лечения таких инфекций применяют пенициллины, устойчивые к β-лактамазам стафилококков: оксациллин, цефалоспорины 1–2 генерации и ванкомицин. Целесообразно комбинированное лечение комбинированными препаратами, содержащими пенициллины, например амоксициллин, и ингибитор β-лактамазы, например клавулановую кислоту.

Приблизительно 20% штаммов *St. aureus* резистентны к метициллину или оксациллину в результате изменения структуры связывающих пенициллин белков. Для обозначения этих резистентных штаммов *St. aureus* часто используют аббревиатуру МРЗС и ОРЗС соответственно. Такие микроорганизмы могут провоцировать массовые вспышки инфекций, особенно в больницах. Препаратом выбора для таких стафилококков является ванкомицин, к которому иногда добавляют гентамицин. Также эффективен даптомицин. Триметоприм-сульфаметоксазол или клиндамицин можно использовать для лечения не угрожающих жизни инфекций, вызванных этими микроорганизмами. Следует обратить внимание на то, что эти штаммы МРЗС резистентны ко всем β-лактамным препаратам, включая пенициллины и цефалоспорины.

У пациентов могут быть высеяны штаммы *St. aureus* с промежуточной резистентностью (штаммы VISA) и резистентные к ванкомицину (штаммы VRSA). Эти штаммы обычно резистентны и к метициллину/оксациллину, что весьма затрудняет их лечение. Для лечения инфекций, вызванных такими микроорганизмами, можно использовать даптомицин (Cubicin). Другим возможным препаратом может быть хинупристин-дальфопристин (Synercid).

Лечение синдрома токсического шока включает внутривенное введение жидкостей, препаратов для прессорной и инотропной поддержки; назначение антистафилококковых пенициллинов, таких как оксациллин, и при необходимости удаление тампонов или хирургическая санация инфицированной зоны. Может быть полезен комплекс глобулинов плазмы, содержащих антитела против TSST.

Мупироцин может быть очень эффективен в качестве антибиотика местного применения при инфекциях кожи, вызванных *St. aureus*. Его также используют для эрадикации стафилококков со слизистой носа у персонала больницы и пациентов с рецидивирующими стафилококковыми инфекциями.

Некоторые штаммы стафилококка обладают толерантностью, т. е. антибиотики могут их ингибировать, но не убивать. (Это означает, что соотношение минимальной бактерицидной концентрации к минимальной ингибирующей концентрации у них очень велико.) Причиной толерантности может быть неспособность препаратов инактивировать ингибиторы аутолитических ферментов, разрушающих микробы. Инфекции, вызванные толерантными микроорганизмами, следует лечить комбинацией препаратов (см. гл. 10).

Особенностью лечения абсцессов является дренирование (спонтанное или хирургическое). Инфекции, перенесенные в прошлом, при повторном инфицировании обеспечивают иммунитет лишь частично.

St. epidermidis высоко резистентен к антибиотикам. Большинство штаммов продуцируют β-лактамазу и многие резистентны к метициллину и оксациллину в результате изменения структуры пенициллин-связывающих белков. Препаратом выбора является ванкомицин, к которому можно добавить рифампин или аминогликозид. Часто необходимо удаление катетеров или других инфицированных устройств. Инфекции мочевыводящих путей *St. saprophyticus* можно лечить хинолонами, такими как норфлоксацин, или триметоприм/сульфаметоксазолом.

Профилактика

Вакцины против стафилококка не существует. Чистота, частое мытье рук и соблюдение правил асептики помогают контролировать распространение *St. aureus*. Персистирующую колонизацию носа *St. aureus* можно уменьшить интраназальным применением мупироцина или антибиотиками внутрь, таким как ципрофлоксацин или триметоприм/сульфаметоксазол, но добиться полной санации трудно. В зонах повышенного риска, таких как операционные и боксы для новорожденных, необходимо удалять пыль и другие потенциальные переносчики микроорганизмов. Для профилактики хирургической инфекции ран во время операции часто применяют цефазолин.

Streptococcus

Имеющие клиническое значение стрептококки приведены в табл. 15–3. В этом разделе описаны все стрептококки, кроме одного: *Str. pneumoniae* описан отдельно, в конце этой главы.

Заболевания

Стрептококки вызывают широкий спектр инфекций. *Str. pyogenes* (стрептококк группы А) — ведущая причина фарингита и целлюлита. Он является причиной импетиго, некротизирующего фасциита и синдрома стрептококкового токси-

ческого шока. Он провоцирует развитие двух важных иммунных заболеваний, а именно ревматической лихорадки и гломерулонефрита. *Streptococcus agalactiae* (стрептококк группы Б) — ведущая причина сепсиса и менингита у новорожденных. *Enterococcus faecalis* является важной причиной нозокомиальной инфекции мочевыводящих путей и эндокардита. Группа зеленящих стрептококков является наиболее типичной причиной эндокардита. *Streptococcus bovis* также вызывает эндокардит.

Характеристика

Стрептококки — это сферические грамположительные кокки, организованные в цепочки или пары (рис. 15–3). Все стрептококки **каталазоотрицательны**, в то время как стафилококки — каталазоположительны (табл. 15–3).

Одна из наиболее важных для идентификации стрептококка характеристик — тип гемолиза (рис. 15–4).

(1) **α-Гемолитические** стрептококки образуют вокруг своих колоний зеленую зону в результате неполного лизиса эритроцитов в агаре.
(2) **β-Гемолитические** стрептококки образуют вокруг своих колоний прозрачную зону в результате полного лизиса эритроцитов. β-Гемолиз происходит благодаря продукции ферментов (гемолизинов), так называемых стрептолизина O и стрептолизина S (см. ниже в разделе «Патогенез»).
(3) Некоторые стрептококки гемолитическими свойствами не обладают (γ-гемолиз).

У β-гемолитического стрептококка есть два важных антигена:

(1) **Углевод С** определяет *группу* β-гемолитического стрептококка. Он расположен на клеточной стенке и его специфичность определяется аминосахаром.

Таблица 15–3. Клинически значимые виды стрептококков[1]

Вид	Группа по Лансфилд	Типичный гемолиз	Диагностические признаки
Str. pyogenes	A	Бета	Чувствителен к бацитрацину
Str. agalactiae	B	Бета	Устойчив к бацитрацину, гидролизирует гиппураты
Ent. faecalis	D	Альфа или бета или нет	Растет в 6,5%-м NaCl[3]
Str. bovis[2]	D	Альфа или нет	Не растет в 6,5%-м NaCl
Str. pneumoniae	НП[4]	Альфа	Растворим в желчи, ингибируется опточином
Группа зеленящих стрептококков[5]	НП	Альфа	Не растворим в желчи, не ингибируется опточином

[1] Все стрептококки каталазоотрицательны.
[2] *Str. bovis* относится к неэнтерококковым микроорганизмам группы Г.
[3] *Ent. faecalis* и *Str. bovis* растут на желчноэскулиновом агаре, другие стрептококки — нет. Они гидролизуют эскулин, что приводит к характерному изменению цвета агара — почернению.
[4] НП — не применимо.
[5] Группа зеленящих стрептококков включает несколько видов, таких как *Str. sanguis*, *Str. mutans*, *Str. mitis*, *Str. gordoni*, *Str. salivarius*, *Str. anginosus*, *Str. milleri* и *Str. intermedius*.

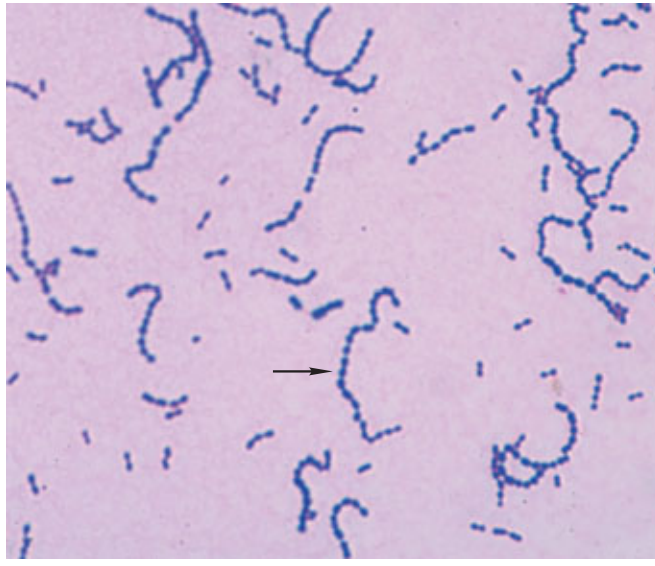


Рис. 15–3. Окраска по Граму *Streptococcus pyogenes*. Стрелка указывает на длинную цепочку грамположительных кокков. (С разрешения: профессора Shirley Lowe, факультет медицины Калифорнийского университета, Сан-Франциско.)

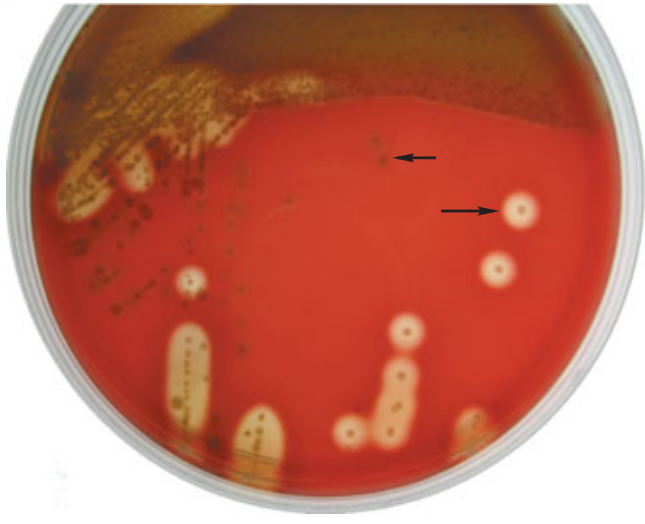


Рис. 15–4. α-Гемолиз и β-гемолиз на кровяном агаре. Короткая стрелка указывает на α-гемолитическую колонию, по-видимому, зеленящих стрептококков. Длинная стрелка указывает на β-гемолитическую колонию, по-видимому, *Streptococcus pyogenes*. Материал для посева взят тампоном у человека с фарингитом. (С разрешения: Shirley Lowe, факультет медицины Калифорнийского университета, Сан-Франциско.)

(2) **Белок М** служит наиболее важным фактором вирулентности и определяет *mun* группы А β-гемолитического стрептококка. Он выступает из наружной поверхности клетки и реагирует на фагоциты, т. е. осуществляет антифагоцитарную роль. Антитела к белку М обеспечивают типо-специфический иммунитет. Существует приблизительно 80 серотипов белка М, что объясняет то множество видов инфекций, которые вызывает *Str. pyogenes*. Штаммы *Str. pyogenes*, продуцирующие определенные типы М-белка, **ревматогенны**, т. е. вызывают в первую очередь ревматическую лихорадку, тогда как штаммы *Str.pyogenes*, продуцирующие другие типы М-белка, нефритогенны и вызывают в первую очередь гломерулонефрит. Хотя основным антифагоцитарным компонентом *Str.pyogenes* является белок М, микроорганизм обладает полисахаридной капсулой, обеспечивающей дополнительную защиту от фагоцитоза.

Классификация стрептококков

β-Гемолитические стрептококки

Они разделяются на группы A-U (классификация Лансфилд) на основе антигенных различий углевода С. В клинической лаборатории группу определяют при помощи реакции преципитации со специфической антиплазмой или иммунофлуоресцентного анализа.

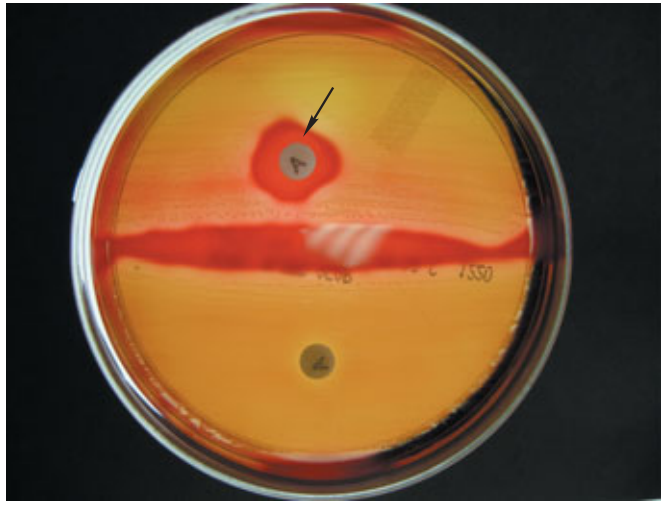


Рис. 15–5. Бацитрациновый тест. Стрелка указывает на зону подавления роста стрептококков группы А (*Streptococcus pyogenes*), вызванного бацитрацином, диффундировавшим из диска, помеченного буквой А. На верхней половине чашки с кровяным агаром виден β-гемолиз, вызванный стрептококком группы А, исключая зону вокруг диска с бацитрацином. На нижней половине чашки с кровяным агаром виден β-гемолиз, вызванный стрептококком группы В (*Streptococcus agalactiae*) и зоны подавления вокруг диска с бацитрацином нет. (С разрешения: Shirley Lowe, факультет медицины Калифорнийского университета, Сан-Франциско.)

Стрептококки группы A (*Str. pyogenes*) — одни из наиболее важных патогенов человека. Они чаще всего оказываются причиной бактериального фарингита и инфекций кожи. Микробные клетки прикрепляются к эпителию глотки при помощи пилей, покрытых липотейхоевой кислотой и белком М. У многих штаммов имеется капсула из гиалуроновой кислоты, которая защищает от фагоцитоза. Рост *Str. pyogenes* на чашке с агаром в лаборатории подавляет антибиотик бацитрацин, что является важным диагностическим критерием (рис. 15–5).

Стрептококки группы B (*Str. agalactiae*) колонизируют половые пути некоторых женщин и могут вызвать сепсис и менингит новорожденных. Обычно они бацитрацин-резистентны и гидролизируют (разрушают) гиппураты, что является важным диагностическим критерием.

Группа стрептококков D включает энтерококки (например, *Ent. faecalis* и *Ent. faecium*) и неэнтерококки (например, *Str. bovis*). Энтерококки относятся к нормальной микрофлоре ободочной кишки и отличаются способностью вызывать инфекции мочевыводящих и желчевыводящих путей, сердечно-сосудистой системы. Это очень выносливые микроорганизмы; они могут расти в гипертоническом (6,5%-м) растворе NaCl или в желчи, устойчивы к пенициллину. В результате для уничтожения энтерококков необходима синергичная комбинация из пенициллина и аминогликозида (такого как гентамицин). Можно также использовать ванкомицин, но уже появились ванкомицин-резистентные энтерококки (VRE), которые становятся важной и значительно более страшной причиной жизнеугрожающих нозокомиальных инфекций. Среди штаммов *Ent. faecium* ванкомицин-резистентных представителей больше, чем среди штаммов *Ent. faecalis*.

Неэнтерококковые стрептококки группы D, такие как *Str. bovis*, могут вызывать похожие инфекции, но они значительно менее устойчивы — их ингибирует 6,5%-й раствор NaCl и убивает пенициллин. Следует обратить внимание на то, что гемолитические реакции стрептококков группы D различны: большинство из них обладают α-гемолитическими свойствами, некоторые β-гемолитическими, а некоторые совсем не способны вызывать гемолиз.

Группы стрептококков C, E, F, G, H и K-U заболевания человека вызывают редко.

Не β-гемолитические стрептококки

Некоторые стрептококки не вызывают гемолиза, другие вызывают α-гемолиз. К важным α-гемолизирующим микроорганизмам относятся *Str. pneumoniae* и группа зеленящих стрептококков. Зеленящие стрептококки (например, *Str. sanguis*, *Str. mitis* и *Str. mutans*) не лизируются желчью и не ингибируются оптоцином — в отличие от *Str. pneumoniae*, который лизируется желчью и ингибируется оптоцином. Зеленящие стрептококки относятся к нормальной флоре глотки человека и периодически попадают в кровоток, вызывая инфекционный эндокардит. *Str. mutans* синтезирует полисахариды (декстраны), которые можно обнаружить в зубном налете, что может стать причиной кариеса. *Str. intrmedius* и *Str. anginosus* (также известный как стрептококк группы *Str. anginosus-milleri*) могут вызывать α-гемолиз или не обладать гемолитическими свойствами, однако некоторые штаммы вызывают β-гемолиз. Их можно обнаружить главным образом во рту и ободочной кишке.

Пептострептококки

Растут в анаэробных или микроаэрофильных условиях, обладают различными гемолитическими свойствами. Пептострептококки относятся к нормальной флоре кишечника, полости рта и женских половых путей и принимают участие в смешанных анаэробных инфекциях. Термин «смешанная анаэробная инфекция» отражает факт того, что эти инфекции вызваны несколькими видами бактерий, среди которых есть и строгие, и факультативные анаэробы. Например, пептострептококки и зеленящие стрептококки относятся к флоре полости рта и часто обнаруживаются в абсцессах мозга, развивающихся после стоматологических операций. *Peptostreptococcus magnus* и *Peptostreptococcus anaerobius* часто высеваются в мазках пациентов.

Способ передачи

Большинство стрептококков относятся к нормальной микрофлоре глотки, кожи и кишечника человека, но, попадая в кровоток или ткани, они вызывают инфекцию. Зеленящие стрептококки и *Str. pneumoniae* обитают главным образом в **ротоглотке**; *Str. pyogenes* — на **коже** и в незначительном количестве случаев в ротоглотке; *Str. agalacticae* присутствует в ободочной кишке и **влагалище**; в **ободочной кишке** локализуются как энтерококки, так и анаэробные стрептококки.

Патогенез

Стрептококки группы А (*Str. pyogenes*) вызывают заболевания с помощью трех механизмов: (1) в результате **пиогенного воспаления**, которое возникает локально в зоне попадания микроорганизма в ткани, (2) из-за **продукции экзотоксина**, который может вызвать генерализованную системную реакцию, причем даже в тех частях тела, где микроорганизма нет, и (3) через активацию **иммунной системы**, когда антитела против компонентов организма перекрестно реагируют с нормальными тканями или образуют иммунные комплексы, повреждающие нормальные ткани (см. раздел по постстрептококковым заболеваниям далее в этой главе). Иммунные реакции вызывают воспаление, например воспаление суставов при ревматической лихорадке, при этом микроорганизмов в зоне поражения нет (табл. 15–4).

Белок М *Str. pyogenes* является важнейшим антифагоцитарным фактором, но в антифагоцитарной защите участвует и его капсула, состоящая из гиалуроновой кислоты. Антитела против капсулы не образуются, так как гиалуроновая кислота входит в состав клеток организма человека и к ней имеется иммунологическая толерантность.

Стрептококки группы А продуцируют важные **ферменты, связанные с воспалением**:

(1) **Гиалуронидаза** разрушает гиалуроновую кислоту, основной компонент подкожных тканей. Гиалуронидаза известна как фактор распространения, поскольку способствует быстрому распространению *Str. pyogenes* при инфекциях кожи.

(2) **Стрептокиназа** (фибринолизин) активирует фибриноген с образованием плазмина, который растворяет фибрин в сгустках, тромбах и эмболах. Ее

Таблица 15–4. Наиболее важные характеристики патогенеза стрептококков

Микроорганизм	Тип патогенеза	Типичные заболевания	Основная локализация заболевания (З), колонизации (К) или нормальная флора (НФ)
Sta. pyogenes (группа A)	1. Пиогенный		
	а. Локальный	Импетиго, целлюлит	Кожа (З)
		Фарингит	Глотка (З)
	б. Диссеминированный	Сепсис	Кровоток (З)
	2. Токсический	Скарлатина	Кожа (З)
		Токсический шок	Многие органы (З)
	3. Иммуногенный (постстрептококковый, негнойный)	Ревматическая лихорадка	Сердце, суставы (З)
		Острый гломерулонефрит	Почки (З)
Str. agalacticae (группа B)	Пиогенный	Сепсис и менингит новорожденных	Влагалище (З)
(группа D)	Пиогенный	Инфекции мочевыводящих путей, эндокардит	Ободочная кишка (НФ)
Str. bovis (группа D)	Пиогенный	Эндокардит	Ободочная кишка (НФ)
Str. pneumoniae	Пиогенный	Пневмония, средний отит, менингит	Ротоглотка (К)
Зеленящие стрептококки	Пиогенный	Эндокардит	Ротоглотка (НФ)

можно использовать для лизиса тромбов в коронарных артериях у пациентов с инфарктом миокарда.

(3) **ДНаза** (стрептодорназа) разрушает ДНК в экссудате или некротических тканях. Антитела к ДНазе B появляются во время пиодермии, это можно использовать в диагностических целях. Смесь стрептокиназы и стрептодорназы применяют в виде кожного теста, дающего позитивную реакцию у большинства взрослых, что указывает на нормальный клеточный иммунитет.

Кроме того, стрептококки группы A продуцируют пять важных **токсинов и гемолизинов**.

(1) **Эритрогенный токсин** вызывает сыпь и скарлатину. Механизм его действия похож на таковой у токсина синдрома токсического шока (TSST), вырабатываемого *St. aureus*, т. е. он действует как суперантиген (см. *St. aureus* выше и в гл. 58). Его продуцируют только определенные штаммы *St. pyogenes*, лизогенезированные бактериофагами, несущими ген этого токсина. Инъекция кожной тест-дозы эритрогенного токсина (Dick-тест) дает положительный результат у людей с отсутствием антитоксина (т. е. восприимчивых).

(2) **Стрептолизин O** — гемолизин, который инактивируется окислением (кислород-лабильный). Он вызывает β-гемолиз, только когда колонии растут в глубине кровяного агара на чашке. Обладает антигенными свойствами, и антитела к нему (ASO, от англ. *antibody to streptolysin O*) появляются по-

сле инфицирования стрептококками группы А. Титр ASO может быть важным диагностическим критерием ревматической лихорадки.

(3) **Стрептолизин S** — гемолизин, который не инактивируется окислением (кислород-стабильный). Он *не* обладает антигенными свойствами, но может быть причиной β-гемолиза, когда колонии растут на поверхности кровяного агара на чашке.

(4) **Пиогенный экзотоксин А** — токсин, ответственный за большинство случаев стрептококкового **синдрома токсического шока**. Он обладает тем же механизмом действия, что и стафилококковый TSST, т. е. это суперантиген, который провоцирует выброс большого количества цитокинов из клеток Т-хелперов и макрофагов (см. с. 92 и 760).

(5) **Экзотоксин В** — протеаза, быстро разрушающая ткани и в больших количествах продуцируемая штаммами *St. pyogenes*, так называемыми стрептококками «пожирателями тканей», вызывающими некротизирующий фасциит.

В основе патогенеза стрептококков группы В (*Str. agalacticae*) лежит способность микроорганизма индуцировать воспалительную реакцию. Однако, в отличие от *St. pyogenes*, ни цитотоксических ферментов, ни экзотоксинов описано не было, и свидетельств того, что они могут вызвать какие-либо аутоиммунные заболевания– нет. У стрептококков группы В есть полисахаридная капсула, которая защищает от фагоцитоза и антикапсулярных антител.

Патогенез инфекций, вызванных *Str. pneumoniae*, и зеленящих стрептококков неясен, так как ни экзотоксинов, ни разрушающих ткани ферментов выявлено не было. Основным фактором вирулентности *Str. pneumoniae* является полисахаридная антифагоцитарная капсула. Многие штаммы зеленящих стрептококков, вызывающих эндокардит, продуцируют гликокаликс, предназначенный для прикрепления микроорганизма к клапанам сердца.

Клиническая картина

St. pyogenes вызывает три типа заболеваний: (1) **пиогенные**, такие как фарингит и целлюлит, (2) **токсические**, такие как скарлатина и синдром токсического шока и (3) **иммунологические**, такие как ревматическая лихорадка и острый гломерулонефрит. (См. следующий раздел по постстрептококковым заболеваниям.)

St. pyogenes (стрептококк группы А) — наиболее распространенный микроорганизм, вызывающий воспаление горла. Для фарингита характерны воспаление, лихорадка, экссудат, лейкоцитоз и увеличение шейных лимфоузлов. Без лечения спонтанное выздоровление наступает на 10-й день, но возможно развитие ревматической лихорадки. (См. следующий раздел по постстрептококковым заболеваниям.) Нелеченный фарингит может распространиться на среднее ухо (средний отит), синусы (синусит), сосцевидный отросток (мастоидит) или мозговые оболочки (менингит).

Если инфицирующие стрептококки продуцируют эритрогенный токсин и у пациента отсутствует антитоксин, может развиться скарлатина. Для скарлатины характерен «малиновый» язык. Токсин, выделяемый *St. pyogenes*, также вызывает другое заболевание, стрептококковый синдром токсического шока,

клиническая картина которого похожа на таковую стафилококкового синдрома токсического шока (см. с. 200). Однако стрептококковый синдром обычно имеет определенный очаг пиогенного воспаления, посев крови часто бывает положительным, тогда как для стафилококкового обычно не характерно ни то ни другое.

Стрептококки группы А вызывают инфекции кожи и мягких тканей, таких как целлюлит, рожа, некротизирующий фасциит (стрептококковая гангрена) и импетиго. Импетиго, форма пиодермии, это инфицирование поверхности кожи, для которого характерно поражение в виде коросты «медового цвета». Возможен лимфангит, особенно на предплечье при инфекции кисти.

Стрептококки группы А вызывают **сепсис** и **менингит новорожденных**. Основной предрасполагающий фактор — длительный (более 18 ч) разрыв плодных оболочек у женщин, колонизированных этим микроорганизмом. У детей, рожденных до 37-й недели беременности, риск заболевания значительно выше. Кроме того, дети, матери которых не имели антител к стрептококкам группы В и которые родились, не получив трансплацентарно IgG, имеют повышенный риск сепсиса, вызванного этим микроорганизмом. Стрептококки группы В также являются важной причиной пневмонии новорожденных.

Хотя бóльшая часть инфицирований стрептококками группы В приходится на новорожденных, эти микроорганизмы вызывают инфекции и у взрослых, такие как пневмония, эндокардит, артрит и остеомиелит. Возможен послеродовый эндометрит. Основной предрасполагающий фактор к инфицированию стрептококками группы В у взрослых — диабет.

Зеленящие стрептококки (например, *Str. mutans*, *Str. sanguis*, *Str. salivarius* и *Str. mitis*) — наиболее распространенная причина инфекционного **эндокардита**. Они проникают в кровоток (бактериемия) из ротоглотки, обычно — после **стоматологических манипуляций**. Признаки эндокардита включают лихорадку, шумы в сердце, анемию и эмболические осложнения, такие как кровотечения из мелких ран, субконъюнктивальные петехиальные кровоизлияния. Шумы в сердце обусловлены вегетациями на его клапанах. Без подбора эффективного антимикробного комплексного лечения исход фатален в 100% случаев. Около 10% случаев эндокардита обусловлены энтерококком, но любой микроорганизм, попавший в кровоток, может «оседлать» деформированный клапан. Чтобы убедиться в выздоровлении, в 90% случаев посев крови необходимо выполнить как минимум трижды.

Зеленящие стрептококки, особенно *Str. mutans*, *Str. sanguis*, *Str. salivarius* и *Str. mitis* вызывают абсцессы мозга, часто в сочетании с анаэробами полости рта (смешанная аэробно-анаэробная инфекция). Стоматологические манипуляции — важный фактор, предрасполагающий к формированию абсцесса мозга, так как создаются входные ворота для проникновения зеленящих стрептококков и анаэробов изо рта в кровоток (бактериемия) и их распространения в мозг. Зеленящие стрептококки участвуют в смешанных аэробно-анаэробных инфекциях в других локусах, например абсцессах брюшной полости.

Энтерококки вызывают **инфекции мочевыводящих путей**, особенно у госпитализированных пациентов. Важные предрасполагающие факторы — длительно стоящие мочевые катетеры и манипуляции на мочевыводящих путях. Энтерококки вызывают эндокардит, особенно у пациентов, перенесших операции или манипуляции на желудочно-кишечном тракте и мочевыводящих путях.

Энтерококковой инфекцией обусловлены инфекции брюшной полости и таза, обычно в сочетании с анаэробами. *Str. bovis*, неэнтерококковый стрептококк группы D, вызывает **эндокардит**, особенно у пациентов с карциномой ободочной кишки. Эта связь настолько сильна, что пациентов с бактериемией или эндокардитом необходимо обследовать на наличие карциномы ободочной кишки.

Сообщалось, что в августе 2005 г. в Китае в результате инфицирования *Streptococcus suis* погибли 37 крестьян. Для этого заболевания характерны внезапное развитие геморрагического шока. До этой вспышки было известно, что данный вид вызывает заболевание у свиней, и лишь очень редко у людей. Дальнейшего распространения бактерии указанной группы на окружающих не произошло.

Для абсцессов мозга, легких, брюшной полости и таза наиболее типично присутствие пептострептококков.

Постстрептококковые (негнойные) заболевания

Это расстройства, при которых через несколько недель после локальной инфекции стрептококками группы А воспаление развивается в органах, которые стрептококками инфицированы *не* были. Воспаление возникает как **иммунный (антитела)** ответ на белок М стрептококков в результате его перекрестной реакции с тканями человека. Некоторые штаммы *Str. pyogenes*, несущие белок М, нефритогенны и вызывают острый гломерулонефрит; другие штаммы, несущие другие белки М, ревматогенны и вызывают острую ревматическую лихорадку. Примечательно, что эти заболевания появляются через несколько недель после острой инфекции, потому что на выработку достаточного количества антител требуется длительное время.

Острый гломерулонефрит

Типично развивается через 2–3 недели после инфекции кожи определенными типами стрептококков группы А у детей (например, острый гломерулонефрит чаще всего вызывает белок М 49 типа). Острый гломерулонефрит после инфекций кожи развивается чаще, чем после фарингита. К наиболее ярким клиническим проявлениям относятся гипертензия, отек лица (особенно периорбитальных зон) и лодыжек, и моча, напоминающая «мясные помои» (вследствие присутствия в ней эритроцитов). Большинство пациентов полностью выздоравливают. Стрептококковая реинфекция к рецидиву гломерулонефрита приводит редко.

Заболевание инициирует агломерация **комплексов антиген–антитело на гломерулярной базальной мембране**, провоцирующим агентом могут служить растворимые антигены стрептококковых мембран. Предупредить его необходимо как можно более быстрой эрадикацией нефритогенных стрептококков из области колонизации на коже, но *не* назначением пенициллина после развития симптоматики.

Острая ревматическая лихорадка

Приблизительно через 2 недели после стрептококковой инфекции группы А, обычно фарингита, может развиться ревматическая лихорадка, для которой

характерны повышение температуры тела, мигрирующий полиартрит и кардит. При кардите страдают ткани миокарда и эндокарда, особенно митральный и аортальный клапаны, что приводит к развитию на клапанах вегетаций. При неэффективном лечении или без него возможно развитие спастических подергиваний конечностей и лица (хорея). Повышаются титр ASO и скорость оседания эритроцитов. Следует обратить внимание на то, что инфекции *кожи* стрептококками группы А не вызывают ревматическую лихорадку. Большинство случаев фарингита, вызванных стрептококками группы А, отмечаются у детей в возрасте от 5 до 15 лет, в результате чего ревматическая лихорадка встречается чаще всего именно в этой возрастной группе.

Ревматическая лихорадка — следствие **иммунной реакции между перекрестно реагирующими антителами** к определенным белкам М и **антигенами тканей суставов**, **сердца** и **мозга**. Это аутоиммунное заболевание могут стимулировать рецидивы стрептококковой инфекции. Успешное излечение стрептококковой инфекции в течение 8 дней с момента ее возникновения, как правило, предупреждает развитие ревматической лихорадки. После ревматической атаки с поражением сердца для профилактики реинфекции необходима длительная антибиотикотерапия. В США менее 0,5% инфекций стрептококками группы А приводят к развитию ревматической лихорадки, но в развивающихся тропических странах этот показатель достигает более 5%.

Лабораторная диагностика

Микробиологическая диагностика

Окраска мазка по Граму при стрептококковых фарингитах не применяется, так как зеленящие стрептококки входят в нормальную флору и визуально их невозможно отличить от патогенных *Str. pyogenes*. Тем не менее выявление стрептококка в окрашенном мазке с пораженных участков кожи или раны, является диагностическим критерием. При посевах образцов, взятых тампонами из глотки или пораженных участков, на чашках с кровяным агаром через 18–48 ч появляются небольшие полупрозрачные β-гемолитические колонии. Если их рост **подавляет диск с бацитрацином**, то, скорее всего, это стрептококки группы А (рис. 15–5).

Для стрептококков группы В характерна способность **гидролизовать гиппураты** и продуцировать белок, усиливающий гемолиз овечьего кровяного агара в сочетании с β-гемолизином *St. aureus* (CAMP тест). Стрептококки группы D **гидролизуют эскулин в присутствии желчи**, т. е. они продуцируют черный пигмент на желче-эскулиновом агаре. Для дифференцировки группы D их культивируют на среде, содержащей **гипертонический** (6,5%-й) **NaCl**: энтерококки растут, а не энтерококки — нет.

Культурирование остается золотым стандартом диагностики стрептококкового фарингита, но проблема в том, что результат можно получить не ранее, чем через 18 ч, а для назначения антибиотиков его нужно знать как можно раньше. В связи с этим были разработаны экспресс-тесты, дающие результаты приблизительно за 10 мин.

При помощи экспресс-теста можно выявить бактериальный антиген в пробе, взятой тампоном с глотки. В этом исследовании при помощи определенных ферментов из тампона экстрагируются антигены стрептококков группы А, которые вступают в реакцию с антителами к этим антигенам, связанным с частичками латекса. Если в тампоне есть стрептококки группы А, происходит агглютинация цветных частиц латекса. Тест обладает высокой специфичностью, но низкой чувствительностью, т. е. возможны ложноотрицательные результаты. Если результат теста отрицателен, но есть клинические основания подозревать стрептококковый фарингит, следует выполнить посев.

Существует также экспресс-тест для выявления стрептококков группы В в образцах из влагалища и прямой кишки. Он определяет ДНК микроорганизма и обеспечивает получение результата приблизительно в течение 1 ч.

Стрептококки из группы зеленящих образуют α-гемолитические колонии на кровяном агаре и их необходимо дифференцировать от *Str. pneumoniae* (пневмококки), которые так же обладают α-гемолитическими свойствами. Стрептококки из группы зеленящих, резистентны к лизису желчью и будут расти в присутствии оптохина — в противоположность пневмококкам. Различные стрептококки из группы зеленящих классифицируются на виды при помощи различных биохимических тестов.

Серологическая диагностика

Вскоре после инфицирования стрептококками группы А отмечается значительное повышение титров ASO. При подозрении на ревматическую лихорадку в качестве признака предшествовавшего инфицирования, как правило, используют повышенный титр ASO, так как посев из глотки во время манифестации ревматической лихорадки часто дает отрицательный результат. При инфекции кожи стрептококками группы А повышаются титры анти-ДНазы В, что служит индикатором предшествовавшего инфицирования у пациентов с подозрением на острый гломерулонефрит.

Лечение

Инфекцию стрептококками группы А можно лечить либо пенициллином, либо амоксициллином, но лечение пенициллином как ревматической лихорадки, так и острого гломерулонефрита, начатое *после* развития симптоматики, бесполезно. При легких инфекциях стрептококками группы А можно применить пенициллин V внутрь. У пациентов с аллергией на пенициллин можно использовать эритромицин или один из его длительно действующих производных, например азитромицин. Однако появляются эритромицин-резистентные штаммы *Str. pyogenes*, что может ограничивать эффективность препаратов класса макролидов при лечении стрептококкового фарингита. Пациентам с аллергией на пенициллин можно назначать клиндамицин.

Эндокардит, вызванный зеленящими стрептококками, можно лечить продолжительным курсом пенициллина. Однако энтерококковый эндокардит можно вылечить только пенициллином или ванкомицином в сочетании с аминогликозидами.

Появляются энтерококки, резистентные ко многим препаратам, например, пенициллинам, аминогликозидам и ванкомицину. Резистентность энтерококков к ванкомицину обеспечивает набор генов, кодирующих ферменты, подменяющие D-аланин на D-лактат в пептидогликане. Тот же набор генов кодирует резистентность к ванкомицину *St. aureus*.

В настоящее время резистентные к ванкомицину энтерококки стали одной из важных причин нозокомиальных инфекций; надежного режима антибактериальной терапии против этих микроорганизмов нет. Для лечения этих инфекций применяются два препарата: линезолид (Зивокс) и даптомицин (Кубицин).

Неэнтерококковые стрептококки группы D, например *Str. bovis*, высокой резистентностью не обладают и для лечения вызванных ими инфекций может применяться пенициллин.

Препаратом выбора для стрептококковых инфекций группы B остаются либо пенициллин, либо ампициллин. Для уничтожения некоторых штаммов требуются более высокие дозы пенициллина или сочетание пенициллина с аминогликозидом. Пептострептококки можно лечить пенициллином.

Профилактика

Ревматическую лихорадку можно предупредить ранним назначением пенициллина для лечения фарингита, вызванного стрептококком группы A. Профилактика стрептококковых инфекций (обычно бензатинпенициллином один раз в месяц в течение нескольких лет) очень важна для лиц, перенесших ревматическую лихорадку, во избежание рецидива. Нет убедительных данных за то, что пациентам, перенесшим острый гломерулонефрит, нужна такая же профилактика пенициллином.

У пациентов с поражением клапанов сердца и нуждающихся в частых стоматологических манипуляциях эндокардит, вызываемый зеленящим стрептококком, можно предупредить введением амоксициллина перед манипуляцией. У пациентов с патологией клапанов сердца с целью профилактики энтерококкового эндокардита перед операцией на ЖКТ или мочевыводящих путях вводят ампициллин или гентамицин. Во избежание избыточного применения антибиотиков профилактика амоксициллином требуется только пациентам с высоким риском возникновения эндокардита при стоматологических вмешательствах. Обычно перед операцией на ЖКТ или мочевыводящих путях проводить профилактику возникновения эндокардита не рекомендуется.

Число случаев сепсиса новорожденных, вызванного стрептококками группы B, можно уменьшить двумя способами: (1) всем беременным на 35–37-й неделе беременности следует выполнить скрининг — посев проб из влагалища и прямой кишки. При положительном результате следует назначить пенициллин (или ампициллин) внутривенно во время родов. (2) Если посевы выполнены не были, пенициллин (или ампициллин) назначают внутривенно во время родов в трех случаях: если после разрыва плодного пузыря прошло более 18 ч, если роды начались до 37-й недели беременности или если во время родов отмечено повышение температуры тела. Пациентам с аллергией на пенициллин можно использовать цефазолин или ванкомицин. При назначении ампициллина внутрь женщине с вагинальной колонизацией стрептококками группы B

уничтожения микроорганизма не происходит. Из-за низкой чувствительности экспресс-теста на антигены стрептококков группы В в пробе из влагалища даже при отрицательном результате теста у ребенка может возникнуть неонатальный сепсис. Следует обратить внимание на то, что хотя число инфекций, вызванных стрептококком группы В, в результате профилактических мер снижается, возрастает частота инфицирования новорожденных *Esc. coli*.

Не существует вакцин против стрептококков, за исключением *Str. pneumoniae* (см. ниже).

Streptococcus pneumoniae

Заболевания

Streptococcus pneumoniae является возбудителем пневмонии, бактериемии, менингита и инфекций верхних дыхательных путей, таких как средний отит, мастоидит и синусит. Пневмококки — наиболее распространенная причина внебольничной пневмонии, менингита, сепсиса у лиц после спленэктомии, среднего отита и синусита. Они вызывают конъюнктивиты, особенно у детей. Следует отметить, что *Str. pneumoniae* также известен как пневмококк.

Характеристика

Пневмококки — это грамположительные ланцетообразные кокки, организованные в пары (**диплококки**) или короткие цепочки (рис. 15–6). (Термин «ланцетообразные» означает, что диплококки имеют форму овала с несколько заостren-

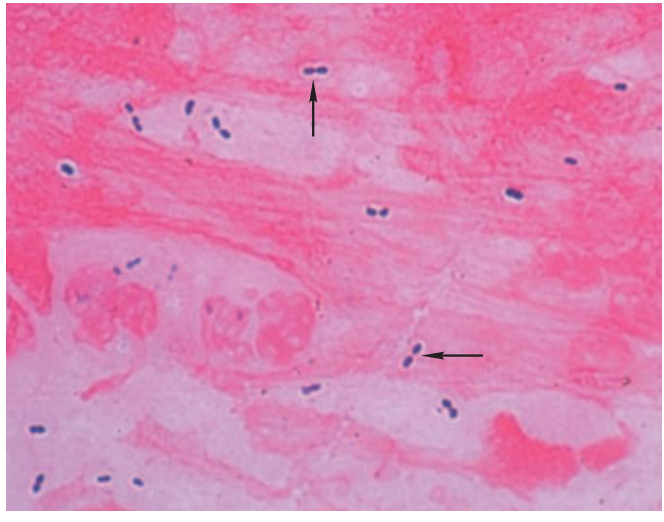


Рис. 15–6. Окраска по Граму *Streptococcus pneumoniae*. Стрелки указывают на типичные грамположительные диплококки. Обратите внимание на прозрачную зону вокруг микроорганизма — его капсулу. (С разрешения: Shirley Lowe, факультет медицины Калифорнийского университета, Сан-Франциско.)

ными концами — но не сферы.) На кровяном агаре эти бактерии продуцируют α-гемолиз. В отличие от зеленящих стрептококков, они лизируются желчью или деоксихолатом и их рост подавляется ортохином (рис. 15–7).

Имеется более 85 антигенных типов **полисахаридных капсул** пневмококков. При взаимодействии с плазмой, имеющей специфические антитела, капсула набухает (**реакция подавления**), что используют для идентификации типа. Капсулы относятся к факторам вирулентности, т. е. они противостоят фагоцитозу и способствуют инвазивности. Специфические антитела к капсуле опсонизируют микроорганизм, облегчают фагоцитоз и способствуют устойчивости организма к инфекции. Такие антитела вырабатываются у людей либо после перенесенных инфекций (бессимптомных или проявившихся клинически), либо после введения полисахаридной вакцины. Капсульный полисахарид стимулирует в первую очередь В-клеточный ответ.

Другим важным поверхностным компонентом *Str. pneumoniae* являются углеводы клеточной стенки, так называемая **С-субстанция**. Эти углеводы имеют клиническое значение в связи с тем, что реагируют с нормальным белком плазмы, вырабатываемым печенью, так называемым **С-реактивным белком** (СРБ). СРБ — белок «активной фазы», и его уровень при остром воспалении значительно повышается, иногда тысячекратно. СРБ представляет собой β-глобулин и не является антителом (последние относятся к γ-глобулинам). (Плазма содержит α, β и γ-глобулины.) Следует обратить внимание на то, что СРБ служит не-

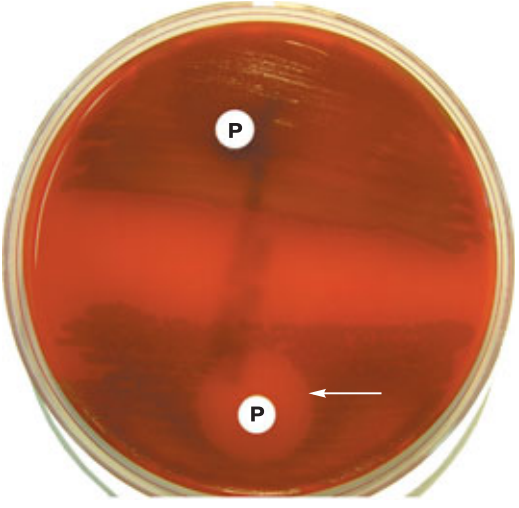


Рис. 15–7. Оптохиновый тест. Стрелка указывает зону подавления роста *Streptococcus pneumoniae*, вызванного оптохином, диффундировавшим из диска, помеченного Р. В нижней половине чашки с кровяным агаром виден α-гемолиз, вызванный *Str. pneumoniae*, внутри зоны вокруг диска с оптохином. Стрелка указывает на наружную границу зоны подавления. В верхней половине чашки с кровяным агаром виден α-гемолиз, вызванный зеленящим стрептококком, но в ней нет зоны подавления вокруг диска с оптохином. (С разрешения: Shirley Lowe, факультет медицины Калифорнийского университета, Сан-Франциско.)

специфическим индикатором воспаления и повышается в присутствии многих микроорганизмов, не только *Str. pneumoniae*. СРБ в плазме человека измеряют лабораторно по его реакции с углеводом *Str. pneumoniae*. Клиническое значение СРБ в том, что он лучше отражает степень риска поражения сердца, чем повышение уровня холестерина.

Способ передачи

Люди являются естественными хозяевами пневмококков; резервуара у животных не имеется. В связи с тем, что пропорция носителей вирулентных микроорганизмов в популяции здорового населения составляет 5–50%, пневмококковые инфекции не рассматриваются как заразные. Резистентность у здоровых молодых людей высока, и заболевание чаще всего развивается только при наличии предрасполагающих факторов (см. ниже).

Патогенез

Наиболее важный фактор вирулентности — капсульный полисахарид, и антикапсульные антитела играют защитную роль. Липотейхоевая кислота, активирующая комплемент и индуцирующая продукцию воспалительных цитокинов, участвует в формировании воспалительного ответа и синдрома септического шока, развивающихся у некоторых пациентов с нарушенным иммунитетом. Пневмолизин (гемолизин, вызывающий α-гемолиз), также может участвовать в патогенезе. Пневмококки продуцируют протезу IgA, которая усиливает способность микроорганизма колонизировать слизистую оболочку верхних дыхательных путей. Пневмококки размножаются в тканях и вызывают воспаление. Когда они достигают альвеол, туда пропотевают жидкость, эритроциты и лейкоциты, что приводит к уплотнению ткани легких. В процессе выздоровления происходит фагоцитоз пневмококков, мононуклеарные клетки поглощают их остатки и уплотнение разрешается.

К факторам, понижающим резистентность и предрасполагающим человека к пневмококковой инфекции, относятся: (1) интоксикация алкоголем, наркотиками, другие повреждения центральной нервной системы, которые подавляют кашлевой рефлекс и повышают вероятность аспирации мокроты; (2) патология дыхательных путей (например, вирусные инфекции), скопление мокроты, обструкция бронхов и повреждения дыхательных путей, вызванные раздражающими веществами (нарушающие целостность и активность реснитчатого эпителия); (3) гемодинамические нарушения (например, застой в малом круге и недостаточность кровообращения); (4) **спленэктомия**; и (5) некоторые хронические заболевания, такие как серповидноклеточная анемия и нефроз. Травма головы, сопровождающаяся назальной **ликвореей**, предрасполагает к пневмококковому менингиту.

Клиническая картина

Пневмония часто начинается с внезапного озноба, лихорадки, кашля и плевральных болей. Мокрота приобретает красный или коричневый «ржавый» цвет.

Бактериемия наблюдается в 15–25% случаев. Спонтанное выздоровление может начаться на 5–10-й день и сопровождаться появлением антикапсульных антител. Пневмококки нередко бывают причиной среднего отита, синусита, мастоидита, конъюнктивита, гнойного бронхита, перикардита, бактериального менингита и сепсиса, особенно у пациентов с нарушениями иммунитета.

Лабораторная диагностика

При окраске по Граму мазка мокроты пневмококки выглядят как ланцетоподобные грамположительные диплококки (рис. 15–6). Их можно вывить с помощью реакции подавления с поливалентной антисывороткой. На кровяном агаре пневмококки образуют небольшие α-гемолитические колонии. Эти колонии **лизируются желчью** и их рост **подавляется оптохином** (рис. 15–7).

В 15–25% случаев инфекций пневмококки можно выделить из крови. При менингите посевы ликвора обычно положительны. Экспресс-диагностика пневмококкового менингита основана на определении капсульного полисахарида в ликворе, определяемого при помощи латекс-агглютинирующего теста. Экспресс-тест на антиген в моче (капсулярный полисахарид) тоже применяют для диагностики пневмококковой пневмонии и бактериемии. В связи с ростом числа штаммов, резистентных к пенициллину, при тяжелых инфекциях необходимо определять чувствительность возбудителей к антибиотикам.

Лечение

Большая часть пневмококков чувствительна к пенициллину и эритромицину. При тяжелой пневмококковой инфекции пенициллин является препаратом выбора, тогда как при нетяжелой пневмококковой инфекции можно использовать пенициллины внутрь. Кроме того, иногда назначают фторхинолоны с высокой антипневмококковой активностью, такие как левофлоксацин.

У пациентов с аллергией на пенициллин применяют эритромицин или один из его длительно действующих производных, например азитромицин. В США примерно у 25% выделенных штаммов отмечается низкий уровень чувствительности к пенициллину, главным образом в результате изменения структуры пенициллин-связывающих белков. Растущий процент высевов (варьирующий от 15 до 35% в зависимости от региона) демонстрирует повышение уровня резистентности пневмококков к пенициллину, что связано с множеством изменений в пенициллин-связывающих белках. Они *не* продуцируют β-лактамазу. В случае резистентности пневмококков к пенициллину препаратом выбора является ванкомицин, особенно в тяжелых случаях. В менее тяжелых случаях можно использовать цефтриаксон или левофлоксацин. Однако появляются штаммы пневмококка, толерантные к ванкомицину (толерантность к антибиотикам см. на с. 136), а также полирезистентные штаммы.

Профилактика

Несмотря на эффективность антимикробной медикаментозной терапии, уровень летальности остается высоким у пожилых (т. е. лиц старше 65 лет) или ос-

лабленных людей. Таких пациентов следует иммунизировать поливалентной (23 типа) **полисахаридной вакциной**. Вакцина безопасна и достаточно эффективна, обеспечивает длительную (не менее 5 лет) защиту. Стартовая доза рекомендована для (1) лиц старше 65 лет, вакцинированных более 5 лет назад и которым было менее 65 лет в момент вакцинации и (2) лиц от 2 до 64, перенесших спленэктомию, ВИЧ-инфицированных, получающих химиотерапию по поводу рака или получающих иммуносупрессоры для профилактики отторжения пересаженного органа. Пенициллин внутрь назначают маленьким детям с гипогаммаглобулинемией или перенесшим спленэктомию, так как эти дети предрасположены к инфицированию пневмококком и плохо отвечают на вакцину.

Детей младше 5 лет вакцинируют разными пневмококковыми вакцинами, содержащими пневмококковые полисахариды **конъюгированные с белком (дифтерийный токсоид)**. Такая «конъюгированная» вакцина эффективно предупреждает бактериальные инфекции, такие как менингит, и инфекции слизистых, такие как средний отит, у маленьких детей. Вакцина содержит капсулярные полисахариды семи наиболее типичных серотипов пневмококка. Иммунизация *детей* снижает частоту пневмококковых заболеваний у *взрослых*, поскольку дети являются основным источником микроорганизмов для взрослых и иммунизация уменьшает число носителей среди детей.

Потенциальная проблема применения пневмококковой вакцины, содержащей семь серотипов, заключается в **замещении серотипов**. Будет ли вакцина снижать частоту заболевания, вызываемого серотипом, присутствующим в ней, но не пневмококковых заболеваний в целом, поскольку заболевания могут вызывать серотипы, которые в ней отсутствуют? Есть данные о повышении частоты инвазивных пневмококковых инфекций, вызываемых отсутствующим в вакцине штаммом (серотип 19A). В феврале 2010 г. была одобрена конъюгированная вакцина, содержащая 13 серотипов, включая 19A.

Обзор микроорганизмов

Краткий обзор микроорганизмов, описанных в этой главе, начинается на с. 889. Пожалуйста, обращайтесь к нему при быстром просмотре материала.

Практические вопросы:

USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Основы бактериологии», с. 1039) и Части XIII (с. 1141).

16

Грамотрицательные кокки

Neisseria

Заболевания

Род *Neisseria* включает два важных патогена человека: *N. gonorrhoeae* и *N. meningitidis*, вызывающих главным образом менингит и менингококкцемию. В США это ведущая причина смерти от инфекционных заболеваний у детей. *N. gonorrhoeae* вызывает гонорею, второе по частоте регистрируемое заболевание с США (табл. 16–1 и 16–2). Представители этого рода вызывают конъюнктивит новорожденных (*ophthalmia neonatorum*) и воспалительные заболевания таза. Следует обратить внимание, что *Neisseria meningitidis* также известна как менингококк, а *Neisseria gonorrhoeae* известна как гонококк.

Таблица 16–1. Виды нейссерии, имеющие клиническое значение

Вид	Входные ворота	Полисахаридная капсула	Ферментация мальтозы	Синтез β-лактамазы	Наличие вакцины
N. meningitidis (менингококки)	Дыхательные пути	+	–	Нет	+
N. gonorrhoeae (гонококки)	Половые пути	–	–	Некоторые	–

Таблица 16–2. Клинические симптомы заболеваний, вызванных нейссериями

Микроорганизм	Тип патогенеза	Типичные заболевания	Лечение
N. meningitidis	Пиогенный	Менингит, менингококцемия	Пенициллин
N. gonorrhoeae	Пиогенный		
	1. Локальный	Гонорея, т. е. уретрит, цервицит	Цефтриаксон[1] + доксициклин[2]
	2. Нисходящий	Воспалительные заболевания органов таза	Цефтриаксон + доксициклин[1, 2]
	3. Диссеминированный	Диссеминированная гонококковая инфекция	Цефтриаксон
	4. Неонатальный	Конъюнктивит (ophthalmia neonatorum)	Цефтриаксон[3]

[1] Можно применять и другие препараты. См. рекомендации по лечению Центра по контролю и профилактике заболеваний.
[2] Доксициклин добавляют в случае возможного присоединения инфекции *Chlamydia trachomatis*.
[3] Для профилактики применяют эритромициновую мазь или капли азотистого серебра.

Характеристика

Neisseria — это грамотрицательные кокки, образующие бобовидные пары (рис. 16–1).

(1) *N. meningitidis* (менингококк) обладает хорошо выраженной **полисахаридной капсулой**, усиливающей его вирулентность за счет антифагоцитарного действия, а также индуцирующей выработку защитных антител (табл. 16–3). Менингококки подразделяются по крайней мере на 13 серологических групп по антигенам капсульных полисахаридов.

(2) *N. gonorrhoeae* (гонококк) не имеет полисахаридной капсулы. Есть несколько серотипов, различающихся по антигенам белка пилей. **Антигенные свойства** пилей гонококков **широко варьируют** в результате перегруппировки хромосом; известно более 100 серотипов. У гонококков есть три белка наружной мембраны (белки I, II и III). Белок II участвует в прикреплении микроорганизма к клетке; его антигенные свойства также варьируют.

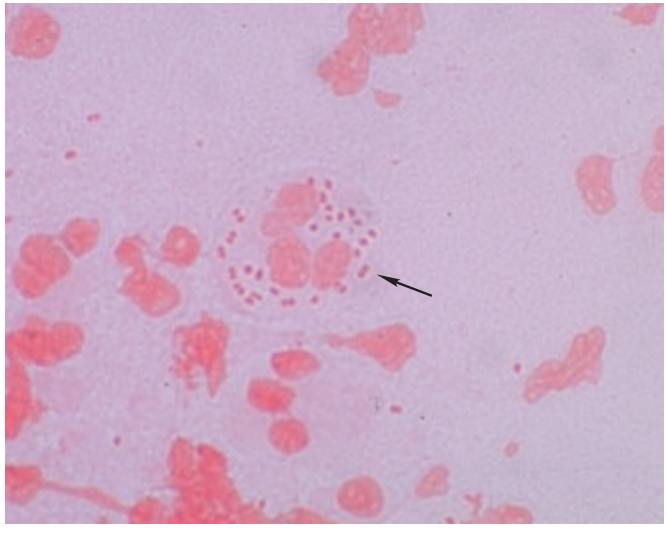


Рис. 16–1. Окраска по Граму *Neisseria gonorrhoeae*. Стрелка указывает на диплококк типичной бобовидной формы внутри нейтрофила. (С разрешения: Shirley Lowe, факультет медицины Калифорнийского университета, Сан-Франциско.)

Таблица 16–3. Свойства полисахаридной капсулы менингококков[1]

(1) Усиление вирулентности за счет антифагоцитарного действия
(2) Является антигеном, определяющим принадлежность к серологической группе
(3) Является антигеном, обнаруживаемым в спинномозговой жидкости пациентов с менингитом
(4) Является антигеном в вакцине

[1] Теми же свойствами обладают капсулы пневмококков и *Haemophilus influenzae*.

Neisseria относятся к грамотрицательным бактериям, содержащим в наружной мембране эндотоксин. Эндотоксин *N. meningitidis* представлен липо**поли**сахаридом (ЛПС), похожим на имеющиеся у многих грамотрицательных палочек, но эндотоксин *N. gonorrhoeae* представлен липо**олиго**сахаридом (ЛОС). Как ЛПС, так и ЛОС содержат липид А, но у ЛОС отсутствуют длинные повторяющиеся боковые цепочки, имеющиеся у ЛПС.

Рост обоих микроорганизмов подавляют токсические микроэлементы и жирные кислоты, присутствующие в некоторых питательных средах, например в кровяном агаре. В связи с этим их выращивают в «шоколадном» агаре, содержащем кровь, предварительно нагретом до 80 °С, что инактивирует ингибиторы. *Neisseria* **оксидазоположительны**, т. е. содержат фермент цитохром *c*. Это важный лабораторно-диагностический тест, при котором колонии, обработанные фенилиндиамином, становятся пурпурными или черными в результате окисления реагента ферментами (рис. 16–2).

Род *Neisseria* — один из семи в семействе нейссериевых. Отдельный род представлен видом *Moraxella catarrhalis*, входящим в состав нормальной флоры глотки, но способным вызвать такие заболевания дыхательных путей, как синусит, средний отит, бронхит и пневмонию. *M. catarrhalis* и члены других родов, такие как *Branhamella*, *Kingella* и *Acinetobacter*, описаны в гл. 27. (*M. catarrhalis* — это новое название *Branhamella catarrhalis*.)

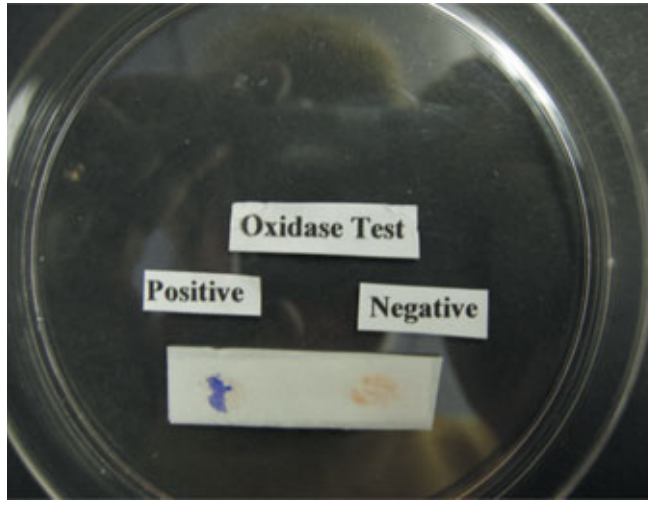


Рис. 16–2. Оксидазный тест. Капля оксидазного реагента была нанесена на левую и правую половины фильтровальной бумажки. Бактерии из колонии *Neisseria gonorrhoeae* нанесены на каплю слева и пурпурный цвет указывает на положительный результат, т. е. микроорганизм оксидазоположителен. Бактерии из колонии *Escherichia coli* были нанесены на каплю справа и отсутствие пурпурного цвета означает отрицательный результат теста, т. е. микроорганизм оксидазоотрицателен. (С разрешения: Shirley Lowe, факультет медицины Калифорнийского университета, Сан-Франциско.)

1. *Neisseria meningitides*

Патогенез и эпидемиология

Человек — единственный естественный хозяин менингококков. Микроорганизмы передаются воздушно-капельным путем, колонизируют слизистые носа и становятся частью транзиторной микрофлоры верхних дыхательных путей. Клинических симптомов у носителей обычно не бывает. Из носоглотки микроорганизм может попасть в кровоток и далее в какой-либо определенный локус организма, такой как мозговые оболочки или суставы, либо распространиться по всему организму (менингококцемия). Около 5% людей становятся хроническими носителями и служат источниками инфекции для других. Частота носительства достигает 35% у людей в стесненных жилищных условиях, у новобранцев в армии; этим объясняется высокое количество вспышек менингита, отмечавшееся в Вооруженных силах до применения вакцин. Частота носительства так же высока при близком (семейном) контакте с пациентами. Вспышки менингококковой инфекции возможны в студенческих общежитиях.

Два микроба являются причиной более 80% случаев бактериальных менингитов у детей старше 2 месяцев: *Streptococcus pneumoniae* и *N. meningitides*. Из этих причиной **эпидемического менингита** значительно чаще становится менингококк, особенно группы А. В целом *N. meningitides* стоит на втором месте в числе причин менингита, но у лиц в возрасте от 2 до 18 лет она остается наиболее распространенным возбудителем.

У менингококков имеется три фактора вирулентности.

(1) **Полисахаридная капсула**, наделяющая микроорганизм способностью противостоять фагоцитозу полиморфноядерными лейкоцитами.
(2) **Эндотоксин** (ЛПС), вызывающий лихорадку, шок и другие патофизиологические изменения (в очищенном виде эндотоксин может воспроизводить многие клинические проявления менингококцемии).
(3) **Протеаза иммуноглобулина А** (IgA) помогает бактерии прикрепляться к слизистым верхних дыхательных путей, расщепляя секретируемый IgA.

Резистентность к заболеванию коррелирует с наличием антител к капсулярному полисахариду. У большинства носителей титр защитных антител развивается в течение 2 недель с момента колонизации. Поскольку иммунитет группо-специфичен, можно иметь защитные антитела к одной группе микроорганизмов и оставаться восприимчивым к инфицированию микроорганизмами другой группы. Комплемент является важным компонентом защитных сил организма, поскольку люди с недостаточностью комплемента, в частности **позднодействующих компонентов комплемента** (С6—С9), чаще страдают менингококковой бактериемией.

Клиническая картина

В клинической манифестации заболевания наиболее важны менингококцемия и **менингит**. Наиболее тяжелая форма менингококцемии — жизнеугрожающий **синдром Уотерхауса—Фредерикса**, для которого характерны лихорадка,

шок, распространенная геморрагическая сыпь, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, тромбоцитопения и надпочечниковая недостаточность. Следствием бактериемии может стать колонизация многих органов, особенно мозговых оболочек. Симптомы менингококкового менингита такие же, как и при бактериальном менингите: лихорадка, головная боль, напряжение шейных мышц и повышенный уровень полиморфноядерных лейкоцитов в ликворе.

Лабораторная диагностика

Ватные лабораторные процедуры включают мазок и посев проб крови и спинномозговой жидкости. Предположительный диагноз менингококкового менингита может быть выставлен, если в мазке из спинномозговой жидкости обнаружены грамотрицательные кокки. Микроорганизмы лучше растут на шоколадном агаре, инкубированном при 37 °С в атмосфере 5%-го CO_2. Предположительный диагноз инфекции *Neisseria* можно выставить на основании появления оксидазоположительных колоний грамотрицательных диплококков. Дифференциальный диагноз между *N. meningitides* и *N. gonorrhoeae* проводят на основе ферментации сахара: менингококки ферментируют мальтозу, гонококки такой способностью не обладают (оба микроорганизма ферментируют глюкозу). Для идентификации этих видов можно также использовать иммунофлуоресцентный анализ. Исследование антител плазмы с целью клинической диагностики не применяется. Для экспресс-диагностики менингококкового менингита может быть полезеной реакция латекс-агглютинации, с помощью которой определяют капсульные полисахариды в спиномозговой жидкости.

Лечение

Для лечения менингококковой инфекции препаратом выбора остается пенициллин. Изредка появляются штаммы, резистентные к пенициллину, обычно менингококки устойчивы к сульфаниламидам. В 2007–2008 г. появились штаммы *N. meningitides*, стойкие к ципрофлоксацину.

Профилактика

Для предупреждения менингококковой инфекции применяется как антибиотикопрофилактика, так и иммунизация. У людей, имевших тесный контакт с заболевшими, для профилактики можно использовать рифампин и ципрофлоксацин. Эти препараты предпочтительны в связи с тем, что они эффективно секретируются в слюну, в отличие от пенициллина.

Есть две формы менингококковой вакцины, обе содержат капсульный полисахарид групп A, C, Y и W-135 в качестве иммуногенов. Конъюгированная вакцина (Менактра) содержит четыре полисахарида, конъюгированные на белковом носителе (дифтерийный токсоид), тогда как неконъюгированная вакцина (Меномун) содержит только четыре полисахарида (не конъюгированных на белке-носителе). Конъюгированная вакцина индуцирует

выработку более высокого титра антител у детей, чем вакцина не конъюгированная. У взрослых обе вакцины способствуют выработке приблизительно одинакового титра антител. Следует отметить, что ни одна из вакцин не содержит полисахарид группы В, поскольку он не обладает иммуногенным действием.

Конъюгированная вакцина была лицензирована в 2005 г., в связи с чем длительность ее эффекта пока не известна. Неконъюгированная вакцина эффективна для профилактики эпидемий менингита и снижения частоты носительства, особенно у военнослужащих. Вакцинация целесообразна и людям, направляющимся в эпидемические районы. Следует проводить разъяснительную работу о пользе вакцинации студентов, проживающих в общежитиях. Ни одна из вакцин при назначении не требует предварительного определения переносимости. Конъюгированная вакцина рекомендуется детям в возрасте от 11 до 12 лет, что снизит частоту менингококковых заболеваний среди подростков и взрослых. Комиссия по регистрации побочного действия вакцин опубликовала описание нескольких случаев синдрома Гийена–Барре после иммунизации вакциной Менакра, однако причинная связь между иммунизацией и развитием синдрома Гийена–Барре доказана не была.

2. *Neisseria gonorrhoeae*

Патогенез и эпидемиология

Гонококки, так же как менингококки, вызывают заболевание только у людей. Микроорганизмы передаются обычно при **половом контакте**; новорожденные могут быть инфицированы при рождении. Поскольку гонококки очень чувствительны к высушиванию и охлаждению, передача при половом контакте способствует их выживанию. Гонорея обычно вызывает симптоматику у мужчин, но у женщин часто протекает бессимптомно. Основным источником микроорганизма являются половые пути, но важными источниками остаются также аноректальная и фарингеальная инфекции.

Пили представляют собой один из наиболее важных факторов вирулентности, поскольку осуществляют прикрепление к поверхностям клеток слизистых и обладают антифагоцитарным действием. Покрытые пилями гонококки обычно вирулентны, тогда как штаммы, не имеющие пилей, — не вирулентны. Клеточная стенка содержит два фактора вирулентности: **ЛОС** (модифицированная форма эндотоксина) и белки наружной мембраны. Следует обратить внимание, что гонококк менее вирулентен, чем менингококк, в связи с чем проникновение гонококка в кровоток вызывает менее тяжелые по сравнению с менингококком заболевания. **IgA-протеаза** микроорганизма может вызывать гидролиз секреторного IgA, который мог бы блокировать прикрепление к слизистым. Гонококки не имеют капсулы.

Основными защитными механизмами против гонококков являются антитела (IgA и IgG), комплемент и нейтрофилы. Антитела опсонизируют, фагоциты убивают, но, тем не менее, повторные гонококковые инфекции типичны в первую очередь благодаря антигенным изменениям пилей и белков наружной мембраны.

Гонококки инфицируют в первую очередь слизистые оболочки, особенно уретры и влагалища, но возможна диссеминация. Некоторые штаммы гонококка вызывают диссеминированные инфекции чаще других. Наиболее важная отличительная черта этих штаммов — устойчивость к антителам и комплементу. Механизм этой резистентности не ясен, однако, возможно, важную роль в этом играет присутствие в клеточной стенке поринового белка (порин А), инактивирующего компонент комплемента C3b.

Развитие диссеминированной инфекции зависит не только от гонококка, но и от реактивности организма. У лиц с дефицитом терминальных компонентов комплемента (C6—C9) повышен риск диссеминированных инфекций, как и у женщин во время менструации или беременности. Диссеминированные инфекции обычно бывают результатом бессимптомных инфекций, что говорит о способности локальных инфекций к диссеминации.

Клиническая картина

Гонококки вызывают как локальные инфекции (обычно половых путей), так и диссеминированные инфекции с контаминацией различных органов. Гонококки попадают в эти органы с током крови (гонококковая бактериемия).

Гонорея у мужчин характеризуется в первую очередь уретритом, который сопровождается дизурией и гнойными выделениями. Возможен эпидидимит.

У женщин инфекция локализуется в первую очередь в шейке матки, вызывая гнойные выделения из влагалища и межменструальные кровотечения (цервицит). Наиболее типичное осложнение у женщин — восходящая инфекция маточных труб (**сальпингит**), который может привести к **бесплодию** или внематочной беременности в результате рубцовых изменений в трубах.

Для манифестации диссеминированной гонококковой инфекции типичны артрит, теносиновиит или пустулезная сыпь на коже. Диссеминированная инфекция является наиболее типичной причиной септического артрита у сексуально активных взрослых. Клинический диагноз подтверждается при помощи лабораторных тестов не всегда: микроорганизмы не высеваются более чем в 50% случаев.

Возможно инфицирование аноректальной зоны, глотки и глаз. Аноректальные инфекции возникают главным образом у женщин и мужчин гомосексуалистов. Часто протекают бессимптомно, но возможны кровянистые или гнойные выделения (проктит). В глотке может развиться фарингит, часто протекающий бессимптомно. У новорожденных возможен гнойный конъюнктивит в результате гонококковой инфекции, заражение происходит при прохождении через родовые пути. Частота возникновения гонококкового конъюнктивита в последние годы резко снизилась благодаря широкому профилактическому применению эритромициновой мази (или нитрата серебра) сразу после родоразрешения. Гонококковый конъюнктивит возможен и у взрослых в результате попадания в глаза с гениталий.

Гонорее могут сопутствовать и другие инфекции, передаваемые половым путем, такие как сифилис и негонорейный уретрит, вызываемый *Chlamydia trachomatis*; необходимо предпринять соответствующие диагностические и терапевтические меры.

Лабораторная диагностика

Диагноз локализованной инфекции зависит от окраски по Граму и посева отделяемого (рис. 16–1). У **мужчин** для подтверждения диагноза достаточно выявления грамотрицательных диплококков в нейтрофилах проб отделяемого из уретры. У **женщин** интерпретировать только по окраске по Граму может быть затруднительно, поэтому необходим посев. Окраска по Граму проб из шейки матки может давать ложноположительный результат из-за присутствия грамотрицательных диплококков нормальной флоры и ложноотрицательный в случаях, когда небольшое количество бактерий не удается разглядеть даже под иммерсией. Посевы необходимы также для диагностики при подозрении на фарингеальную или аноректальную инфекции.

Пробы со слизистых уретры или шейки матки высевают на среду Тайера–Мартина, которая представляет собой шоколадный агар с добавлением антибиотиков (ванкомицин, колистин, триметоприм и нистатин) для подавления нормальной флоры. Выявления оксидазоположительной колонии, состоящей из грамотрицательных диплококков, достаточно для отнесения штамма к семейству *Neisseria*. Специфически идентифицировать гонококк можно по ферментации глюкозы (но не мальтозы) или с помощью иммунофлюоресценции. Следует обратить внимание, что посевы из обычно стерильных зон, таких как кровь или суставная жидкость, можно проводить на шоколадный агар без добавления антибиотиков, поскольку в этих пробах нет конкурентной нормальной флоры.

Широко применяются два экспресс-теста для скрининга на наличие нуклеиновых кислот гонококка в пробах пациентов. Эти тесты высоко чувствительны и специфичны. В одном из тестов производится амплификация нуклеиновых кислот гонококка, в другом — нет. С помощью амплификации можно исследовать пробы мочи, но для их забора необходимы инвазивные методики во избежание контаминации образца. Следует обратить внимание: выявление антител к гонококку в плазме пациента с целью диагностики не проводится.

Лечение

При неосложненной гонококковой инфекции препаратом выбора является цефтриаксон. Альтернативный препарат выбора — цефиксим внутрь. Пациентам с аллергией на пенициллин следует назначать спектиномицин или ципрофлоксацин. Поскольку сочетание инфекций с *Chlamydia trachomatis* типично, необходимо также назначить тетрациклин. Следующий посев нужно выполнить через неделю после завершения лечения для того, чтобы убедиться в эрадикации гонококков. Лечение осложненных гонококковых инфекций обычно требует госпитализации. Схема лечения сложна и выходит за рамки материала этой книги.

До середины 1950-х гг. все гонококки были весьма чувствительны к пенициллину. Впоследствии появились штаммы с низким уровнем резистентности к пенициллину и другим антибиотикам, таким как тетрациклин и хлорамфеникол. Этот тип резистентности связан с бактериальной хромосомой и в большей степени с нарушением пенетрации препарата или изменения областей связывания, чем с ферментативным разрушением препарата.

В 1976 г. у пациентов были высеяны штаммы, **продуцирующие пенициллиназу** и обладающие высоким уровнем резистентности. Продукция пенициллиназы связана с плазмидной резистентностью. Такие штаммы в настоящее время типичны для многих регионов мира, включая несколько урбанизированных регионов США, где приблизительно 10% штаммов являются резистентными. Штаммы резистентные к фторохинолонам (до 25%), например ципрофлоксацину, стали серьезной проблемой в некоторых районах страны. С 2007 г. не рекомендуется применять ципрофлоксацин для лечения гонореи в регионах Соединенных Штатов с высоким уровнем резистентности.

Профилактика

Профилактика включает использование презервативов и как можно более скорое после появления симптоматики начало лечения пациента и контактных лиц. О случаях гонореи необходимо сообщать в Департамент здравоохранения, что обеспечивает комплекс последующих эпидемических мер. Большой проблемой остается выявление бессимптомных носителей. Для профилактики гонококкового конъюнктивита у новорожденных чаще всего применяют эритромициновую мазь. Реже используют капли нитрата серебра. Вакцины не существует.

Обзор микроорганизмов

Краткий обзор микроорганизмов, описанных в этой главе, начинается на с. 897. Пожалуйста, обращайтесь к нему при быстром просмотре материала.

Практические вопросы:

USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Основы бактериологии», с. 1039) и Части XIII (с. 1141).

17

Грамположительные палочки

Существует четыре семейства грамположительных палочек, имеющих клиническое значение: *Bacillus*, *Clostridium*, *Corynebacterium* и *Listeria*. *Bacillus* и *Clostridium* образуют споры, *Corynebacterium* и *Listeria* — не образуют. Члены семейства *Bacillus* относятся к аэробам, *Clostridium* — к анаэробам (табл. 17–1).

Таблица 17–1. Грамположительные палочки, имеющие клиническое значение

Семейство	Анаэробный рост	Формирование спор	Экзотоксины, влияющие на патогенез
Bacillus	–	+	+
Clostridium	+	+	+
Corynebacterium	–	–	+
Listeria	–	–	–

Эти грамположительные палочки можно также различить по их реакции на окраску по Граму. *Bacillus* и *Clostridium* окрашиваются по Граму лучше, чем *Corynebacterium* и *Listeria*. *Corynebacterium* имеют булавовидную форму, т. е. один конец у них тоньше, чем другой. Палочки *Corynebacterium* и *Listeria* имеют характерный V- или L-образный вид.

Спорообразующие грамположительные палочки

Bacillus

Клиническое значение имеют два вида *Bacillus*: *Bacillus anthracis* и *Bacillus cereus*. Наиболее важные характеристики патогенеза этих двух видов представлены в табл. 17–2.

1. Bacillus anthracis

Заболевания

B. anthracis вызывает сибирскую язву, которая распространена у животных, но у людей встречается редко. Заболевание у человека может протекать в трех формах: кожной, легочной (ингаляционной) и желудочно-кишечной. В 2001 г. в США имела место вспышка одновременно легочной и кожной форм сибирской язвы. Вспышка была вызвана рассылкой спор микроорганизма по почте. Описано заболевание 18 человек, из которых 5 умерли.

Таблица 17–2. Наиболее важные характеристики патогенеза видов *Bacillus*

Микроорганизм	Заболевание	Передача/предрасполагающий фактор	Действие токсина	Профилактика
B. anthracis	Сибирская язва	1. Кожная сибирская язва: споры из почвы проникают через раны 2. Легочная сибирская язва: споры попадают в легкие при дыхании	Экзотоксин имеет три компонента: защитный антиген связывается с клетками; отечный фактор аденилатциклаза; летальный фактор протеаза, ингибирующая рост клеток	Вакцина содержит защитный антиген в качестве иммуногена
B. cereus	Пищевое отравление	Споры прорастают в разогретом рисе, затем бактерии продуцируют экзотоксин, который человек получает с пищей	Два экзотоксина (энтеротоксины): 1. Аналогично токсину холеры повышает содержание цАМФ 2. Аналогично стафилококковому энтеротоксину является суперантигеном	Вакцины нет

Характеристика

B. anthracis представляет собой крупную грамположительную палочку с прямоугольными концами, часто образующую цепочки (рис. 17–1). Ее антифагоцитарная капсула состоит из D-**глутамата**. (Это исключение — капсулы других бактерий состоят из полисахарида.) В противоположность остальным членам семейства она неподвижна. Токсин сибирской язвы закодирован в одной плазмиде, а полиглутамат — в другой.

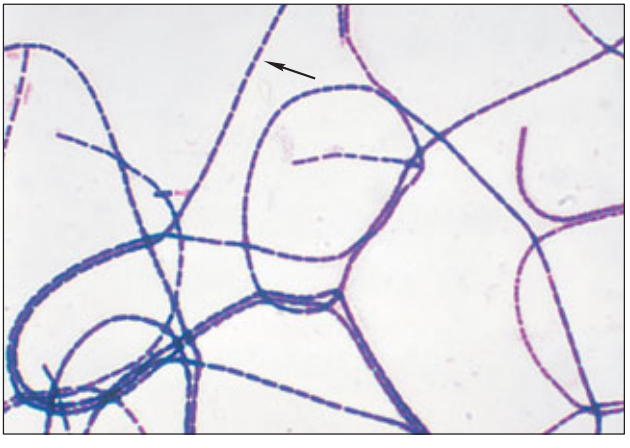


Рис. 17–1. Окраска по Граму *Bacillus anthracis*. Стрелка указывает на одну большую грамположительную палочку в составе длинной цепочки. (С разрешения: Public Health Image Library, CDC.)

Способ передачи

Споры сибирской язвы сохраняются в почве многие годы. Инфицирование людей чаще всего происходит при попадании спор в раны при травмах кожи, при обработке **продуктов животноводства**, таких как шкуры, щетина и шерсть, и последующего распространения в кровоток. Возможно попадание спор в дыхательные пути. Легочная (ингаляционная) форма сибирской язвы развивается при попадании спор в легкие. Желудочно-кишечная — при употреблении в пищу контаминированных продуктов.

Ингаляционная сибирская язва от человека к человеку не передается, несмотря на тяжесть ее течения. После попадания в легкие микроорганизмы быстро перемещаются в лимфоузлы средостения, где вызывают геморрагический медиастинит. Передачи респираторным путем не происходит именно потому, что они быстро покидают легкие.

Патогенез

Патогенез связан в первую очередь с продукцией двух экзотоксинов, известных как токсины сибирской язвы. Два экзотоксина, **отечный фактор** и **летальный фактор**, каждый содержат два белка в виде субъединиц А–В. В, или связывающая (binding) субъединица каждого из двух экзотоксинов является **протективным антигеном**. А, или активная субъединица, обладает ферментной активностью.

Отечный фактор, экзотоксин, представлен **аденилатциклазой**, которая повышает концентрацию цАМФ внутри клетки. Это вызывает выход жидкости из клетки в межклеточное пространство, что проявляется отеком. (Обратите внимание на сходство с механизмом действия холерного токсина.) Летальный фактор представлен протеазой, расщепляющей фосфокиназу, которая активирует митоген-активируемую протеинкиназу (МАПК) сигнального проводящего пути. Этот путь контролирует рост клеток человека, и расщепление фосфокиназы ингибирует рост клеток. Защитный антиген формирует поры в мембранах клеток человека, что позволяет отечному и летальному факторам проникнуть в клетку. Название защитного антигена отражает тот факт, что антитела против этого белка защищают от заболевания.

Клиническая картина

Типичное поражение при кожной форме сибирской язвы — безболезненная язва с черным струпом (коркой). Появляется заметный локальный отек. Это поражение называют **злокачественной пустулой**. В отсутствии лечения возникает бактериемия и наступает смерть.

Легочная (ингаляционная) форма сибирской язвы, известная как «болезнь сортировщика шерсти», начинается с неспецифической респираторной симптоматики, напоминающей грипп, в частности сухой кашель и ощущение давления за грудиной. Затем быстро развиваются геморрагический медиастинит, геморрагический плевральный выпот, септический шок и наступает смерть. Несмотря на инфицирование через легкие, классическая клиника и рентгенографические признаки пневмонии отсутствуют. Расширение средостения при рентгенологи-

ческом исследовании является важным диагностическим критерием. Тяжелыми жизнеугрожающими осложнениями могут стать геморрагический медиастинит или геморрагический менингит. Симптомы желудочно-кишечной формы сибирской язвы включают рвоту, боль в животе и кровавый понос.

Лабораторная диагностика

В мазке можно обнаружить цепочки крупных грамположительных палочек. В мазке из экссудата споры обычно не видны, так как они образуются при недостатке питания, которого в инфицированных тканях нет. На кровяном агаре в аэробных условиях образуются негемолитические колонии. В случае биотеррористической атаки экспресс-диагноз можно выполнить в специальных лабораториях при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР). Другой экспресс-анализ — прямой флуоресцентный тест с антителами выявляет антигены микроорганизма в зоне поражения. Для серологических тестов, таких как ELISA, требуются парные сыворотки, взятые в острый период заболевания и при реконвалесценции, их можно использовать только для ретроспективной диагностики.

Лечение

Препарат выбора — ципрофлоксацин. Альтернативный препарат — доксициклин. В клинических условиях резистентных штаммов выявлено не было.

Профилактика

Во время вспышки в 2001 г. в США для профилактики применяли ципрофлоксацин и доксициклин. Лиц группы высокого риска можно иммунизировать бесклеточной вакциной, содержащей очищенный защитный антиген в качестве иммуногена. Вакцина слабо иммуногенна, поэтому вводится 6 доз в течение 18 месяцев. Для поддержания иммунной защиты один раз в год назначают одну дозу вакцины. Сожжение животных, павших от сибирской язвы, предупреждает контаминацию почвы спорами значительно надежнее, чем захоронение.

2. *Bacillus cereus*

Заболевания

Bacillus cereus вызывает пищевые отравления.

Способ передачи

Споры на зерне (например, рисе) выживают при обработке паром и быстром замораживании. Споры прорастают, если рис хранится разогретым много часов (например, **разогретый поджаренный рис**). Входными воротами для инфекции служит желудочно-кишечный тракт.

Патогенез

B. cereus продуцирует два энтеротоксина. Механизм действия одного из них такой же, как и у холерного токсина; т. е. он связывается аденозиндифосфатрибозой (так называемое АДФ-рибозилирование) с белком G, который стимулирует аденилатциклазу и ведет к повышению концентрации цАМФ в энтероцитах. Механизм действия другого энтеротоксина похож на таковой у стафилококкового энтеротоксина, т. е. он является суперантигеном.

Клиническая картина

Проявляется в виде двух синдромов: (1) с коротким инкубационным периодом (4 ч), характеризующимся главным образом тошнотой и рвотой, аналогично стафилококковому пищевому отравлению; (2) с длинным инкубационным периодом (18 ч) с характерной водянистой, не кровянистой диареей, похожей на диарею при клостридиальном гастроэнтерите.

Лабораторная диагностика

Обычно не проводится.

Лечение

Назначается только симптоматическое лечение.

Профилактика

Специфических мер профилактики нет. Рис не следует долго хранить разогретым.

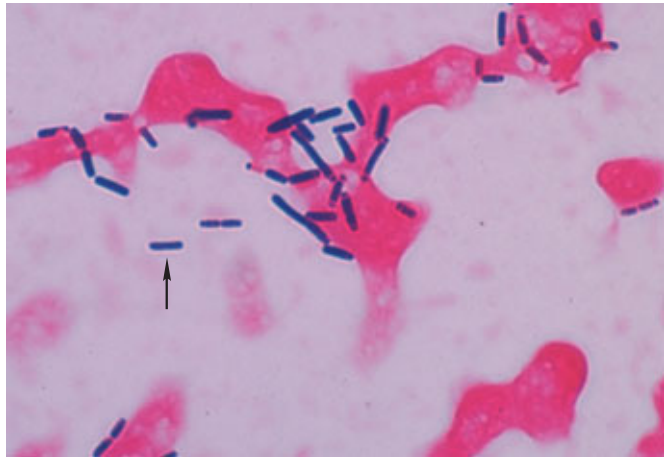


Рис. 17–2. Окраска по Граму *Closfridium perfringens*. Стрелка указывает на большого размера грамположительную палочку. (С разрешения: Shirley Lowe, факультет медицины Калифорнийского университета, Сан-Франциско.)

Clostridium

Существуют четыре вида, имеющих клиническое значение: *Clostridium tetani*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium perfringens* (вызывающая либо газовую гангрену, либо пищевое отравление) и *Clostridium difficile*. Все клостридии относятся к анаэробным спорообразующим грамположительным палочкам (рис. 17–2). Наиболее важные характеристики патогенеза и профилактика описаны в табл. 17–3.

1. *Clostridium tetani*

Заболевания

Clo. tetani вызывает тетанус (столбняк).

Способ передачи

Споры в большом количестве присутствуют в почве. Входными воротами обычно служат **раны**, например при вросшем ногте, но споры могут попадать во время различных способов введения наркотиков в кожу. Прорастанию спор способствуют некроз тканей и плохое кровоснабжение ран. В некоторых развивающихся странах значительной проблемой остается столбняк новорожденных, при котором микроб проникает путем контаминации раны пупка или после обрезания.

Таблица 17–3. Наиболее важные характеристики патогенеза видов *Clostridium*

Микроорганизм	Заболевание	Передача/предрасполагающие факторы	Действие токсина	Профилактика
Clo. tetani	Столбняк	Споры почвы попадают в рану	Блокирует выброс ингибирующих трансмиттеров, например глицина	Вакцина на основе токсоида
Clo. botulinum	Ботулизм	Употребление пищи с экзотоксином	Блокирует выброс ацетилхолина	Соблюдение правил консервирования и приготовления пищи
Clo. perfringens	1. Газовая гангрена	Споры почвы попадают в рану	Лецитиназа	Санация ран
	2. Пищевое отравление	Употребление пищи с экзотоксином	Суперантиген	Обработка пищи
Clo. difficile	Псевдомембранозный колит	Подавление нормальной микрофлоры антибиотиками	Цитотоксин повреждает слизистую ободочной кишки	Правильное применение антибиотиков

Патогенез

Столбнячный токсин (тетаноспазмин) представляет собой экзотоксин, продуцируемый вегетирующими в ране клетками. Этот полипептидный токсин переносится по аксонам (ретроградно) в центральную нервную систему, где связывается с ганглиозидными рецепторами и блокирует выброс ингибирующих медиаторов (например, глицина или ГАМК) в синапсах спинного мозга. Токсины столбняка и ботулизма (см. ниже) наиболее токсичны из всех известных веществ. Они относятся к протеазам, расщепляющим белки, участвующие в выбросе медиаторов.

Столбнячный токсин имеет один антигенный тип, в отличие от токсина ботулизма, у которого их восемь. Соответственно в противостолбнячной вакцине только один тип антигенного токсоида.

Клиническая картина

Для столбняка характерен мощный мышечный спазм (спастический паралич, тетанус). Специфическими клиническими признаками являются **спазм жевательной мускулатуры** (тризм), препятствующий открыванию рта, характерная гримаса, известная как ***risus sardonicus*** (сардоническая улыбка) и повышение выраженности рефлексов. Часто наблюдается **опистотонус**, выраженный дугообразный изгиб спины вследствие спазма мощных мышц разгибателей спины. В результате такого спазма может развиваться дыхательная недостаточность. Заболевание сопровождается высокой летальностью. Следует обратить внимание на то, что при столбняке развивается **спастический паралич** (контрактура мощных мышц), тогда как при ботулизме развивается вялый паралич (ослабление или отсутствие мышечных сокращений).

Лабораторная диагностика

Микробиологической или серологической диагностики не существует. Микроорганизмы редко удается высеять из раны. *Clo. tetani* образует **терминальные споры**, т. е. споры на концах палочек. Это придает микроорганизмам характерный вид «теннисной ракетки».

Лечение

Для нейтрализации токсина применяется специфический иммуноглобулин (антитоксин). Роль антибиотиков окончательно не установлена. Если применяются антибиотики, то это могут быть метронидазол или пенициллин. Необходимо обеспечить адекватную проходимость дыхательных путей и респираторную поддержку. Для профилактики спазма назначают бензодиазепины, например диазепам (валиум).

Профилактика

Профилактика столбняка заключается в иммунизации **токсоидом** (токсин, обработанный формальдегидом) в детстве и каждые десять лет жизни. Вакцинацию

токсоидом проводят детям в сочетании с дифтерийным токсоидом и бесклеточной коклюшной вакциной (DTaP).

При травме рану необходимо промыть, обработать и ввести стартовую дозу ботулинического токсоида. При значительном загрязнении раны кроме токсоида следует ввести также **иммуноглобулин** и пенициллин. Иммуноглобулин (антитоксин) готовят из человеческой плазмы во избежание побочных реакций, возможных при использовании лошадиного антитоксина. Одновременное назначение иммуноглобулинов и токсоида (в разные части тела) служит примером **пассивно-активной иммунизации**.

2. *Clostridium botulinum*

Заболевания

Clo. botulinum вызывает ботулизм.

Способ передачи

Споры, широко распространенные в почве, контаминируют овощи и другую еду. Если такие продукты подвергаются консервированию или вакуумной упаковке без достаточной стерилизации, споры выживают и прорастают в анаэробных условиях. В консервах продуцируется токсин, который и попадает в организм человека при употреблении контаминированного продукта. К продуктам наиболее высокого риска относятся (1) овощи щелочной диеты, такие как стручковая фасоль, перец и грибы, а также (2) копченая рыба. Токсин относительно термолабилен; при кипячении он инактивируется в течение нескольких минут, таким образом, заболевание можно предупредить тщательной термической обработкой при приготовлении.

Патогенез

Ботулинический токсин абсорбируется из кишечника и с током крови попадает в периферическую нервную систему, где **блокирует выброс ацетилхолина**. Он является протеазой, расщепляющей протеины, участвующие в выбросе ацетилхолина. Токсин представляет собой полипептид, кодированный в лизогенном фаге. Наряду со столбнячным токсином он относится к наиболее токсичным из всех известных веществ. Существует восемь иммунологических типов токсина: заболевание у человека чаще всего вызывают типы A, B и E. Под названием Ботокс продается препарат экзотоксина A, применяемый для устранения морщин на лице. В очень малых количествах токсин эффективен при лечении некоторых спастических заболеваниях мышц, таких как кривошея, писчая судорога и блефароспазм.

Клиническая картина

Наблюдаются нисходящая слабость и паралич, включая диплопию, дисфагию и слабость дыхательной мускулатуры — в противоположность синдрому Гийена–Барре, при котором развивается нисходящий паралич (см. гл. 66).

Различают две клинические формы: (1) раневой ботулизм, при котором споры контаминируют рану, прорастают и начинают местную продукцию токсина и (2) ботулизм детского возраста, при котором микроорганизм растет и продуцирует токсин в кишечнике. Во втором случае причиной бывает употребление меда, содержащего микроорганизм. У заболевших детей развивается слабость и паралич, может потребоваться респираторная поддержка, но обычно наступает спонтанное выздоровление. В США детский ботулизм составляет приблизительно половину всех случаев ботулизма, а раневой ботулизм чаще всего сопровождает наркоманию, особенно при подкожном введении черного смолистого героина.

Лабораторная диагностика

Микроорганизм обычно не высевается. Ботулинический токсин можно обнаружить в остатках пищи и плазме пациента биологическим тестированием на мышах. Мыши вводится проба, взятая из клинического материала, если у нее нет защитного антитоксина, она погибает.

Лечение

Назначают трехвалентный антитоксин (типы A, B и C), проводят респираторную поддержку. Антитоксин готовят из лошадиной плазмы и побочные реакции возникают у 15% пациентов.

Профилактика

Принципиально важна тщательная стерилизация продуктов перед их консервированием или вакуумной упаковкой. Пищу необходимо адекватно готовить, что инактивирует токсин. Вздувшиеся консервы необходимо выбрасывать (клостридиальные протеолитические ферменты образуют газ, который раздувает банку).

3. *Clostridium perfringens*

Clo. perfringens вызывает два различных заболевания, газовую гангрену и пищевое отравление, в зависимости от пути проникновения в организм человека.

Заболевания

Газовая гангрена (**мионекроз**, **некротизирующий фасциит**) — одно из двух заболеваний, вызываемых *Clo. perfringens*. Газовую гангрену вызывают и другие гистотоксические клостридии, такие как *Clostridium histolyticum*, *Clostridium septicum*, *Clostridium novyi* и *Clostridium sordellii* (*Clo. sordellii* вызывает также синдром токсического шока после родов или после аборта).

Способ передачи

Споры находятся в почве; вегетативные клетки входят в состав **нормальной микрофлоры кожи**, **ободочной кишки** и **влагалища**. Газовая гангрена связана с бое-

вой, автомобильной и мотоциклетной травмой, а также септическими абортами (эндометрит).

Патогенез

Микроорганизмы растут в травмированных тканях (особенно мышцах) и продуцируют различные токсины. Наиболее важен среди них **альфа-токсин** (лецитиназа), который повреждает мембраны клеток, включая эритроциты, что приводит к гемолизу. Разрушающие ферменты способствуют образованию газа в тканях.

Клиническая картина

В области раны возникают боль, отек и целлюлит. Крепитация указывает на наличие газа в тканях. Гемолиз и желтуха типичны, как и выпот с кровью. Возможны развитие шока и смерть. Уровень летальности высок.

Лабораторная диагностика

В мазках из тканей и пробах из экссудата наблюдаются крупные грамположительные палочки. Споры обычно не видны, поскольку они образуются главным образом в условиях дефицита питательных веществ. Микроорганизмы высевают в анаэробных условиях и идентифицируют по реакциям ферментации сахаров и продукции органических кислот. В колониях *Clo. perfringens* видна двойная зона гемолиза на кровяном агаре. Для демонстрации присутствия лецитиназы используют агар с яичным желтком. Серологические тесты не применяются.

Лечение

Пенициллин — антибиотик выбора. Необходима тщательная хирургическая санация раны.

Профилактика

Раны необходимо промыть и хирургически санировать. Пенициллин можно назначить профилактически. Вакцины не существует.

Заболевания

Пищевое отравление еще одно заболевание, вызываемое *Clo. perfringens*.

Способ передачи

Споры находятся в **почве** и могут контаминировать **пищевые продукты**. Термоустойчивые споры выживают при кулинарной обработке и прорастают. В разогретой пище микроорганизмы размножаются до огромных количеств, особенно в мясных блюдах.

Патогенез

Clo. perfringens входит в состав нормальной флоры ободочной кишки, но не тонкого кишечника, где энтеротоксин и действует, вызывая диарею. Механизм действия энтеротоксина такой же, как у энтеротоксина *Staphylococcus aureus*, т. е. он действует как суперантиген.

Клиническая картина

Инкубационный период заболевания может длиться 8–16 ч, для него характерны водянистая диарея с судорогами и небольшая рвота. Разрешается в течение 24 ч.

Лабораторная диагностика

Обычно не применяется. Методов дигностики токсина нет. Большое число микроорганизмов можно высеять из остатков пищи.

Лечение

Проводят симптоматическое лечение; антимикробные препараты не применяют.

Профилактика

Мер специфической профилактики нет. Для уничтожения микроорганизмов пищу необходимо правильно готовить.

4. *Clostridium difficile*

Заболевания

Clo. difficile является причиной связанного с применением антибиотиков псевдомембранозного колита. *Clo. difficile* — наиболее типичная причина госпитальной диареи.

Способ передачи

Контаминация ЖКТ наблюдается приблизительно у 3% населения в целом и до 30% госпитализированных пациентов. Большинство людей не колонизированы. Это объясняет тот факт, что большинство пациентов, получающих антибиотики, не страдают псевдомембранозным колитом. Передается фекально-оральным путем. Основной механизм передачи — через руки госпитального персонала.

Патогенез

Антибиотики подавляют чувствительные к ним компоненты нормальной микрофлоры, что позволяет *Clo. difficile* размножаться и продуцировать экзо-

токсины A и B. Оба экзотоксина относятся к глюкозилтрансферазам, т. е. ферментам, которые гликозилируют (добавляют глюкозу) белок G, так называемым Rho ГТФазам. Основной эффект экзотоксина B заключается в деполимеризации актина, что приводит к утрате целостности клеточной структуры, апоптозу и смерти энтероцитов.

Клиндамицин был первым антибиотиком, который признан как причина псевдомембранозного колита, но сейчас известно множество антибиотиков, вызывающих это заболевание. В настоящее время основной причиной становятся цефалоспорины второго и третьего поколений в связи с растущей частотой их применения. Широко применяются также ампициллин и фторхинолоны. Кроме антибиотиков к псевдомембранозному колиту предрасполагает применение химиопрепаратов у пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями. *Clo. difficile* редко проникают в слизистую кишечника.

Клиническая картина

Clo. difficile является причиной диареи, для которой характерно образование **псевдомембран** (желто-белого налета) на слизистой ободочной кишки («псевдомембраны» см. с. 84). Диарея обычно не кровавая, нейтрофилы находят в кале приблизительно в половине случаев. Часто отмечаются лихорадка и спазмы в животе. Псевдомембраны можно обнаружить при сигмоидоскопии. Возможно возникновение токсического мегаколона, который иногда требует хирургического лечения. Псевдомембранозный колит можно отличить от транзиторной диареи, развивающейся в качестве побочного эффекта применения многих антибиотиков внутрь, по результату теста на наличие токсина в кале.

В 2005 г. появился новый, более вирулентный, штамм *Clo. difficile*. Этот новый штамм вызывает особенно тяжелое заболевание, с большей вероятностью рецидивов и хуже отвечающее на метронидазол, чем старые штаммы. Для него характерна резистентность к хинолонам. Считается, что причиной такой селекции послужило получившее широкое распространение применение хинолонов для лечения диарейных заболеваний.

Лабораторная диагностика

Наличие экзотоксина в фильтрате пробы кала пациента — основа лабораторного диагноза. Существуют два типа тестов, обычно применяемых для выявления экзотоксина. В одном из них, иммуноферментном анализе (ИФА), используются известные антитела к экзотоксину. Проведение ИФА требует мало времени, однако метод менее чувствителен по сравнению с цитотоксическим. При цитотоксических тестах культуру человеческих клеток обрабатывают экзотоксином из фильтрата кала и наблюдают за гибелью клеток. Этот тест более чувствителен и специфичен, но необходим инкубационный период от 24 до 48 ч. Чтобы отличить цитотоксичность вызванную экзотоксином от вызванной вирусом, присутствие которого в кале возможно, для нейтрализации цитотоксического эффекта применяют антитела против экзотоксинов.

Лечение

Следует отменить антибиотик, ставший причиной заболевания. Назначают внутрь метронидазол или ванкомицин, заместительную терапию жидкостями. Метронидазол предпочтителен, поскольку ванкомицин может привести к селекции ванкомицин-резистентных энтерококков. Однако в жизнеугрожающих случаях следует использовать все-таки ванкомицин, поскольку он эффективнее метронидазола. В таких случаях может потребоваться и хирургическое удаление ободочной кишки.

У многих пациентов лечение не ликвидирует состояние носительства и возможны рецидивы колита.

Другой лечебный подход — фекальная бактериотерапия. Она включает назначение флоры кишечника от нормального человека пациенту с псевдомембранозным колитом в клизме. Этот подход основан на концепции бактериальной интерференции, в данном случае замещении *Clo. difficile* на нормальную флору кишечника. Сообщается об очень высоком уровне излечения по этой методике, но требования безопасности ограничивают ее приемлемость.

Профилактика

Профилактической вакцины или лекарств не существует. Антибиотики следует назначать только при необходимости.

Грамположительные палочки, не образующие спор

В этой группе два основных патогена: *Corynebacterium diphtheriae* и *Listeria monocytogenes*. Наиболее важные характеристики их патогенеза представлены в табл. 17–4.

Corynebacterium diphtheriae

Заболевания

Cor. diphtheriae является возбудителем дифтерии. Другие виды *Corynebacterium* (дифтероиды) могут быть причиной оппортунистических инфекций.

Таблица 17–4. Наиболее важные характеристики патогенеза *Corynebacterium diphtheriae* и *Listeria monocytogenes*

Микроорганизм	Тип патогенеза	Типичное заболевание	Предрасполагающие факторы	Способ профилактики
Cor. diphtheriae	Токсогенный	Дифтерия	Отказ от иммунизации	Вакцина на основе токсоида
L. monocytogenes	Пиогенный	Менингит, сепсис	Новорожденность, иммуносупрессия	Вакцины нет; пастеризация молочных продуктов

Характеристика

Коринебактерии — грамположительные палочки булавовидной формы (один их конец шире другого), организованные в виде частокола, V- или L-образных групп (рис. 17–3). Палочки имеют вид стекляруса. Стеклярус состоит из гранул высоко полимеризированного полифосфата — механизма хранения высокоэнергетических фосфатных связей. Гранулы окрашиваются **метахроматически**, т. е. краска, окрашивающая остальную часть клеток в голубой цвет, будет окрашивать гранулы в красный.

Способ передачи

Человек — единственный естественный хозяин *Cor. diphtheriae*. Как токсикогенные, так и нетоксикогенные микроорганизмы населяют верхние дыхательные пути и передаются **воздушно-капельным** путем. Микроорганизмы могут инфицировать раны на коже. Это происходит главным образом в тропиках, но возможно в любой другой части мира у малообеспеченных людей, при недостаточном уходе за кожей.

Патогенез

Хотя для патогенеза критически важна продукция экзотоксина, инвазивность также необходима, поскольку микроорганизм должен сначала попасть в глотку и колонизировать ее. Дифтерийный токсин подавляет синтез белков посредством **АДФ-рибозилирования фактора элонгации-2** (EF-2). Токсин повреждает все эукариотические клетки, независимо от типа тканей, но не влияет на аналогичный фактор клеток прокариот.

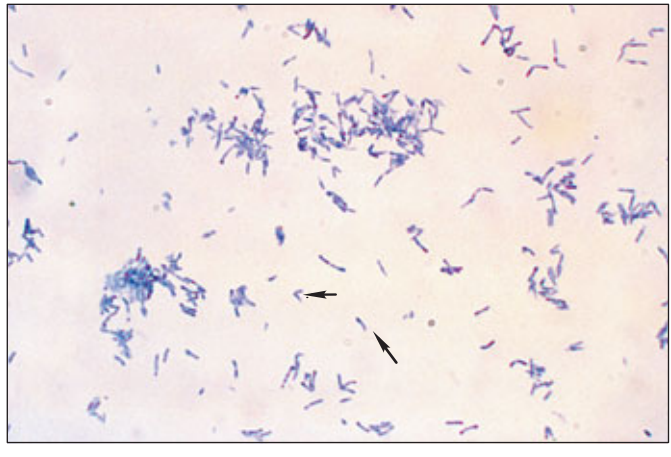


Рис. 17–3. Окраска по Граму *Corynebacterium diphtheriae*. Длинная стрелка указывает на булавовидные грамположительные палочки. Короткая стрелка — на типичные V- или L-образные коринебактерии. (С разрешения: Public Health Image Library, CDC.)

Токсин представляет собой одиночный полипептид с двумя функциональными доменами. Один домен отвечает за связывание токсина с глюкопротеидными рецепторами на клеточной мембране. Другой обладает ферментивной активностью и расщепляет никотинамид из никотинамидадениндинуклеотида (НАД) и переносит остаток АДФ-рибозы на EF-2, таким образом инактивируя его. В табл. 17–9 и 17–10 представлены другие микроорганизмы, экзотоксины которых действуют через АДФ-рибозилирование.

ДНК, в которой закодирован токсин дифтерии, входит в состав генетического материала умеренных бактериофагов. В процессе лизогенной фазы развития вируса его ДНК интегрируется в бактериальную хромосому и бактериальная клетка становится способной синтезировать токсин. Клетки *Cor. diphtheriae*, не лизогенезированные этим фагом, не продуцируют экзотоксин и не патогенны.

Реакция организма на инфицирование *Cor. diphtheriae* состоит из:

(1) локального воспаления в глотке с фиброзным экссудатом, образующим плотные липкие серые **псевдомембраны**, характерные для этого заболевания;
(2) выработки антител, которые могут нейтрализовать активность экзотоксина, блокируя взаимодействие фрагмента В с рецепторами, что препятствует проникновению экзотоксина в клетку. Иммунный статус человека можно оценить при помощи теста Шика. Тест состоит из внутрикожной инъекции 0,1 мл очищенного стандартизированного токсина. Если у пациента антитоксина нет, токсин вызовет воспаление в зоне инфекции через 4–7 дней. Отсутствие воспаления означает наличие антитоксина и нормальное состояние иммунной системы. В США этот тест применяют редко, только в особых эпидемиологических ситуациях.

Клиническая картина

Хотя дифтерия в США встречается редко, врачи должны знать ее основную особенность: толстые серые липкие **псевдомембраны** на поверхности миндалин и глотки. Остальные симптомы неспецифичны: лихорадка, боль в горле и увеличение шейных лимфоузлов. Возникает ряд осложнений.

(1) Распространение мембран на гортань и трахею вызывает обструкцию дыхательных путей.
(2) Миокардит, сопровождающийся аритмиями и недостаточностью кровообращения.
(3) Нервная слабость или паралич, особенно черепно-мозговых нервов. Паралич мышц мягкого неба и глотки может стать причиной регургитации жидкости через нос. Возможны периферические невриты, нарушающие работу мышц конечностей.

Дифтерия кожи сопровождается возникновением язв, покрытых характерными серыми пленками. Эти язвы часто безболезненны и часто не распространяются на окружающие ткани. Системная симптоматика развивается редко. В США кожная дифтерия чаще всего возникает у малообеспеченных слоев населения.

Лабораторная диагностика

Лабораторная диагностика включает высев микроорганизма и выявление продукции токсина. Следует подчеркнуть, что решение применить антитоксин основывается только на клинических данных и нельзя дожидаться результатов лабораторных тестов. Образец, взятый тампоном из глотки, следует посеять на среду Леффлера, **теллуритовую чашку** и кровяной агар. Теллуритовая чашка содержит теллуровую соль, которая восстанавливает элементарный теллур внутри микроорганизма. Типичный серо-черный цвет является сигнальным критерием диагноза. Если из посева выделена *C. diphtheriae*, для подтверждения продукции токсина выполняют либо биопробу на животных, либо метод преципитации в геле. Можно использовать ПЦР для обнаружения токсического гена в микроорганизме, выделенном от пациента.

Из образца, взятого тампоном из глотки, делают два препарата: окрашенный по Граму и метиленовым синим. Хотя диагноз дифтерии на основании оценки мазка поставить нельзя, выявление множества конических, плеоморфных грамположительных палочек дает основания его заподозрить. Окраска метиленовым синим прекрасно выявляет типичные метахроматичные гранулы.

Лечение

Основным методом лечения является введение **антитоксина** немедленно после выявления клинических признаков, поскольку длительность лабораторных тестов недопустимо опасна. Токсин быстро и необратимо связывается с клеткой, после чего его нейтрализация антитоксином уже невозможна. Таким образом функция антитоксина заключается в нейтрализации несвязанного токсина в крови. Поскольку антитоксическую плазму готовят из сыворотки лошадей, у пациента необходимо провести тест на гиперчувствительность к лошадиному белку, при этом должно быть наготове все необходимое для лечения анафилактического шока. После введения антитоксической плазмы, сделанной из лошадиной сыворотки, может развиться сывороточная болезнь (см. гл. 65).

Лечение пенициллином или эритромицином также рекомендуется, но ни один из этих препаратов не в состоянии заменить антитоксин. Антибиотики ингибируют рост микроорганизма, уменьшают продукцию токсина и снижают частоту хронического носительства.

Профилактика

В США дифтерия встречается очень редко, так как детей иммунизируют **дифтерийным токсоидом** (обычно сочетанием дифтерийного токсоида, столбнячного токсоида и бесклеточной коклюшной вакцины). Дифтерийный токсоид получают при обработке экзотоксина формальдегидом. Такая обработка инактивирует токсический эффект, но оставляет интактными антигенные свойства. Иммунизация состоит из трех доз, которые вводят детям в возрасте 2, 4 и 6 месяцев, плюс поддерживающие дозы в возрасте 1 и 6 лет. Поскольку иммунитет слабеет, поддерживающие дозы рекомендуется назначать каждые 10 лет последующей жизни. Иммунизация не препятствует назофарингеальному носительству микроорганизма.

Listeria monocytogenes

Заболевания

L. monocytogenes вызывает менингит и сепсис новорожденных, беременных и взрослых с нарушениями иммунитета. Она может быть причиной вспышек гастроэнтерита с высокой лихорадкой.

Важные свойства

L. monocytogenes относится к небольшим грамположительным палочкам, собирающимся в V- или L-образные колонии, похожие на коринебактерии. Микроорганизмы подвижны, совершают необычные вращательные движения, которые отличают их от неподвижных коринебактерий. Колонии на чашке с кровяным агаром образуют узкие зоны β-гемолиза, напоминающие гемолиз некоторых стрептококков.

Listeria хорошо растет при низкой температуре, в связи с чем хранение контаминированной пищи в холодильнике может повысить риск гастроэнтерита. Такой парадоксальный рост в холоде называют «холодное обогащение».

Патогенез

Инфекции, вызванные представителями рода *Listeria*, развиваются главным образом в двух клинических ситуациях: (1) у плода или новорожденного в результате передачи **через плаценту** или **во время родов** и (2) у беременных женщин и иммунокомпрометированных взрослых, особенно перенесших пересадку почки. (Следует обратить внимание на снижение клеточного иммунитета в третьем триместре беременности.)

Микроорганизмы широко распространены по всему миру у животных и растений, в почве. Из этих резервуаров они попадают к людям главным образом при употреблении непастеризованных молочных продуктов, недостаточно прожаренного мяса и сырых овощей. Контакт с домашними животными и их фекалиями также является важным источником инфекции. В США листериоз — это главным образом пищевое заболевание, связанное с употреблением не пастеризованного сыра и мясных деликатесов.

Патогенез *Listeria* зависит от способности микроорганизма проникать в клетку и выживать в ней. Проникновение в клетку обеспечивает производимый *Listeria* интерналин и Е-кадгерин на поверхности клеток человека. Способность *Listeria* проходить через плаценту, твердую мозговую оболочку и барьеры желудочно-кишечного тракта зависят от взаимодействия интерналина и Е-кадгерина в этих тканях.

Проникнув в клетку, микроорганизм продуцирует **листериолизин**, который позволяет ему перебраться из фагосомы в цитоплазму, и, таким образом, избежать разрушения в фагосоме. Поскольку *Listeria* развивается преимущественно внутри клетки, клеточный иммунитет для защиты организма хозяина важнее гуморального. Нарушения **клеточного иммунитета** предрасполагают к инфицированию *Listeria*.

L. monocytogenes может перемещаться из одной клетки в другую при помощи **актиновых ракет** (жгутиков актиновой полимеразы) и проталкивать бактерии через мембраны одной человеческой клетки в другую.

Клиническая картина

Инфекция во время беременности может стать причиной аборта, преждевременных родов или сепсиса в послеродовом периоде. У новорожденных, инфицированных во время родов, через 1–4 недели после рождения может развиться острый менингит. Бактерии попадают к мозговым оболочкам с кровотоком (бактериемия). Заболевание у матери протекает либо бессимптомно, либо напоминает грипп. У иммунокомпрометированных взрослых инфекция *L. monocytogenes* протекает в виде менингита или сепсиса.

Для гастроэнтерита, вызванного *L. monocytogenes*, характерны водянистая диарея, лихорадка, головная боль, миалгия, спастические боли в животе, в меньшей степени — рвота. Причиной вспышек обычно становятся контаминированные молочные продукты, но иногда неправильно приготовленные мясные продукты, такие как цыплята и хот-доги.

Лабораторная диагностика

Лабораторная диагностика состоит главным образом из окраски по Граму и посева. Появление грамположительных палочек, похожих на дифтероиды, и образующие небольшие серые колонии с узкой зоной β-гемолиза на чашке с кровяным агаром дают основания думать о присутствии *Listeria*. Последнее подтверждается наличием подвижных микроорганизмов, что отличает их от неподвижных коринебактерий. Идентификация таких микроорганизмов, как *L. monocytogenes*, основана на ферментации сахаров.

Лечение

Лечение инвазивных заболеваний, таких как менингит или сепсис, проводится триметопримом-сульфаметоксазолом. Можно использовать такие сочетания, как ампициллин и гентамицин, или ампициллин и триметоприм-сульфаметоксазол. Резистентные штаммы встречаются редко. Вызванный *Listeria* гастроэнтерит обычно лечения не требует.

Профилактика

Профилактика затруднена в связи с невозможностью иммунизации. Рекомендуется ограничивать контакт беременных и иммунокомпрометированных взрослых с потенциальными источниками, такими как сельскохозяйственные животные, непастеризованные молочные продукты и сырые овощи. Триметоприм-сульфаметоксозол, назначаемый иммунокомпрометированным пациентам для профилактики пневмонии, вызываемой *Pneumocystis*, предупреждает и листериоз.

Обзор микроорганизмов

Краткий обзор микроорганизмов, описанных в этой главе, начинается на с. 899. Пожалуйста, обращайтесь к нему при быстром просмотре материала.

Практические вопросы:

USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Основы бактериологии», с. 1039) и Части XIII (с. 1141).

18

Грамотрицательные бактерии кишечника

Обзор

Грамотрицательные бактерии представляют собой обширную группу разнообразных микроорганизмов (см. рис. 18–1, 18–2 и 19–1). В данной книге эти бактерии разделены на три категории по клиническому значению, по их отношению к кишечнику, дыхательным путям или животным — источникам инфекции, каждая категория будет рассмотрена в отдельной главе (табл. 18–1). При таком подходе к изложению материала неизбежны повторы, но преимущество заключается в возможности проследить общую концепцию.

К грамотрицательным кишечным бактериям относится множество родов, которые разделены на три группы в зависимости от анатомической локализации заболеваний, а именно: (1) возбудители, способные быть причиной кишечных инфекций и инфекций другой локализации, (2) возбудители преимущественно кишечных инфекций и (3) возбудители инфекций другой локализации (табл. 18–1).

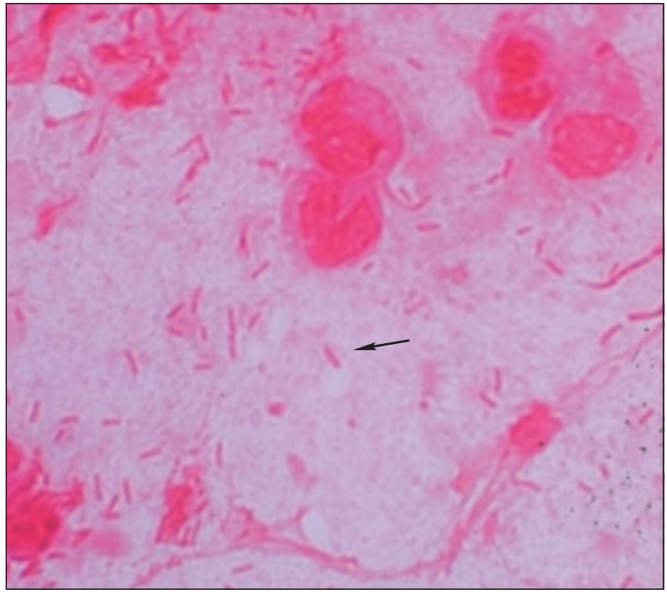


Рис. 18–1. Окраска по Граму *Escherichia coli*. Стрелка указывает на грамотрицательную бактерию. (С разрешения: Shirley Lowe, факультет медицины Калифорнийского университета, Сан-Франциско.)

Распространенность микробных кишечных инфекций в США представлена в табл. 18–2. *Salmonella*, *Shigella* и *Campylobacter* в ЖКТ встречаются часто, *Escherichia*, *Vibrio* и *Yersinia* — реже. Энтеротоксигенные штаммы *Escherichia coli* — типичная причина диареи в развивающихся странах, но в США они встречаются реже. Грамотрицательные бактерии, имеющие клиническое значение и вызывающие диарею, представлены в табл. 18–3.

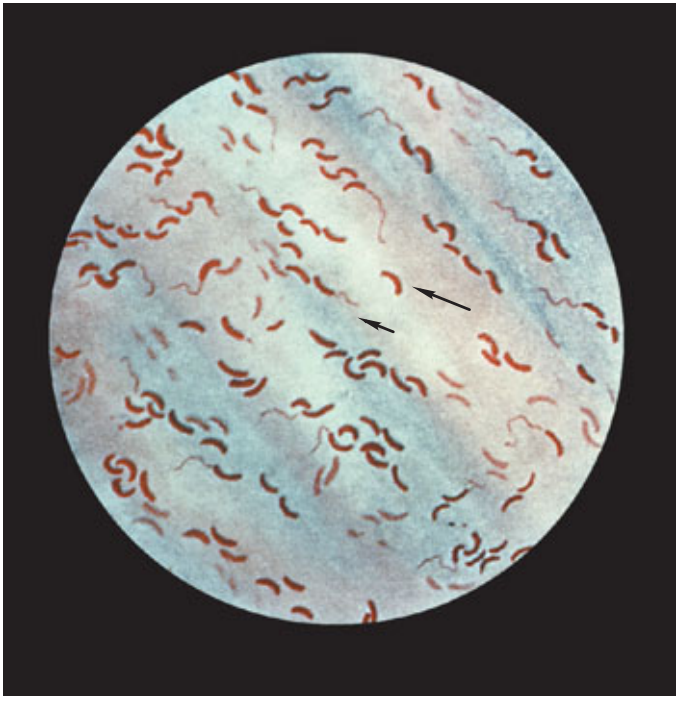


Рис. 18–2. Окраска по Граму *Vibrio cholerae*. Длинная стрелка указывает на изогнутые грамотрицательные бактерии. Короткая стрелка — на жгутик на одном конце изогнутой грамотрицательной бактерии. (С разрешения: Public Health Image Library, CDC.)

Таблица 18–1. Группы грамотрицательных бактерий

Глава	Источник/область инфекции	Роды
18	Кишечник 1. Внутри и снаружи	*Escherichia*, *Salmonella*
	2. В основном внутри	*Shigella*, *Vibrio*, *Campylobacter*, *Helicobacter*
	3. Только снаружи	Группа *Klebsiella–Enterobacter–Serratia*, группа *Proteus–Providencia–Morganella*, *Pseudomonas*, *Bacteroides*
19	Респираторный тракт	*Haemophilus*, *Legionella*, *Bordetella*
20	Животные	*Brucella*, *Francisella*, *Pasteurella*, *Yersinia*

Причиной инфекции мочевыводящих путей в основном является *E. coli*; другие микроорганизмы менее типичны. Грамотрицательные бактерии, имеющие клиническое значение и вызывающие инфекции мочевыводящих путей, представлены в табл. 18–4.

У пациентов, инфицированных такими кишечными патогенами, как *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* и *Yersinia*, отмечается высокая частота возникновения некоторых аутоиммунных заболеваний, таких как синдром Рейтера (см. гл. 66). Кроме того, инфицирование *Campylobacter jejuni* предрасполагает к развитию синдрома Гийена–Барре.

Прежде чем перейти к описанию отдельных микроорганизмов, целесообразно описать семейство энтеробактерий, к которым принадлежат многие грамотрицательные бактерии.

Таблица 18–2. Распространенность заболеваний (в США), причиной которых являются грамотрицательные бактерии

Область инфекции	Типичные патогены	Менее типичные патогены
Кишечник	*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*	*Escherichia*, *Vibrio*, *Yersinia*
Мочевыводящие пути	*Escherichia*	*Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*

Таблица 18–3. Грамотрицательные бактерии, вызывающие диарею

Виды	Лихорадка	Лейкоциты в кале	Инфицирующая доза	Типичные бактериологические или эпидемиологические признаки
Вызванные энтеротоксином				
1. *Escherichia coli*	–	–	?	Ферментирует лактозу
2. *Vibrio cholerae*	–	–	10^7	Бактерии в форме запятой
Инвазивно-воспалительные				
1. *Salmonella*, например, *Sal. typhimurium*	+	+	10^5	Не ферментирует лактозу
2. *Shigella*, например, *Shi. dysenteriae*	+	+	10^2	Не ферментирует лактозу
3. *Campylobacter jejuni*	+	+	10^4	S-образные бактерии или в форме запятой; растет при 42 °C
4. *Escherichia coli* (кишечные виды)	+	+	?	
5. *Escherichia coli* O157:H7	+	+/–	?	Передается с непрожаренными гамбургерами; вызывает гемолитико-уремический синдром
Механизм неясен				
1. *Vibrio parahaemolyticus*[1]	+	+	?	Передается с морепродуктами
2. *Yersinia enterocolica*[1]	+	+	10^8	Обычно передается домашними животными, например щенками

[1] Некоторые штаммы продуцируют энтеротоксин, но его роль в патогенезе не ясна.

Таблица 18–4. Грамотрицательные бактерии, вызывающие инфекции мочевыводящих путей[1] или сепсис[2]

Виды	Ферментация лактозы	Характеристики микроорганизма
Escherichia coli	+	Колонии на ЭМС[3]-агаре имеют металлический отлив
Enterobacter cloacae	+	Вызывает нозокомиальные инфекции, часто антибиотикорезистентные
Klebsiella pneumoniae	+	Имеет крупную слизистую капсулу и, вследствие этого, вязкие колонии
Serratia marscences	–	Продуцирует красный пигмент, вызывает нозокомиальные инфекции, часто антибиотикорезистентные
Proteus mirabilis	–	Подвижные бактерии «толпятся» на агаре; продуцирует уреазу
Pseudomonas aeruginosa	–	Продуцирует сине-зеленый пигмент и фруктовый запах, вызывает нозокомиальные инфекции, часто антибиотикорезистентные

[1] Диагностируемые по количественному посеву мочи.
[2] Диагностируемые по посеву крови или гноя.
[3] ЭМС — эозинметиленовый синий.

Энтеробактерии и родственные микроорганизмы

Энтеробактерии — большое семейство грамотрицательных бактерий, присутствующих главным образом в толстом кишечнике человека и животных, многие из них входят в состав нормальной флоры. Эти микробы в основном относятся к аэробам толстого кишечника, кроме них в кишечнике в существенно большем количестве имеются анаэробы, например *Bacteroides*. Представители семейства энтеробактерий таксономически относятся к одной группе, однако вызывают заболевания с разными патогенетическими механизмами. В табл. 18–5 представлены возбудители и вызываемые ими заболевания.

Общими чертами всего этого разнообразного семейства являются анатомическая локализация и следующие четыре метаболические процесса: (1) они являются факультативными анаэробами; (2) сбраживают глюкозу (способность

Таблица 18–5. Инфекции, вызванные энтеробактериями

Основной патоген	Репрезентативные заболевания	Родственные бактерии
Escherichia	Инфекции мочевыводящих путей, диарея путешественников, менингит новорожденных	
Shigella	Дизентерия	
Salmonella	Брюшной тиф, энтероколит	*Arizona*, *Citrobacter*, *Edwardsiella*
Klebsiella	Пневмония, инфекции мочевыводящих путей	
Enterobacter	Пневмония, инфекции мочевыводящих путей	*Hafnia*
Serratia	Пневмония, инфекции мочевыводящих путей	
Proteus	Инфекции мочевыводящих путей	*Providencia*, *Morganella*
Yersinia	Чума, энтероколит, мезентериальный аденит	

сбраживать другие сахара варьирует); (3) отсутствуют цитохромоксидазы (т. е. они оксидазоотрицательны) и (4) разлагают нитраты до нитритов на одном из этапов метаболического процесса.

Эти четыре реакции можно использовать для отличия энтеробактерий от другой клинически значимой группы микроорганизмов — неферментирующих грамотрицательных бактерий, наиболее важной из которых является *Pseudomonas aeruginosa*[1].

Pse. aeruginosa — актуальная причина инфекций мочевыводящих путей и сепсиса у госпитализированных пациентов — не сбраживает глюкозу, не расщепляет нитраты и имеет фермент оксидазу. В отличие от энтеробактерий она строгий аэроб и получает энергию в результате окисления, а не брожения.

Патогенез

Все грамотрицательные энтеробактерии содержат в клеточной стенке эндотоксин. Кроме того, они продуцируют несколько экзотоксинов, например, *E. coli* и *Vibrio cholerae* секретируют энтеротоксины, активирующие образование аденилатциклазы в клетках тонкого кишечника, что приводит к диарее (см. гл. 7).

Антигены

Антигены нескольких энтеробактерий, например *Salmonella* и *Shigella*, используют для их идентификации, как при клинических, так и при эпидемиологических лабораторных исследованиях. Различают три поверхностных антигена.

(1) Антиген клеточной стенки (также известный как соматический, или О-антиген) является наружной частью липополисахарида (см. рис. 2–6). О-антиген состоит из повторяющихся олигосахаридов, которые в свою очередь состоят из трех–четырех сахаров, повторяющихся 15 или 20 раз, является основой серологического типирования многих кишечных бактерий. Число различных О-антигенов очень велико, имеется около 1500 серотипов *Salmonella* и 150 — *E. coli*.

(2) Антиген Н — белок содержащийся в жгутиках. Только микроорганизмы, обладающие жгутиками (*Salmonella* и *Escherichia*), имеют Н-антиген, у неподвижных (*Klebsiella* и *Shigella*) он отсутствует. Н-антиген у некоторых штаммов *Salmonella* имеет отличия, причем микробы могут обратимо изменять его на 1 из 2 типов. Эта антигенная вариабельность позволяет избегать специфического иммунного ответа.

(3) Капсулярный или полисахаридный К-антиген обнаружен у микроорганизмов, имеющих капсулу (*Klebsiella*). К-антиген идентифицируют с помощью специфической антисыворотки, эту реакцию применяют в эпидемиологических целях для идентификации серотипов *E. coli* и *Salmonella typhi*. У *Sal. typhi* — возбудителя брюшного тифа — этот антиген называется Vi-антиген (вирулентный).

[1] Среди микроорганизмов этой группы реже выделяются члены следующих семейств: *Achromobacter*, *Acinetobacter*, *Alcaligenes*, *Eikenella*, *Flavobacterium*, *Kingella* и *Moraxella*; см. гл. 27.

Лабораторная диагностика

Высев проб, подозрительных на наличие энтеробактерий и связанных с ними микробов, обычно производят на две среды: кровяной агар и селективную дифференциальную среду (агар МакКонки или эозинметиленовый синий агар). На этих средах производится *дифференцировка бактерий* по **сбраживанию лактозы** — наиболее важному метаболическому критерию идентификации микроорганизмов (табл. 18–6). На этих средах не сбраживающие лактозу бактерии (*Salmonella*, *Shigella*) формируют бесцветные колонии, а сбраживающие лактозу (*E. coli*) формируют окрашенные колонии. *Селективный* эффект среды заключается в подавлении сопутствующей грамположительной флоры за счет наличия в агаре солей желчных кислот или бактериостатических красителей.

Для окончательной идентификации проводят дополнительные скрининговые тесты по росту бактерий на тройной сахаро-железистой среде и мочевом агаре. Обоснование применения этих сред и реакций для идентификации важнейших микробов представлены в разделе «Агаровые среды для кишечных грамотрицательных палочек» (см. ниже в этой главе) и табл. 18–7. Результатов скринингового процесса часто достаточно для идентификации рода микроорганизма; однако для идентификации штамма необходим набор из 20 или более биохимических тестов.

Наличие жгутиков является свидетельством подвижности бактерий и применяется для их идентификации. Род *Proteus* отличается подвижностью, что приводит к скоплению его представителей на чашке с кровяным агаром. Подвижность так же важна в качестве диагностического критерия при дифференциации *Enterobacter cloacae*, которая подвижна, от неподвижной *Klebsiella pneumoniae*.

Если результаты скрининговых тестов указывают на высокую вероятность наличия *Salmonella* или *Shigella*, для идентификации рода микроорганизма и его группы (A, B, C или D) можно использовать агглютинационный тест.

Таблица 18–6. Сбраживание лактозы энтеробактериями и близкими микроорганизмами

Сбраживание лактозы	Микроорганизм
Происходит	*Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*
Не происходит	*Shigella*, *Salmonella*, *Proteus*, *Pseudomonas*
Происходит медленно	*Serratia*, *Vibrio*

Таблица 18–7. Реакции тройной сахаро-железистой среды

Реакции[1]				Род
Скошенная среда	Среда в виде столбика	Газ	H_2S	
Кислая	Кислая	+	–	*Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*
Щелочная	Кислая	–	–	*Shigella*, *Serratia*
Щелочная	Кислая	+	+	*Salmonella*, *Proteus*
Щелочная	Щелочная	–	–	*Pseudomonas*[2]

[1] Красный феноловый индикатор желтеет под действием кислых продуктов; остается красным в щелочных условиях. Черное окрашивание за счет FeS в столбике указывает на продукцию H_2S.
[2] Род *Pseudomonas* не относится к энтеробактериям, но включен в эту таблицу потому, что его реакция на этой среде служит ценным диагностическим критерием.

АГАРОВАЯ СРЕДА ДЛЯ КИШЕЧНЫХ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ

Тройная сахаро-железистая среда

Основные компоненты этой среды — сульфат железа и три сахара: глюкоза, лактоза и сахароза. Глюкоза составляет десятую часть концентрации двух других сахаров. Среда в трубке имеет плотную, низко оксигенированную зону у дна, так называемый столбик, и скошенную, хорошо оксигенированную зону наверху. Микроорганизмы высевают в столбик, через скошенную поверхность.

Интерпретация результатов теста происходит следующим образом: (1) при сбраживании лактозы (или сахарозы), выделяется большое количество кислоты, в результате чего красный феноловый индикатор желтеет в столбике и на скошенной поверхности. Некоторые микроорганизмы продуцируют газ, образующий пузырьки в столбике. (2) Если лактоза не сбраживается, но сбраживается небольшое количество глюкозы, обедненный кислородом столбик желтеет, но в скошенной части углекислота будет распадаться до CO_2 и H_2O, останется красное окрашивание. (3) В отсутствии сбраживания лактозы и глюкозы, красными останутся и столбик и скошенная часть. Причем скошенная часть может приобрестать еще более глубокую красную окраску (становится более щелочной) в результате продукции аммиака при окислительном переаминировании аминокислот. (4) При продукции H_2S происходит черное окрашивание из-за образования сульфида железа.

Кислотность среды при ферментации некоторыми важными микроорганизмами представлена в табл. 18–7. Из-за способности нескольких микробов быть причиной одинаковых реакций питательной среды эти тесты являются только скрининговыми.

Агар с мочевиной

Основные компоненты этой среды — мочевина и индикатор pH феноловый красный. При образовании микроорганизмом уреазы, мочевина разлагается на NH_3 и CO_2. Аммиак делает среду щелочной и цвет фенолового красного меняется с ярко оранжевого до пурпурного. К важным уреазопозитивным микроорганизмам относятся *Proteus species* и *Klebsiella pneumoniae*.

Колиформные бактерии и общественное здравоохранение

Контаминацию систем общественного водоснабжения сточными водами выявляют по наличию колиформных бактерий в воде. Термин «колиформные» включает не только *E. coli*, но и других обитателей толстого кишечника, таких как *Enterobacter* и *Klebsiella*. Однако, поскольку *E. coli* является исключитель-

но обитателем толстого кишечника, тогда как других находят и в окружающей среде, она используется как индикатор фекальной контаминации. При тестировании качества воды *E. coli* идентифицируют по ее способности сбраживать лактозу с образованием кислоты и газа, ее способности расти при 44,5 °С и характерному типу колоний на ЭМС-агаре. Количество колоний *E. coli* более 4/дл в муниципальной питьевой воде указывает на неприемлемую фекальную контаминацию. Поскольку хлорирование питьевой воды убивает *E. coli* и другую кишечную флору, проблемы с соблюдением этого стандарта возникают редко. Дезинфекция системы общественного водоснабжения является одним из основных достижений здравоохранения в XX веке.

Антибиотикотерапия

Терапию инфекций, вызванных энтеробактериями и близкими к ним микроорганизмами, необходимо подбирать индивидуально на основе чувствительности возбудителя к антибиотикам. Подходящими по спектру антимикробными препаратами являются некоторые пенициллины и цефалоспорины, аминогликозиды, хлорамфеникол, тетрациклины, хинолоны и сульфаниламиды. Конкретный выбор препарата обычно зависит от результатов исследования на чувствительность к антибиотикам.

Следует обратить внимание на то, что многие штаммы энтеробактерий обладают высокой резистентностью к антибиотикам, поскольку продуцируют β-лактамазы и другие модифицирующие ферменты. Эти микроорганизмы при конъюгации могут преобретать плазмиды (R-фактор), несущие гены, определяющие резистентность к антибиотикам.

Возбудители, вызывающие кишечные инфекции и инфекции другой локализации

Escherichia

Заболевания

E. coli — наиболее частый возбудитель инфекций мочевыводящих путей и сепсиса, вызванного грамотрицательными бактериями. Она является одной из двух наиболее распространенных возбудителей сепсиса новорожденных, возбудителей «диареи путешественников», водной диареи. Некоторые штаммы *E. coli* вызывают кровавую диарею и поэтому называются энтерогеморрагическими.

Характеристика

E. coli — прямолинейной формы грамотрицательная бактерия (рис. 18–1), что отличает ее от изогнутых грамотрицательных бактерий семейств *Vibrio*, *Campylobacter* и *Helicobacter*.

E. coli — наиболее многочисленный представитель аэробов толстого кишечника. Однако по численности ее существенно опережают облигатные анаэробы, такие как *Bacteroides*.

E. coli **сбраживает лактозу** и этим отличается от двух других важных возбудителей кишечных инфекций: *Shigella* и *Salmonella*. Имеет три антигена, которые используются для идентификации микроорганизма при эпидемиологических исследованиях: О, или антиген клеточной стенки; Н, или жгутиковый антиген; и К, или капсулярный антиген. Поскольку существует более 150 О-, 50 Н- и 90 К-антигенов, различные их комбинации дают более 1000 антигенных типов *E. coli*. Отдельные серотипы связаны с определенными заболеваниями. Так, например, О55 и О111 вызывают вспышки диареи у новорожденных.

Патогенез

Резервуаром *E. coli* являются человек и животные. Источником инфекции мочевыводящих путей, вызванных *E. coli*, служит собственная микрофлора толстого кишечника пациента, колонизирующая урогенитальную зону. Источником *E. coli*, вызывающей менингит новорожденных, служат родовые пути матери; инфицирование происходит во время родов. В отличие от них, как возбудитель диареи путешественников, эти бактерии попадают в организм с водой и пищей, контаминированными каловыми массами человека. Следует обратить внимание на то, что основным резервуаром энтерогеморрагической *E. coli* О157 служит крупный рогатый скот, человек инфицируется в результате употребления плохо прожаренного мяса.

E. coli имеет несколько компонентов, способстрвующих возникновению инфекции: пили, капсулу, эндотоксин и три экзотоксина (энтеротоксина), два из которых являются причиной водной диареи, один — кровавой или гемолитико-уремического синдрома.

Кишечные инфекции

Первый этап — прикрепление микроорганизма к клеткам тонкой и тощей кишки при помощи ресничек (**пилей**), выступающих над поверхностью бактерии. Прикрепившись, бактерия синтезирует **энтеротоксины** (экзотоксины), которые нарушают функцию энтероцитов тонкой и тощей кишки, вызывают диарею. Токсины специфичны именно к этим клеткам; клетки толстого кишечника не поражаются, вероятно, из-за отсутствия рецепторов к токсину. Энтеротоксигенные штаммы *E. coli* могут продуцировать один или оба энтеротоксина.

(1) Термолабильный токсин (ЛТ) стимулирует синтез **аденилатциклазы**. Как ЛТ, так и холерный токсин катализируют взаимодействие аденозиндифосфатрибозы (так называемый процесс АДФ-рибозилирования) и белка G, что стимулирует синтез циклазы, причем стимуляция активации циклазы происходит необратимо. В результате повышается внутриклеточная концентрация аденозинмонофосфата (АМФ) и стимулируется зависимая от АМФ протеинкиназа, которая фосфорилирует систему транспорта ионов через клеточную мембрану. Все это приводит к транспорту жидкости, калия и хлоридов из энтероцитов в просвет кишечника — водной диарее.

Следует обратить внимание на то, что холерный токсин действует точно так же.

(2) Другой энтеротоксин — термостабильный токсин (ST) низкого молекулярного веса — стимулирует гуанилатциклазу.

Штаммы, продуцирующие энтеротоксин, **не вызывают воспаления**, не проникают в слизистую кишечника и вызывают водную, а не кровавую, диарею. Однако определенные штаммы *E. coli* являются энтеропогенными (энтероинвазивными) и вызывают заболевание путем инвазии эпителия толстого кишечника, приводя к кровавой диарее, сопровождающейся появлением в стуле лейкоцитов (нейтрофилов).

Определенные энтерогеморрагические штаммы *E. coli*, т. е. относящиеся к серотипу O157:H7, также вызывают кровавую диарею, продуцируя экзотоксин, так называемый **шига-подобный токсин**, название которого связано с тем, что он очень похож на тот, который продуцируют штаммы *Shigella*. Действие шига-подобного токсина связано с удалением аденина из больших (28S) рибосомальных РНК, что приводит к прекращению синтеза белка. Ген шига-токсина имеется в лизогенных бактериофагах. Другое название шига-токсина — «веротоксин», поскольку он оказывает цитопатическое действие на культуру клеток vero (зеленой мартышки).

Штаммы O157:H7 связаны со вспышками кровавой диареи после употребления в пищу плохо прожаренных гамбургеров в ресторанах быстрого питания. При этом погибают бактерии на поверхности гамбургера, а находящиеся внутри — выживают. Кроме того, кровавая диарея, вызванная штаммами O157:H7, может возникать после контакта с животными при посещении ферм или зоомагазинов.

У некоторых пациентов с кровавой диареей, вызванной штаммами O157:H7, возникает жизнеугрожающее осложнение, так называемый **гемолитико-уремический синдром** (ГУС), если шига-подобный токсин попадает в кровоток. Этот синдром характеризуется сочетанием гемолитической анемии, тромбоцитопении и острой почечной недостаточности. Гемолитическая анемия и острая почечная недостаточность развиваются в связи с наличием рецепторов к шига-токсину на поверхности эндотелия мелких сосудов и поверхности эпителия почек. Гибель эндотелиальных клеток мелких сосудов приводит к микроангиопатической гемолитической анемии, при которой эритроциты, проходя через поврежденные участки, сильно деформируются (шистоцитоз) и затем разрушаются. Тромбоцитопения развивается вследствие фиксации тромбоцитов на поврежденных участках эндотелия. Гибель клеток почечного эпителия ведет к почечной недостаточности. Лечение диареи, вызванной штаммами O157:H7, антибиотиками, такими как ципрофлоксацин, повышает риск развития ГУС, в связи с увеличением количества шига-токсина, освобождающегося из гибнущих бактерий.

Генерализованная инфекция

Два других структурных компонента, **капсула** и **эндотоксин**, играют более важную роль в патогенезе генерализованных инфекций. Капсульный полисахарид препятствует фагоцитозу и, таким образом, способствует распространению

микроорганизма в различные органах. Например, штаммы *E. coli*, вызывающие менингит новорожденных, обычно имеют специфический капсулярный тип, так называемый K1-антиген. Эндотоксин *E. coli* является липополисахаридом клеточной стенки, участвует в патогенезе грамотрицательного сепсиса и способствует возникновению лихорадки, гипотензии и диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Инфекции мочевыводящих путей

Определенные О-серотипы *E. coli* служат основными возбудителями инфекций мочевыводящиих путей. Для этих **уропатогенных** штаммов характерно наличие пилей с белками адгезии, которые связываются со специфическими рецепторами эпителия мочевыводящих путей. Область связывания этих рецепторов состоит из димеров галактозы (**димеры Gal-Gal**). Подвижность *E. coli* возволяет перемещаться по уретре в мочевой пузырь и далее по мочеточникам в почки.

Клиническая картина

E. coli является возбудителем кишечных инфекций и инфекций других органов. Она остается ведущей причиной внебольничных **инфекций мочевыводящих путей**. Эти инфекции в первую очередь возникают у женщин, что определяется тремя обстоятельствами, облегчающими продвижение инфекции в мочевой пузырь, а именно: короткой уретрой, близостью уретры к анусу и колонизацией влагалища фекальной микрофлорой. Это также самая частая причина нозокомиальной инфекции мочевыводящих путей, которая возникает одинаково часто у мужчин и женщин и связана с использованием мочевых катетеров. Инфекция мочевыводящих путей может ограничиться мочевым пузырем, но может распространиться и на почки. Инфекция мочевого пузыря называется циститом, при распространении на почки — пиелонефритом. Наиболее важным симптом цистита является болезненное и частое мочеиспускание (дизурия); для пиелонефрита характерны лихорадка, озноб и боль в поясничной области.

E. coli наряду со стрептококками группы B является основной причиной **менингита** и сепсиса у новорожденных. Контакт новорожденного с *E. coli* и стрептококками группы B происходит во время родов в результате колонизации влагалища этими микроорганизмами, что наблюдается приблизительно у 25% беременных. *E. coli* чаще других высевается у пациентов с нозокомиальным сепсисом, который развивается в первую очередь при абдоминальных инфекциях, а также при инфекциях желчевыводящих и мочевыводящих путей. Возбудителями перитонита обычно является смешанная микрофлора (*E. coli* или другие энтеробактерии и анаэробы толстого кишечника, например *Bacteroides* и *Fusobacterium*).

Диарея, вызванная **энтеротоксигенной** *E. coli*, обычно водянистая, не кровавая, кратковременная, проходит самостоятельно (1–3 суток). Ее часто связывают с путешествиями («диарея путешественников», или «диарея туриста»)[1].

[1] Наиболее типичная причина диареи путешественников — *E. coli*, но вызывать это заболевание могут и другие бактерии (например, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* и виды *Vibrio*), вирусы, такие как вирус Норуолк, и простейшие, такие как *Giardia* и *Cryptosporidium*.

Инфекция энтерогеморрагической ***E. coli*** (**ЕНЕС**) **сопровождается подобным** дизентерии синдромом, для которого характерны **кровавая диарея**, схваткообразные боли в животе и лихорадка. Штамм *E. coli* O157:P7 тоже вызывает кровавую диарею, которая может осложниться **ГУС**. Для синдрома характерны: почечная недостаточность, гемолитическая анемия и тромбоцитопения. Гемолитическая анемия вызвана повреждением капилляров экзотоксином, которое ведет к вторичному повреждению эритроцитов при прохождении их через поврежденные капилляры. Деформированные, фрагментированные эритроциты, так называемые **шистоциты**, можно обнаружить в кровотоке и они характерны для микроангиопатической гемолитической анемии.

ГУС может развиться у детей, получавших лечение фторхинолонами или другими антибиотиками по поводу диареи. По этой причине антибиотики не следует применять для лечения диареи, вызванной ЕНЕС.

Лабораторная диагностика

Пробы, исследуемые на наличие кишечных грамотрицательных бактерий, таких как *E. coli*, сначала высевают на чашки с кровяным агаром или на другие среды, такие как ЭМС-агар или агар МакКонки. *E. coli*, сбраживающие лактозу, образуют розовые колонии, тогда как колонии, образованные лактозонегативными микробами, остаются бесцветными. На ЭМС-агаре колонии *E. coli* имеют характерный **зеленый отлив** (гало). Некоторые характерные черты помогают отличить *E. coli* от других лактозоферментирующих грамотрицательных бактерий: (1) они продуцирует индол из триптофана; (2) декарбоксилируют лизин; (3) используют ацетат как единственный источник углерода и (4) подвижны. *E. coli* O157:H7 не ферментирует сорбитол, что служит важным критерием, отличающим ее от других штаммов *E. coli*. Выделение энтеротоксигенных или энтеропатогенных *E. coli* от пациентов с диареей нетипично.

Лечение

Лечение инфекций *E. coli* зависит от очага инфекции и структуры резистентности конкретного штамма. Например, неосложненную инфекцию нижних отделов мочевыводящих путей можно лечить всего 1–3 дня триметоприм-сульфаметоксазолом или полусинтетическим пенициллином внутрь, например ампициллином. Однако сепсис, вызванный *E. coli*, требует парентерального введения антибиотиков (цефалоспоринов третьего поколения, например, цефотаксима, в режиме монотерапии или комбинации с аминогликозидами, например гентамицином). Для лечения менингита у новорожденных обычно назначают сочетание ампициллина и цефотаксима. При диарейных заболеваниях, вызванных *E. coli*, антибиотики обычно *не* назначают. Однако назначение триметоприм-сульфаметоксазола или лоперамида (имодиум) может сократить длительность симптоматики. В регидратации нуждаются все пациенты, и это может быть единственным методом лечения при нетяжелых инфекциях.

Профилактика

Методов специфической профилактики инфекций, вызванных *E. coli* (активной или пассивной иммунизации), не существует. Однако для предупреждения инфекций, вызываемых *E. coli* и другими микроорганизмами, возможны определенные общие меры. Например, частоту инфекций мочевыводящих путей можно снизить обоснованным применением и как можно более быстрым удалением мочевых катетеров или, при рецидивирующих инфекциях, длительным применением уросептиков, например нитрофурана или триметоприма-сульфаметоксазола. Применение клюквенного сока для предупреждения рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей, по-видимому, основано на способности содержащихся в соке танинов подавлять адгезию уропатогеных штаммов *E. coli* к эпителию мочевого пузыря, а не на снижении кислотности мочи, которым этот эффект объясняли ранее. Некоторые случаи сепсиса можно предупредить ранним удалением внутривенного катетера или его перестановкой. Диарею путешественника можно предупредить профилактическим применением доксициклина, ципрофлоксацина, триметоприма-сульфаметоксазола или пепто-бисмола. Во время путешествий в некоторые страны следует избегать употребления сырых продуктов и неочищенной воды.

Salmonella

Заболевания

Штаммы *Salmonella* вызывают энтероколит, лихорадочные инфекции (брюшной тиф), септицемию с очагами метастазирования (остеомиелит). В США они остаются наиболее типичной причиной бактериального энтероколита.

Характеристика

Сальмонеллы — грамотрицательные бактерии, **не ферментирующие лактозу**, но продуцирующие H_2S — особенность, которая используется при лабораторной идентификации. Они несут О-антиген клеточной стенки, жгутиковый Н-антиген и капсулярный Vi (вирулентный) — антиген, выявление которых используется для таксономических и эпидемиологических целей. О-антигены — полисахариды наружной клеточной стенки, используются для деления сальмонелл на группы A-I. Имеется две формы антигена Н: фазы-1 и фазы-2. В зависимости от последовательности генов при транскрипции мРНК одновременно может синтезироваться только один из них. Vi-антиген (капсулярный полисахарид) обладает антифагоцитарной активностью и служит важным фактором вирулентности для *Sal. typhi*, возбудителя брюшного тифа. Vi-антигены также используются при серотипировании *Sal. typhi* в клинической лаборатории.

Существует три принципа классификации сальмонелл. Ewing делит вид на три семейства: *Sal. typhi*, *Salmonella choleraesuis* и *Salmonella enteritidis*. По этой схеме в каждом из первых двух семейств имеется по 1 серотипу, а в третьем —

1500 серотипов. Кауфман и Уайт присвоили разные наименования каждому серотипу, поэтому имеется около 1500 разных видов, названных по городу, где они были впервые выделены. *Salmonella dublin* по классификации Кауфмана и Уайта соответствует *Sal. enteritidis* серотип *dublin* по Юингу. Третий подход к наименованию сальмонелл основан на результатах гибридизации ДНК. По этой схеме *Sal. typhi* не является отдельным видом, но классифицируется как *Salmonella enterica* серотип (серовар) *typhi*. В настоящее время используются все три системы наименований.

По клиническому течению сальмонелл часто разделяют на две категории: тифоидные, вызывающие брюшной тиф, и нетифоидные, вызывающие диарею (энтероколит) и метастатические инфекции, например остеомиелит. К тифоидным относятся *Sal. typhi* и *Sal. paratyphi*. К нетифоидным относятся многие штаммы *Sal. enteritidis*. *Sal. choleraesuis* чаще всего связанные с появлением метастатических инфекций.

Патогенез и эпидемиология

Три вида инфекций вызванных сальмонеллами (энтероколит, брюшной тиф и септицемия), имеют различия в патогенезе.

(1) Для **энтероколита** характерна инвазия эпителиальных и субэпителиальных тканей тонкого и толстого кишечника. Не инвазивные штаммы не вызывают заболевания. Микроорганизмы проникают как сквозь, так и между клетками слизистой в *lamina propria*, вызывая в итоге воспаление и диарею. Реакция нейтрофилов ограничивает распространение инфекции стенкой кишечника и ближайшими лимфатическими узлами брыжейки; бактериемия при энтероколите встречается редко. В отличие от энтероколита, вызываемого *Shigella*, при котором инфицирующая доза очень мала (около 100 микроорганизмов), необходимая доза сальмонелл значительно выше (не менее 100 000 микроорганизмов). В табл. 18–8 приведено сравнение различных свойств сальмонелл и шигелл. Важным защитным барьером является желудочное содержимое: гастрэктомия

Таблица 18–8. Основные свойства представителей родов *Salmonella* и *Shigella*

Свойство	*Shigella*	*Salmonella*, за исключением *Sal. typhi*	*Salmonella typhi*
Резервуар	Человек	Животные, особенно домашняя птица и яйца	Человек
Инфицирующая доза (ID_{50})	Низкая[1]	Высокая	Высокая
Диарея как основное свойство	Да	Да	Нет
Проникновение в кровоток	Нет	Да	Да
Состояние хронического носительства	Нет	Не часто	Да
Ферментация лактозы	Нет	Нет	Нет
Продукция H_2S	Нет	Да	Да
Наличие вакцины	Нет	Нет	Да

[1] Микроорганизму с высокой вирулентностью требуется очень мало клеток бактерий для инициирования заболевания.

и применение антацидов существенно снижают необходимую для инфицирования дозу.

(2) При **брюшном тифе** и других кишечных лихорадках инфекция начинается с поражения тонкого кишечника, при этом гастроинтестинальная симптоматика может быть весьма скудной. Микроорганизмы проникают и размножаются в макрофагах пейеровых бляшек, затем с током крови попадают в макрофаги печени, желчного пузыря и селезенки. Это ведет к бактериемии, которая сопровождается лихорадкой и другими симптомами, по-видимому, обусловленными эндотоксином. Выживание и рост микроорганизмов внутри фагосом в фагоцитарных клетках — поразительные особенности этого заболевания, поскольку они предрасполагают к инвазии желчного пузыря, высокой вероятности носительства и выделению бактерий с калом в течение продолжительного времени.

(3) **Септицемия** возникает у 5–10% пациентов с сальмонеллезной инфекцией в двух случаях: при наличии определенной сопутствующей патологии, такой как **серповидноклеточная анемия**, рак или энтероколит у детей. Течение сепсиса более вялое, чем при инфекциях вызванных другими грамотрицательными бактериями. Бактериемия сопровождается отсевом во многие органы и может осложняться **остеомиелитом**, пневмонией и менингитом. **Остеомиелит у детей с серповидноклеточной анемией** — типичный пример этого типа сальмонеллезной инфекции. Область рубцов после инфаркта миокарда или образования **аневризм**, атеросклеротические аневризмы аорты являются наиболее частой локализацией метастатических абсцессов. *Salmonella* также остается актуальной причиной инфицирования сосудистых протезов.

Эпидемиология инфекций, вызванных *Salmonella*, связана с употреблением воды и пищевых продуктов, контаминированных выделениями человека и животных. *Sal. typhi*, возбудитель брюшного тифа, **передается только от человека человеку**, но все другие виды имеют природные резервуары у человека и животных. Человек становится источником сальмонелл во время и некоторое время после острого энтероколита либо при хроническом носительстве, выделяя микробы в течение многих лет. Наиболее частым источником инфекции у животных являются **домашняя птица и яйца**, значительный вклад вносят также неправильно приготовленные контаминированные мясные продукты. Кроме того, источниками выделения сальмонелл могут быть собаки и другие домашние животные, включая черепах, змей, ящериц и игуан.

Клиническая картина

После инкубационного периода, составляющего 12–48 ч, первыми проявлениями энтероколита являются тошнота и рвота, затем появляется боль в животе и диарея, которая может варьировать от умеренной до тяжелой, с кровью или без. Обычно заболевание длится несколько дней, прекращается самостоятельно, кровавая диарея нехарактерна, как правило, в медицинской помощи нуждаются очень маленькие дети и очень пожилые пациенты. У ВИЧ-инфицированных лиц с низким содержанием CD4 вероятность возникновения инфекций, вы-

званных *Salmonella*, существенно выше, возникает более тяжелая диарея, чаще развиваются тяжелые метастатические инфекции. *Salmonella typhimurium* — наиболее типичный вид *Salmonella*, вызывающий энтероколит в США, но его причиной может быть любой вид.

При брюшном тифе, вызванном *Sal. typi*, и при кишечных инфекциях, вызванных *Sal. paratyphi* A, B, и C (*Sal. paratyphi* B и C также известны как *Salmonella schottmuelleri* и *Salmonella hirschfeldii*, соответственно), заболевание начинается медленно, чаще с лихорадки и запора, чем с рвоты и диареи. Диарея может возникать в начале заболевания, но обычно заканчивается при появлении лихорадки и бактериемии. По истечении первой недели, когда бактериемия приобретает стойкий характер, развиваются гипертермия, делирий, напряжение мышц живота и увеличение селезенки. Иногда брюшной тиф сопровождаться сыпью в виде **розовых пятен** на животе. Часто наблюдаются лейкопения и анемия. Нередко имеется умеренное повышение показателей функциональных печеночных тестов, указывающих на участие печени в воспалительном процессе.

Заболевание начинает разрешаться к третьей неделе, но возможны тяжелые осложнения, такие как кишечное кровотечение или перфорация кишечника. Около 3% пациентов, перенесших брюшной тиф, становятся хроническими носителями. Частота носительства выше у женщин, особенно при наличии в анамнезе заболеваний желчного пузыря и желчнокаменной болезни.

Причиной септицемии чаще всего бывает *S. choleraesuis*. Симптомы начинаются с лихорадки, но без энтероколита или с минимальными его проявлениями. Затем появляется локальная симптоматика, связанная с поражением органа, чаще всего костей, легких или мозговых оболочек.

Лабораторная диагностика

При энтероколите микроорганизмы легче всего выделить из стула. Однако в первые 2 недели заболевания брюшным тифом с большой вероятностью можно выделить возбудителя из крови. Часто оказывается положительным посев костного мозга. Посевы кала также могут быть положительными, особенно в случаях хронического носительства, когда микробы попадают в кишечник с желчью.

Сальмонеллы образуют не ферментирующие лактозу (бесцветные) колонии на агаре МакКонки или ЭМС. На триптазосоевом агаре (TSI) возникает щелочная реакция на поверхности и кислая — в толще агара, часто с газообразованием и выделением H_2S (черный цвет в столбике). Основное исключение — *S. typi*; она не образует газа и продуцирует лишь незначительное количество H_2S. Если микроб уреазоотрицательный (*Proteus*, которые могут давать похожую реакцию на TSI-агаре являются уреазоположительными), высев *Salmonella* можно идентифицировать и разделить по О-антигену с помощью агглютинации на серогруппы A, B, C или E. Окончательное серотипирование антигенов О-, Н- и Vi- с эпидемиологическими целями выполняется в специальных санитарно-гигиентических лабораториях.

Сальмонеллез относится к заболеваниям, подлежащим регистрации, необходимы меры по выявлению его источника. В некоторых случаях кишечной лихорадки и сепсиса, когда микроорганизм выявить трудно, диагноз можно выставить по серологическим данных по нарастанию титра антител в плазме пациента (проба Видаля).

Лечение

Энтероколит, вызванный сальмонеллами, обычно проходит спонтанно, без лечения. Может потребоваться замещение жидкости и электролитов. Лечение антибиотиками не укорачивает заболевания и не уменьшает выраженности симптомов; более того, оно может даже удлинить выведение микроорганизмов, увеличить частоту носительства и способствовать мутациям, приводящим к росту резистентности к антибиотикам. Антимикробные препараты показаны только новорожденным и лицам с хроническими заболеваниями, у которых повышен риск септицемии и диссеминированных абсцессов. Обычно резистентность к антибиотикам переносится плазмидами, поэтому целесообразно проводить определение чувствительности для выявления фенотипов резистентности. Препараты, замедляющие моторику кишечника (т. е. уменьшающие диарею), по-видимому пролонгируют длительность симптоматики и выведение микроорганизмов со стулом.

Препаратами выбора для лечения кишечных инфекций, таких как брюшной тиф и септицемия с метастатическими абсцессами, являются цефтриаксон или ципрофлоксацин. Ампициллин или ципрофлоксацин следует применять у пациентов, являющихся хроническими носителями *Sal. typhi*. Для излечения состояния хронического носительства может потребоваться холецистэктомия. Абсцессы при необходимости нужно дренировать хирургически.

Профилактика

Меры профилактики сальмонеллезной инфекции в основном сводятся к личной и общественной гигиене. Одинаково важны тщательная очистка сточных вод, хлорирование питьевой воды и мониторирование ее на содержание колиформных бактерий, посевы кала работников, контактирующих с пищевыми продуктами, для выявления носительства, мытье рук перед приемом пищи, пастеризация молока и тщательное соблюдение правил приготовления птицы, яиц и мяса.

Есть две вакцины, но они обеспечивают лишь ограниченную защиту от *Sal. typhi*. Одна содержит Vi-капсулярный полисахарид *Sal. typhi* (вводится внутримышечно), другая содержит живой ослабленный штамм (Ty21a) *Sal. typhi* (принимается внутрь). Эффективность обеих одинакова. Вакцинация рекомендуется при планировании пребывания в регионах повышенного риска, и тем, кому приходится контактировать с патогенной флорой по работе. Новая конъюгированная вакцина против брюшного тифа, содержащая капсулярный полисахаридный (Vi) антиген, конъюгированный с белковым носителем, безопасна и иммуногенна для детей младшего возраста, но в настоящее время в США отсутствует.

Возбудители преимущественно кишечных инфекций

Shigella

Заболевание

Представители *Shigella* вызывают энтероколит. Энтероколит, вызванный *Shigella*, также называют бактериальной дизентерией. Термин «дизентерия» подразумевает кровавую диарею.

Характеристика

Шигеллы относятся к **несбраживающим лактозу** грамотрицательным бактериям, которые отличаются от сальмонелл по трем параметрам: при сбраживании глюкозы они не продуцируют газ и H_2S, **неподвижны**. У всех шигелл есть О-антигены (полисахариды) клеточной стенки, на основании которых род разделяют на четыре группы: A, B, C и D.

Патогенез и эпидемиология

Шигеллы — наиболее вирулентные представители кишечных бактерий. Их ID_{50} **очень низка**. Проглатывание всего 100 микроорганизмов вызывает заболевание, тогда как для появления симптоматики необходимо, по крайней мере, 10^5 микроорганизмов *V. cholerae* или *Salmonella*. Сравнение различных свойств шигелл и сальмонелл представлено в табл. 18–8.

Шигеллезом **болеют только люди**, т. е. животные не являются резервуаром инфекции. Микробы передаются фекально-оральным путем. Основных факторов передачи четыре: руки, мухи, пища и кал (четыре F в англоязычной версии). Обусловленые качеством пищи вспышки заболевания случаются приблизительно вдвое чаще, чем в результате употребления контаминированной воды. Вспышки возникают в центрах по уходу за инвалидами и в психиатрических клиниках, где вероятность **фекально-оральной** передачи повышена. Приблизительно в половине случаев положительные высевы *Shigella* из образцов кала принадлежат детям моложе 10 лет. В отличие от *Sal. typhi*, после инфекций, вызванных *Shigella*, не наблюдается длительного носительства.

Шигеллы вызывают заболевания почти исключительно в ЖКТ. Они являются причиной кровавой диареи (дизентерии), проникая в клетки слизистой дистального отдела тонкой кишки и толстого кишечника. Возникающее воспаление сопровождается изъязвлением слизистой оболочки, но микроорганизмы редко проникают через стенку и попадают в кровоток, в отличие от сальмонелл. Хотя некоторые штаммы продуцируют энтеротоксин (шигатоксин), важнейшим фактором патогенеза остается инвазивность. Об этом свидетельствует то, что мутанты, не способные продуцировать энтеротоксин, но сохранившие инвазивность, сохраняют способность вызывать заболевание, тогда как неинвазивные мутанты не патогенны. Ген, определяющий про-

дукцию шига-токсина, находится в лизогенных бактериофагах. Шига-токсин, продуцируемый *Shigella*, сходен с токсином, который выделяют штаммы энтерогеморрагической *E. coli* O157:H7, способной быть причиной энтероколита и ГУС.

Клиническая картина

После инкубационного периода продолжительностью 1–4 дня появляется лихорадка и спастические боли в животе, затем присоединяется диарея, которая сначала может быть водянистой, потом — с кровью и слизью. Заболевание варьирует от умеренного до тяжелого, в зависимости от двух основных факторов: вида *Shigella* и возраста пациента (наиболее тяжело болеют маленькие дети и пожилые люди). *Shigella dysenteriae*, вызывающая наиболее тяжелое течение заболевания, обычно наблюдается в США только у путешественников, вернувшихся из-за границы. *Shigella sonnei*, вызывающая легкую форму заболевания, высевается приблизительно у 75% всех заболевших шигеллиозом в США. Диарея обычно проходит через 2 или 3 дня; в тяжелых случаях ее продолжительность может уменьшить назначение антибиотиков. После выздоровления в плазме появляются агглютинины, однако протективным эффектом они не обладают, поскольку микроорганизмы не проникают в кровь. Защитная роль секреторных IgA не ясна.

Лабораторная диагностика

Шигеллы образуют не ферментирующие лактозу (бесцветные) колонии на агаре МакКонки или ЭМС. На триптазосоевом агаре (TSI) образуются щелочная среда на скошенной части и кислая — в столбике агара, без образования газа и H_2S. Подтверждение того, что обнаруженный микроорганизм — *Shigella* и определение его группы проводят при помощи скользящей агглютинации.

Важная вспомогательная методика лабораторной диагностики — окраска метиленовым синим проб кала для определения наличия в них нейтрофилов. Если нейтрофилы присутствуют, то вероятность причастности инвазивных микроорганизмов, таких как *Shigella*, *Salmonella* или *Campylobacter*, выше, чем токсинпродуцирующих микроорганизмов, таких как *V. cholerae*, *E. coli* или *Clostridium perfringens*. (Паразиты *Entamoeba histolytica* и определенные вирусы могут вызывать диарею без нейтрофилов в стуле.)

Лечение

Основное лечение шигеллеза — замещение потерь жидкости и электролитов. В легких случаях назначение антибиотиков не показано. В тяжелых случаях препаратом выбора становятся фторхинолоны (например, ципрофлоксацин), но частота переносимой плазмидой резистентности высока и тест на чувствительность к антибиотикам необходим. Альтернативой может быть триметоприм-сульфаметоксазол. Антиперистальтические препараты при шигеллезе противопоказаны, так как они удлиняют период лихорадки, диареи и выведения микроорганизмов.

Профилактика

Профилактика шигеллиоза основана на прерывании фекально-оральной передачи посредством адекватной очистки сточных вод, хлорировании воды, личной гигиене (мытье рук персонала, имеющего контакт с пищевыми продуктами). Вакцины не существует, антибиотики для профилактики не рекомендованы.

Vibrio

Заболевания

Vibrio cholerae, основной патоген этого семейства, вызывает холеру. *Vibrio parahaemolyticus* вызывает диарею после употребления в пищу сырых или неправильно приготовленных морепродуктов. *Vibrio vulnificus* вызывает целлюлит и сепсис. Основные характеристики патогенеза *V. cholerae*, *C. jejuni* и *Helicobacter pylori* приведены в табл. 18–9.

Характеристика

Вибрионы — изогнутые, **извитые** грамотрицательные бактерии (рис. 18–2). *V. cholerae* делят на две группы в соответствии со структурой О-антигена клеточной стенки. Представители группы О1 являются основной причиной эпидемий, тогда как микроорганизмы не-О1 вызывают либо спорадические заболевания, либо не патогенны. Микроорганизмы О1 представлены двумя биотипами: холерный и Эль Тор, и тремя серотипами: Огава, Инаба и Хикоджима. (Деление на биотипы основано на различиях биохимических реакций, деление на серотипы основано на антигенных различиях.) Эти особенности используются для характеристики высевов при эпидемиологических исследованиях. Микроорганизмы серогруппы О139, которые были причины крупной эпидемии 1992 г., идентифицируют по их реакции на антитела плазмы против полисахаридных О139 антигенов (О-антигенов).

Таблица 18–9. Основные характеристики патогенеза изогнутых грамотрицательных палочек, поражающих желудочно-кишечный тракт

Микроорганизм	Тип патогенеза	Типичное заболевание	Локализация инфекции	Основной подход к лечению
Vibrio cholerae	Токсигенный	Водная диарея	Тонкая кишка	Возмещение потерь жидкости
Campylobacter jejuni	Воспалительный	Кровавая диарея	Толстая кишка	Антибиотики[1]
Helicobacter pylori	Воспалительный	Гастрит, пептическая язва	Желудок, двенадцатиперстная кишка	Антибиотики[1]

[1] Описание специфической антибиотикотерапии см. в тексте.

Vibrio parahaemolyticus и *V. vulnificus* относятся к **микроорганизмам**, **живущим в воде**; они обитают главным образом в океане и нуждаются в теплой соленой воде. Это типичные **галофилы**, т. е. для роста им необходима высокая концентрация NaCl.

1. *Vibrio cholerae*

Патогенез и эпидемиология

V. cholerae передается фекально-оральным путем при фекальной контаминации воды или пищи, основным источником инфекции является человек. Носители вибрионов часто не имеют никакой клинической симптоматики. Выделение бактерий происходит в инкубационном периоде и в периоде реконвалесценции. Кроме человека источником инфекции могут быть морские моллюски, такие как креветки и устрицы. Употребление морепродуктов без соответствующей кулинарной обработки может привести к передаче заболевания.

Крупная эпидемия холеры, прокатившаяся в 1960-х и 1970-х гг., началась в Юго-Восточной Азии и распространилась на три континента — Африку, Европу и остальную часть Азии. Пандемия холеры началась в Перу в 1991 г. и распространилась на многие страны Центральной и Южной Америки. Наиболее часто выделяли *V. cholerae* Эль Тор биотипа O1, серотипа Огава. Факторами, предрасполагающими к эпидемии, были плохие санитарные условия, недостаточное питание, перенаселенность и неадекватное медицинское обслуживание. Карантинными мерами предупредить распространение заболевания не удалось в связи с большим количеством бессимптомных носителей. В 1992 г. *V. cholerae* серогруппы O139 была причиной эпидемии холеры на обширных территориях Индии и Бангладеш.

Патогенез холеры связан с колонизацией тонкого кишечника микробами и секрецией энтеротоксина. Для колонизации необходимо попадание с водой/пищей большого количества бактерий (приблизительно 1 млрд), поскольку они весьма чувствительный к кислому содержимому желудка. Лица с пониженной кислотностью, например, принимающие антациды или перенесшие гастрэктомию, особенно восприимчивы. Для возникновения колонизации необходимо прикрепление вибрионов к клеткам слизистой кишечника, что обеспечивается секрецией бактериального фермента муциназы, растворяющего защитный гликопротеин, покрывающий клетки кишечника.

После прикрепления микроорганизмы размножаются и секретируют **энтеротоксин**, который называется холерогеном. Этот энтеротоксин может воспроизводить симптомы холеры даже в отсутствие живых вибрионов. Холероген состоит из субъединица A (активирующей) и B (связывающей). Субъединица B — пентамер, состоящий из пяти идентичных белков, связывается с ганглиозидными рецепторами на поверхности энтероцита. Субъединица A внедряется в цитозоль, где катализирует образование АДФ-рибозы с помощью G_S-белка (G_S — стимулирующий G-белок). В результате этого происходит постоянная стимуляция образования **аденилатциклазы**. Избыточная продукция цАМФ активирует цАМФ-зависимую протеинкиназу (фермент, фосфорилирующий транспортеры ионов в клеточной мембране), что приводит к потере клеткой

воды и ионов. Вода перемещается в просвет кишечника, начинается массивная водная диарея. При этом в выделениях нет ни нейтрофилов, ни эритроцитов. Осложнения и смерть наступают в результате **дегидратации** и **нарушения электролитного баланса**. Однако при своевременно начатом лечении заболевание разрешается в срок до 7 дней.

Гены холерного токсина и других факторов вирулентности переносит одноцепочечная ДНК бактериофага, называемая CTX. Лизогенная конверсия штаммов, не продуцирующих токсины в продуцирующие, возможна при трансдукции этих генов CTX-фагом. Рецепторами этого фага являются пили, прикрепляющие микроорганизм к слизистой кишечника.

Инфекция не-O1 *V. cholerae* иногда становится причиной диареи в результате употребления в пищу ракообразных, выловленных в прибрежных водах США.

Клиническая картина

Типичный признак холеры — диарея в больших объемах с отсутствием в стуле лейкоцитов или эритроцитов. Этот стул часто называют термином **рисовый отвар**. Боли в животе отсутствуют, симптоматика связана с выраженной дегидратацией. Потеря жидкости и электролитов ведет к сердечной и почечной недостаточности, ацидозу и гипокалиемии в результате потери бикарбоната и калия со стулом. Летальность без лечения достигает 40%.

Лабораторная диагностика

Подход к лабораторному диагнозу зависит от ситуации. Во время эпидемии клинических данных, как правило, достаточно и большой надобности в лабораторной диагностике нет. В эндемичных районах или для выявления носительства в лабораториях используют ряд селективных сред[1], которые обычно в США не используются.

Для диагностики спорадических случаев в эндемических странах исследуются образцы диарейного стула. При наличии в них *V. cholerae* на агаре МакКонки растут бесцветные колонии из-за медленного сбраживания лактозы. Микроорганизмы являются оксидазоположительными, что отличает их от энтеробактерий. На TSI-агаре выявляется кислая реакция на скошенной части и кислая реакция столбика без газа и H_2S, поскольку микроорганизмы сбраживают сахарозу. Предположительный диагноз *V. cholerae* может быть подтвержден агглютинацией микроорганизма поливалентной O1- или не O1-антисывороткой. Ретроспективно диагноз можно подтвердить серологически по нарастанию титра антител в плазме при сравнении образцов, взятых в острой фазе и при реконвалесценции.

Лечение

Лечение состоит из как можно более скорого, адекватного замещения потерь воды и электролитов, внутрь или внутривенно. Антибиотики (тетрациклин)

[1] Применяются тиосульфат-цитрат-желчно солевой агар или теллурит-таурохолат-желатина.

обычно не применяются, хотя их применение может сократить продолжительность проявления симптоматики и время элиминации микроорганизмов.

Профилактика

Состоит главным образом из санитарно-гигиенических мероприятий, обеспечивающих снабжение чистой водой и пищей. Эффективность вакцины, состоящей из убитых микроорганизмов, ограничена; она предупреждает заболевание только у 50% в течение 3–6 месяцев и не прерывает передачу инфекции. В некоторых странах есть живая вакцина, но в США ее нет. Ни убитая, ни живая вакцина не рекомендованы для рутинной вакцинации путешественников. Применение тетрациклина для профилактики при близком контакте эффективно, но не может остановить развитие крупных эпидемий. Для прекращения вспышек очень важно как можно скорее выявлять носителей.

2. *Vibrio parahaemolyticus*

Vibrio parahaemolyticus — обитающий в воде микроорганизм, заражение которым может возникать при употреблении **сырых или неправильно приготовленных морепродуктов**, особенно моллюсков и устриц. Это актуальная причина возникновения диареи в Японии, где употребление сырой рыбы широко распространено, однако в США встречается редко: несколько вспышек отмечено на борту круизных лайнеров в Карибском бассейне. О патогенезе известно мало, кроме того, что микроорганизм секретирует энтеротоксин, сходный с холерогеном, и возможна инвазия.

Клиническая картина диареи, вызванной *V. parahaemolyticus*, варьирует от умеренной до тяжелой водной диареи, тошноты и рвоты, спастических болей в животе и лихорадки. Заболевание разрешается спонтанно в течение 3 суток. *V. parahaemolyticus* отличается от *V. cholerae* по росту в присутствии NaCl: первая растет в среде с содержанием 8% NaCl, вторая — нет. Специфическое лечение не показано, поскольку заболевание протекает относительно легко и разрешается спонтанно. Информирование можно предупредить, тщательно соблюдая правила хранения и приготовления морепродуктов.

3. *Vibrio vulnificus*

Vibrio vulnificus — также является морским микроорганизмом, т. е обитает в теплых соленых водах, например Карибского моря. Вызывает тяжелые инфекции кожи и мягких тканей (целлюлит), **особенно при контакте с моллюсками** у лиц, часто получающих мелкие травмы кожи. Может быть причиной быстро приводящей к летальному исходу **септицемии у пациентов с иммунными нарушениями**, **употреблявших сырых моллюсков**, контаминированных микробами. У пациентов с сепсисом, вызванным *V. vulnificus*, на коже характерно появление геморрагических булл. Хронические заболевания печени, например цирроз, предрасполагают к тяжелому течению инфекции. Рекомендуется лечение доксициклином.

Campylobacter

Заболевания

C. jejuni часто становится причиной энтероколита, особенно у детей. Инфекция *C. jejuni* обычно предшествует синдрому Гийена–Барре. Другие представители *Campylobacter* системные инфекции, в частности бактериемию, вызывают редко.

Характеристика

Кампилобактерии — изогнутые грамотрицательные бактерии **S-образной** формы. Источником инфекции является вода и пища, контаминированные экскрементами животных. Бактерии относятся к **микроаэрофилам** и в среде, содержащей 5% кислорода, растут лучше, чем в 20%-м кислороде. *C. jejuni* хорошо растет при 42 °C, тогда как *C. intestinalis*[1] — плохо, что помогает в интерпретации микробиологических данных.

Патогенез и эпидемиология

Источником микроорганизмов для человека служат **домашние животные**: крупный рогатый скот, куры и собаки. Передача происходит обычно **фекально-оральным путем**. Пища и вода, контаминированные экскрементами животных, — основной источник инфекции для человека. Кроме того, типичным является употребление таких пищевых продуктов, как домашняя птица, мясо и непастеризованное молоко. Щенки с диареей — типичный источник заболевания у детей. Передача от человека к человеку возможна, однако происходит реже, чем от животного к человеку. Основная причина возникновения диареи в США — *C. jejuni*; она была обнаружена у 4,6% пациентов с диареей, в то время как *Salmonella* — у 2,3%, *Shigella* — у 1%.

Патогенез как энтероколита, так и системных заболеваний не ясен. Наличие водной диареи дает основание предполагать участие энтеротоксина. Некоторые штаммы продуцируют энтеротоксин, действующий так же, как токсин холеры. Часто происходит инвазия, при которой наблюдается появление крови в стуле. Системные инфекции, например бактериемия, развиваются чаще всего у новорожденных и ослабленных взрослых.

Клиническая картина

Энтероколит, вызванный главным образом *C. jejuni*, начинается со зловонной водной диареи, переходящей в кровавую, сопровождающуюся лихорадкой и сильной болью в животе. Причиной системных инфекций, чаще всего бактериемии, бывает *C. intestinalis*. Симптомы бактериемии: лихорадка и недомогание не имеют специфических признаков.

Желудочно-кишечные инфекции, вызванные *C. jejuni*, могут быть причиной синдрома Гийена–Барре — острого нервно-мышечного паралича. Синдром Гийена–Барре является аутоиммунным заболеванием, в основе которого лежит

[1] Также известна как *Campylobacter fetus*.

образование антител против *C. jejuni*, перекрестно реагирующей с антигенами на нейронах (см. гл. 66). Инфекции *Campylobacter* также связаны с двумя другими аутоиммунными заболеваниями: реактивным артритом и синдромом Рейтера (см. гл. 66).

Лабораторная диагностика

Если у пациента диарея, образцы стула высевают на чашку с кровяным агаром, содержащем антибиотики[1], подавляющие большую часть нормальной фекальной флоры.

Чашку инкубируют при 42 °C в микроаэрофильной среде, содержащей 5% кислорода и 10% углекислоты, условиях, благоприятствующих росту *C. jejuni*. Окончательную идентификацию производят по неспособности расти при 25 °C, оксидазоположительности и чувствительности к налидиксовой кислоте. В отличие от *Salmonella* и *Shigella*, ферментация лактозы в качестве идентификационного теста не применяется. При подозрении на бактериемию посев крови инкубируют при стандартной температуре и атмосферных условиях — при положительном результате наблюдается рост характерных S-образной формы подвижных грамотрицательных бактерий. При идентификации *C. intestinalis* учитывается неспособность расти при 42 °C, способностью расти при 25 °C и резистентностью к налидиксовой кислоте.

Лечение

Для лечения энтероколита, вызванного *C. jejuni*, успешно применяются эритромицин и ципрофлоксацин. Аминогликозиды очень активны при бактериемии, вызванной *C. intestinalis*.

Профилактика

Вакцинации или каких-либо других специфических мер профилактики нет. Принципиально важны тщательный контроль за утилизацией сточных вод и личная гигиена (мытье рук).

Helicobacter

Заболевания

Helicobacter pylori вызывает гастрит и пептические язвы. Инфекция *H. pylori* относится к факторам риска возникновения карциномы желудка и лимфомы слизистых оболочек (MALT, от англ. *mucosal-associated lymphoid tissue*).

Характеристика

Геликобактерии — изогнутые грамотрицательные палочки, внешне похожие на кампилобактерии, но имеющие различия по некоторым биохимическим

[1] Например, среда Скирроу содержит ванкомицин, триметоприм, цефалотин, полимиксин и амфотирецин B.

и флагеллярным характеристикам, классифицируются в отдельный род. В частности, геликобактерии строго уреазоположительны и этим отличаются от уреазоотрицательных кампилобактерий.

Патогенез и эпидемиология

H. pylori прикрепляются к клеткам слизистой желудка. Продукция большого количества аммиака из мочевины уреазой микроорганизмов вместе с воспалительной реакцией приводит к повреждению слизистой. Утрата защитного действия слизистой оболочки приводит к развитию гастрита и пептических язв. Аммиак нейтрализует кислое содержимое желудка и облегчает выживание микроорганизмов. Эпидемиологически у большинства пациентов при биопсии эпителия желудка выявляется *H. pylori*.

Желудок человека является естественной средой обитания *H. pylori*, попадающего туда, по-видимому, с пищей. Однако выделить его из пищи, воды или от животных не удалось. Передача от человека к человеку может происходить за счет циркуляции возбудителя между членами семьи. Распространенность инфицирования *H. pylori* в развитых странах очень высока и коррелирует с частотой возникновения карциномы желудка.

Опухоли MALT являются В-клеточными опухолями, как правило, локализующимися в желудке, но их появление возможно и в других отделах ЖКТ. В них часто находят *H. pylori* и считается, что хроническое воспаление, вызываемое микроорганизмом, стимулирует пролиферацию В-клеток, переходящую в В-клеточную лимфому. Антибиотикотерапия, направленная против этого микроорганизма, нередко приводит к регрессу опухоли.

Клиническая картина

Для гастрита и пептической язвы характерна рецидивирующая боль в эпигастрии, часто сопровождаемая кровотечениями ЖКТ. Бактериемии или диссеминации заболевания не происходит.

Лабораторная диагностика

Микроорганизм можно обнаружить в окрашенном по Граму препарате биопсии слизистой желудка. Он выделяется на тех же средах, что и кампилобактерии. В отличие от *C. jejuni*, *H. pylori* уреазоположителен. Продукция уреазы — основа для неинвазивного диагностического теста. При этом исследовании пациенту дают внутрь мочевину с радиоактивной меткой. В присутствие микроорганизма уреаза расщепляет мочевину и CO_2, содержащий радиактивную метку, высвобождается и регистрируется при дыхании.

Выявление антигена *Helicobacter* в стуле можно использовать для диагностики и подтверждения эффективности лечения. Присутствие антител класса IgG в плазме пациента также можно трактовать как признак инфекции.

Представители кишечной микрофлоры, вызывающие инфекции вне кишечника

Группа *Klebsiella–Enterobacter–Serratia*

Заболевания

Эту группу возбудителей обычно относят к оппортунистической флоре, которая является причиной нозокомиальных инфекций органов дыхания и мочевыводящей системы. *Klebsiella pneumoniae* входит в состав основных возбудителей внебольничной пневмонии.

Характеристика

Возбудителями инфекций человека обычно являются *K. pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* и *Serratia marcescens*. Как правило, они обнаруживаются в толстом кишечнике, однако имеются в почве и воде. Эти микроорганизмы обладают очень похожими свойствами и часто их можно различить только на основании биохимических реакций и подвижности. *K. pneumoniae* обладает **очень толстой полисахаридной капсулой**, которая придает ее колониям характерный слизистый вид. *Ser. marcescens* образует **пигментированные колонии красного цвета** (рис. 18–3).

Патогенез и эпидемиология

Из трех микроорганизмов *K. pneumoniae* наиболее часто бывает причиной внебольничных инфекций; это свойство связано с особеностями ее капсулы, препятствующей фагоцитозу. Несмотря на распространенность в качестве возбудителя внебольничных инфекций, пациенты с инфекциями этой этиологии обычно имеют предрасполагающие состояния: пожилой возраст, хронические респираторные заболевания, сахарный диабет или алкоголизм. Этот микроб выявляется в дыхательных путях около 10% здоровых людей, что вызывает предрасположенность к возникновению пневмонии данной этиологии при неблагоприятных обстоятельствах.

Инфекции, вызванные *Enterobacter* и *Serratia*, имеют прямую связь с госпитализацией, особенно при проведении инвазивных процедур: катетеризации вен, интубации трахеи и манипуляции на мочевыводящих путях. Вспышки пневмонии, вызванной *Serratia*, связывают с контаминацией воды в увлажнителе аппаратуры для искусственной вентиляции легких. До того, как ее применение получило широкое распространение, *Ser. marcescens* считались безвредным микроорганизмом, нередко выделявшимся из разных объектов окружающей среды, например из воды.

Serratia может быть возбудителем эндокардита у лиц, использующих наркотики внутривенно. Как и у многих других грамотрицательных бактерий, патогенез септического шока, вызываемого этими микроорганизмами, связан с эндотоксином клеточной стенки.

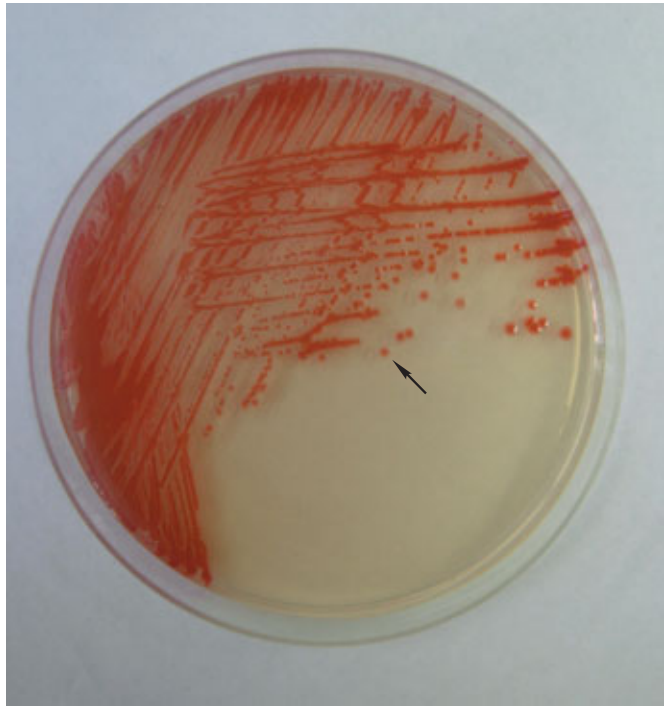


Рис. 18–3. Пигментированные колонии красного цвета *Serratia marcescens*. Стрелка указывает на колонии *Ser. marcescens*. (С разрешения: Shirley Lowe, факультет медицины Калифорнийского университета, Сан-Франциско.)

Клиническая картина

Инфекции мочевыводящих путей и пневмония — обычные клинические проявления, связанные с этими тремя бактериями, однако возможно развитие бактериемии и вторичного распространения возбудителей в другие локусы: оболочки мозга и печень. По клиническим признакам различить инфекции, вызываемые этими микроорганизмами, трудно, за исключением пневмонии, вызванной *K. pneumoniae*, при которой наблюдается большое количество мокроты с кровью (мокрота в виде «смородинового желе») и деструкция тканей с формированием некрозов и абсцессов.

Имеется два вида *Klebsiella*, способных быть причиной необычных инфекций человека, которые редко встречаются в США. *Klebsiella ozaenae* ассоциируется с атрофическим ринитом, а *Klebsiella rhinoscleromatis* вызывает деструктивную гранулему носа и глотки.

Лабораторная диагностика

Микроорганизмы этой группы на различных питательных средах, таких как агар МакКонки или ЭМС, образуют цветные колонии ферментирующие лак-

тозу. При этом *Serratia*, которая медленнее ферментирует лактозу, может дать отрицательную реакцию. Между собой эти микроорганизмы можно дифференцировать с помощью биохимических тестов.

Лечение

Поскольку антибиотикорезистентность данных микроорганизмов варьирует очень широко, выбор препарата зависит от результатов определения чувствительности. При нозокомиальных инфекциях микробные штаммы часто резистентны к нескольким антибиотикам. Обычно в режиме эмпирической терапии назначают комбинацию аминогликозида (гентамицин) и цефалоспорина (цефотаксим) до получения результатов исследования чувствительности. При тяжелых инфекциях *Enterobacter* часто применяют комбинацию имепенема и гентамицина. Возникновение резистентности к карбапенемам создает существенную проблему при лечении нозокомиальных инфекций, так как штаммы оказываются резистентными почти ко всем известным антибиотикам.

Профилактика

Некоторые нозокомиальные инфекции, вызванные грамотрицательными бактериями, можно предупредить такими общими мерами, как удалением старого катетера и установкой нового в другое место и тщательный уход за респираторной аппаратурой. Вакцин не существует.

Группа *Proteus–Providencia–Morganella*

Заболевания

Эти микроорганизмы являются важнейшими возбудителями внебольничных и нозокомиальных инфекций мочевыводящих путей.

Характеристика

Эти грамотрицательные бактерии отличаются от остальных энтеробактерий своей способностью продуцировать фермент фенилаланиндеаминазу. Кроме того, они продуцируют **уреазу**, расщепляющую мочевину до NH_3 и CO_2. Некоторые представители обладают высокой подвижностью и создают на кровяном агаре характерные расширяющиеся волны (кольца) из клеток над поверхностью агара (рис. 18–4).

О-антигены клеточной стенки некоторых штаммов *Proteus*, таких как OX-2, OX-19 и OX-K, перекрестно реагируют с антигенами нескольких штаммов риккетсий. Эти антигены *Proteus* можно использовать для лабораторного выявления антител против определенных риккетсий в плазме пациента. Данный тест, названный в честь его разработчиков реакцией Вейля–Феликса, в настоящее время используют все реже, поскольку разрабатываются более специфические методики.

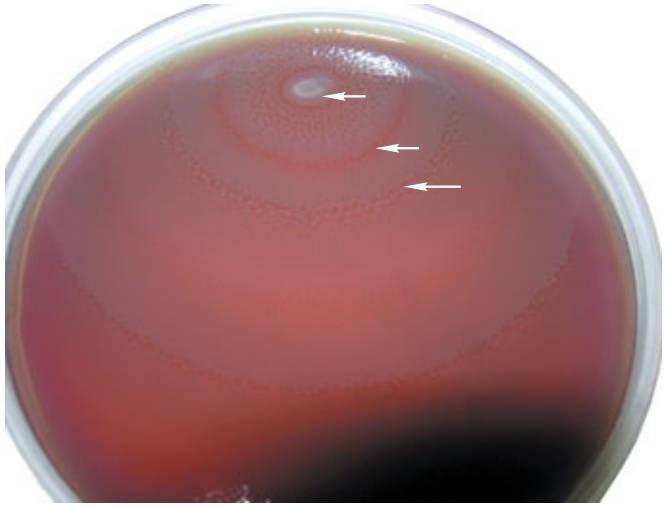


Рис. 18–4. Представители рода *Proteus* на кровяном агаре. Верхней стрелкой указаны места, где бактерии *Proteus* были нанесены на кровяной агар. Короткая стрелка указывает на край первого кольца. Длинная — на край второго кольца. (С разрешения: Shirley Lowe, факультет медицины Калифорнийского университета, Сан-Франциско.)

В прошлом выделяли четыре клинически значимых вида *Proteus*. Однако молекулярные исследования ДНК показали, что только два из четырех существенно отличаются. Эти виды переименовали: *Proteus morganii* стал *Morganella morganii*, а *Proteus rettgeri* стал *Providencia rettgeri*. В клинической лаборатории эти микроорганизмы отличают от *Proteus vulgaris* и *Proteus mirabilis* при помощи биохимических тестов.

Патогенез и эпидемиология

Микроорганизмы данной группы обитают в толстом кишечнике человека и в почве. Тенденция вызывать инфекции мочевыводящих путей, по-видимому, связана с их присутствием в толстом кишечнике и колонизацией уретры, особенно у женщин. Способность поражать мочевыводящие пути может быть обусловлена повышенной подвижностью микроорганизмов *Proteus*.

Важное патогенетическое свойство возбудителей инфекций мочевыводящих путей этой группы — продукция уреазы. Уреаза разрушает мочевину мочи до аммиака, который повышает pH и приводит к щелочной реакции мочи. Это способствует образованию камней, так называемых **струвитов**, состоящих из магниевоаммонийного фосфата. Камни мочевыводящих путей препятствуют току мочи, повреждают эпителий и служат источником рецидивирующих инфекций, вызываемых бактериями, покрывающими эти камни. Поскольку ощелачивание мочи способствует росту микроорганизмов и более обширному поражению почек, лечение направлено на коррекцию pH мочи.

Клиническая картина

Симптоматику инфекций мочевыводящих путей, вызванных микроорганизмами группы *Proteus–Providencia–Morganella*, невозможно отличить от симптоматики, вызываемой *E. coli* или другими энтеробактериями. Различные виды *Proteus* могут быть причиной пневмонии, раневой инфекции и септицемии. *Pro. mirabilis* является возбудителем нозокомиальных и внебольничных пневмоний, а *Providencia rettgeri* — только нозокомиальных инфекций.

Лабораторная диагностика

Микроорганизмы данной группы обладают высокой подвижностью и на кровяном агаре дают бурный «кишащий» рост, что может затруднять выделение чистых культур других видов. Рост на кровяном агаре, содержащем фенилэтиловый спирт, подавляет бурный рост, что позволяет дифференцировать колонии *Proteus* и других микробов. Они образуют несбраживающие лактозу (бесцветные) колонии на агарах МакКонки и ЭМС. *Pro. vulgaris* и *Pro. mirabilis* способствуют продукции H_2S, в результате чего чернеет столбик агара TSI; этого не наблюдается ни у *M. morganii*, ни у *Providencia triggeri*. *Pro. mirabilis* является индолотрицательным, а три других вида индолположительны. Такое отличие можно использовать в клинике для выбора антибиотика. Все четыре клинически значимых вида выделяют уреазу. Идентификация этих микроорганизмов в клинической лаборатории основывается на различии в биохимических реакциях.

Лечение

Большинство штаммов чувствительны к аминогликозидам и триметоприм-сульфаметоксазолу. Однако чувствительность отдельных штаммов может существенно варьировать, что приводит к необходимости исследования чувствительности к антибиотикам. *Pro. mirabilis* чаще всего оказывается чувствительным к ампициллину. Индолположительные штаммы (*Pro. vulgaris*, *M. morganii* и *Providencia triggeri*) более резистентны к антибиотикам, чем индолотрицательный *Pro. mirabilis*. Препаратами выбора для индолположительных штаммов являются цефалоспорины (цефотаксим). *Providencia triggeri* часто оказывается резистентной ко многим антибиотикам.

Профилактика

Специфических мер профилактики нет, но многие госпитальные инфекции мочевыводящих путей можно предупредить как можно более ранним удалением мочевых катетеров.

Pseudomonas

Заболевания

Pseudomonas aeruginosa является возбудителем инфекций (сепсис, пневмония, инфекции мочевыводящих путей) в первую очередь у пациентов со сниженной

иммунной защитой. Она служит причиной хронических инфекций нижних отделов дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом, инфекций (целлюлит) у пациентов с ожогами, злокачественного наружного отита у пациентов с сахарным диабетом. (*Pseudomonas aeruginosa* также известна как *Burkholderia aeruginosa*.) *Pseudomonas cepacia* (переименованная в *Burkholderia cepacia*) и *Pseudomonas maltophilia* (переименованная в *Stenotrophomonas maltophilia*) становятся возбудителями инфекций значительно реже. *Pseudomonas pseuomallei* (также известная как *Burkholderia pseuomallei*) вызывает мелиоидоз (см. гл. 27).

Характеристика

Псевдомонады — грамотрицательные бактерии, относятся к энтеробактериям, но отличаются от них тем, что являются строгими аэробами, т. е. получают энергию только за счет окисления сахаров, а не ферментирования. Так как они не сбраживают глюкозу, то называются **несбраживающими**, в противоположность членам семейства энтеробактерий, которые ее сбраживают. Окисление включает транспорт электрона цитохромом С, т. е. псефдомонады **оксидазоположительны**.

Псевдомонады способны расти в **растворе**, содержащем только следы питательных веществ, например в водопроводной воде, что способствует их сохранению в госпитальной среде. *Pse. aeruginosa* и *Bur. cepaccia* обладают устойчивостью к дезинфектантам. Их находили растущими в содержащем гексахлорофен мыльном растворе, в антисептиках и детергентах.

Pse. aeruginosa продуцирует два фермента, оценка которых важна для лабораторной и клинической диагностики: (1) **пиоцианин** может **окрашивать гной-**

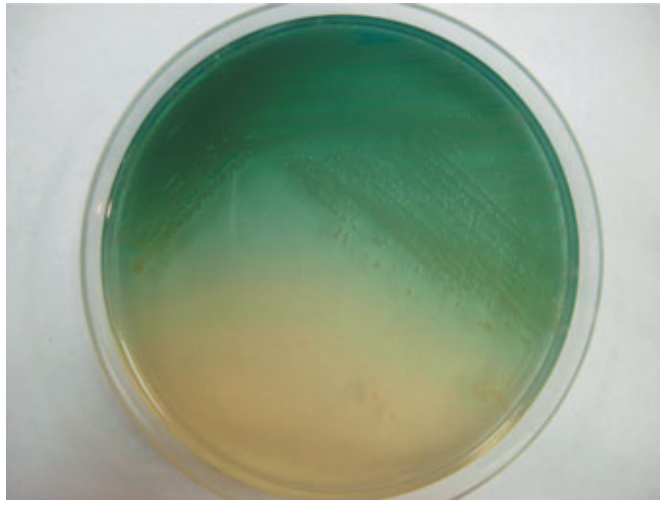


Рис. 18–5. Сине-зеленый пигмент бактерий *Pseudomonas aeruginosa*. Сине-зеленый пигмент (пиоцианин), продуцируемый *Pseudomonas aeruginosa*, диффундирует в агар. (С разрешения: Shirley Lowe, факультет медицины Калифорнийского университета, Сан-Франциско.)

ное отделяемое раны в синий цвет и (2) пиовердин (флуоресцеин), желто-зеленый пигмент, флуоресцирует в ультрафиолетовых лучах. Это свойство можно использовать для раннего выявления инфекций кожи у пациентов с ожогами. При лабораторном исследовании **пигменты диффундируют в агар**, **придавая ему сине-зеленый цвет**, что облегчает идентификацию. *Pse. aeruginosa* — единственный вид *Pseudomonas*, синтезирующий пиоцианин (рис. 18–5).

Штаммы *Pse. aeruginosa*, высеянные от пациентов с муковисцидозом, синтезируют толстый слизистый слой, что придает их колониям слизеподобный вид. Слизистый слой способствует прикреплению микроорганизма к слизистым оболочкам дыхательных путей и препятствует связыванию антител с микробом.

Патогенез и эпидемиология

Pse. aeruginosa встречается главным образом в почве и воде, однако у 10% людей она входит в состав нормальной флоры толстого кишечника. Ее выделяют с кожи, она способна колонизировать дыхательные пути госпитализированных пациентов. Способность расти в воде с минимальным количеством питательных веществ является причиной контаминации респираторной и анестезиологической аппаратуры, растворов для внутривенного введения и даже дистиллированной воды.

Pse. aeruginosa является оппортунистическим патогеном, вызывающим нозокомиальные инфекции при нарушении защитной функции кожи (ожоги), при хронических заболеваниях дыхательных путей (муковисцидоз), при нарушении функции слизистого конвейера, при иммуннологических нарушениях, при нейтропении ниже 500/мкл, у пациентов с имплантированными катетерами. Это возбудитель 10–20% нозокомиальных инфекций и во многих больницах — основная причина нозокомиальной пневмонии вызванной грамотрицательной микрофлорой.

Патогенез связан с несколькими факторами вирулентности: образование эндотоксина, экзотоксина и ферментов. Эндотоксин, как и другие грамотрицательные бактерии, участвует в патогенезе сепсиса и септического шока. Лучше других описан экзотоксин А, способствующий некрозу тканей. Он ингибирует синтез белков в клетках эукариот (человека) по тому же механизму, что и дифтерийный экзотоксин, а именно, путем АДФ-рибозилирования фактора элонгации-2. Бактерии продуцируют ферменты (эластаза, протеазы), обладающие способностью разрушать ткани и облегчающие проникновение в кровоток. Пиоцианин повреждает реснитчатые и слизистые клетки дыхательных путей.

Штаммы *Pse. aeruginosa*, имеющие систему секреции III типа, значительно более вирулентны, чем те, у которых ее нет. Эта система секреции переносит экзотоксин из клетки бактерии прямо на прилежащие клетки человека, что позволяет экзотоксину избежать нейтрализации антителами. Системы секреции III типа реализуются транспортными насосами мембраны бактериальной клетки. Из четырех ферментов, для которых доказана способность транспортироваться этой секреторной системой, наиболее очевидно ассоциируется с вирулентностью Экзо-S. Он обладает несколькими механизмами действия, наиболее важный из которых это АДФ-рибозилирование Ras-белка, влекущее повреждение структуры клеток.

Клиническая картина

Pse. aeruginosa может быть причиной инфекций практически всех органов, но доминируют инфекции мочевыводящих путей, пневмония (особенно при ожогах) и раневая инфекция (особенно у пациентов с **муковисцидозом**). Из этих мест микробы могут попадать в кровоток и быть причиной сепсиса. Бактерии нередко развиваются на коже, где они вызывают некротические повреждения черного цвета, так называемые **гангренозные эктимы**. При сепсисе, вызванном *Pse. aeruginosa*, летальность превышает 50%. Микроорганизмы являются одной из основных причин эндокардита у наркоманов, использующих внутривенные наркотики.

Тяжелый наружный отит (злокачественный наружный отит) и другие поражения кожи (фолликулит) развиваются у посетителей бассейнов и бань (банный фолликулит) при недостаточном хлорировании воды. *Pse. aeruginosa* — наиболее частый возбудитель остеохондрита стоп в результате ранения острыми предметами (гвозди) через мягкую резиновую подметку (кеды). Инфекции роговицы, вызванные *Pse. aeruginosa*, могут возникать при применении контактных линз.

Лабораторная диагностика

При росте *Pse. aeruginosa* на агарах МакКонки или ЭМС образуются неферментирующие лактозу (бесцветные) колонии. Она **оксидазоположительна**. На TSI-агаре формирует колонии с типичным металлическим отливом, на обычном питательном агаре образует сине-зеленый пигмент с фруктовым запахом. Диагноз подтверждают биохимическими реакциями. Идентификацию для эпидемиологических целей выполняют при помощи бактериофага или типирования пиоцина[1].

Лечение

Резистентность *Pse. aeruginosa* к значительному количеству антибиотиков определяет необходимость тестирования каждого штамма на чувствительность к антибиотикам; резистентность штаммов может появиться в процессе лечения.

Препаратами выбора являются антипсевдомонадные пенициллины (пиперациллин/тазобактам или тикарциллин/клавуланат) в комбинации с аминогликозидом (гентамицин или амикацин). При инфекции мочевыводящих путей применяют ципрофлоксацин, если данные мониторинга указывают на чувствительность выделенных штаммов. Препаратом выбора при инфекциях, вызванных *Bur. cepaccia* и *Ste. maltophilia*, является триметоприм-сульфаметоксазол, а в последние годы — тигециклин.

Профилактика

Профилактика инфекций *Pse. aeruginosa* включает поддержание количества нейтрофилов выше 500/мкл, как можно более ранее удаление катетеров, специальный уход за кожей при ожогах и применение других подобных мер у пациентов с ослабленным иммунитетом.

[1] Пиоцин — это тип бактериоцина, продуцируемый *Pse. aeruginosa*. Разные штаммы продуцируют разный пиоцин, что можно использовать для дифференцировки микроорганизмов.

Bacteroides и *Prevotella*

Заболевания

Bacteroides — наиболее типичные возбудители тяжелых анаэробных инфекций, в том числе сепсиса, перитонита и абсцессов. Чаще выделяются представители *Bacteroides fragilic*. К актуальным возбудителям относится *Prevotella melaninogenicus* (раньше назывался *Bacteroides melaninogenicus*, до настоящего времени используются оба названия).

Характеристика

Bacteroides и *Prevotella* — анаэробные грамотрицательные бактерии, не образующие спор. Из многих видов *Bacteroides* для человека патогенны два: *Bac. fragilis*[1] и *Bacteroides corrodens*.

Члены группы *Bac. fragilis* доминируют в толстом кишечнике человека, количество их составляет приблизительно 10^{11} в 1 г кала; у 60% женщин их находят во влагалище. *Pre. melaninogenica* и *Bac. corrodens* обитают в полости рта.

Патогенез и эпидемиология

Поскольку представители *Bacteroides* и *Prevotella* относятся к нормальной микрофлоре, **инфекции** эндогенны, обычно возникают при повреждений слизистых и не заразны. Эти микроорганизмы вызывают разные заболевания: локальные абсцессы в зоне надрыва слизистой, метастатические абсцессы, гематогенно распространяющиеся на другие органы, или абсцессы легких при аспирации микрофлоры полости рта.

Немалую роль в патогенезе играют предрасполагающие факторы, такие как хирургические вмешательства, травмы и хронические заболевания. Локальные некрозы тканей, нарушения кровоснабжения и рост факультативных анаэробов вносят вклад в развитие анаэробных инфекций. Факультативные анаэробы, такие как *E. coli*, потребляют кислород, таким образом понижая его количество до уровня, дающего возможность расти анаэробным видам *Bacteroides* и *Prevotella*. В результате многие анаэробные инфекции представляют собой смесь из факультативной и анаэробной микрофлоры. Это следует учитывать при подборе лечения, так как необходимо подавлять оба компонента.

Полисахаридная капсула *Bac. fragilis* — важный фактор вирулентности. Капсула, даже в отсутствие микроорганизма, может индуцировать развитие абсцесса. Следует также отметить, что эндотоксин *Bac. fragilis* не содержит липид А и, соответственно, в 1000 раз менее активен, чем типичный эндотоксин, например *Neisseria meningitides*.

Экзотоксина у этих бактерий не обнаружено, но их ферменты (гиалуронидаза, коллагеназа и фосфолипаза) способны вносить свой вклад в повреждение тканей.

---

[1] *Bac. fragilis* делится на пять подвидов, наиболее важен из которых *Bac. fragilis* подгруппа *fragilis*. Другие четыре, это *Bac. fragilis distasonis*, *ovatus*, *thetaiotamicron* и *vulgatis*. Тем не менее правильно говорить о группе *Bac. fragilis*, чем просто о *Bac. fragilis*.

Клиническая картина

Микроорганизмы группы *Bac. fragilis* чаще всего ассоциируются с абдоминальными инфекциями: перитонитом и абсцессами. Возможно возникновение абсцессов таза, некротизирующего фасциита и бактериемии. Абсцессы рта, глотки, мозга и легких более типичны для *Pre. melaninogenica*, входящей в нормальную флору полости рта, но *Bac. fragilis* выделяют примерно в 25% случаев абсцесса легких. В целом *Bac. fragilis* является причиной заболеваний органов, расположенных ниже диафрагмы, а *Pre. melaninogenica* — выше.

Лабораторная диагностика

Bacteroides культивируют в анаэробных условиях на чашках с кровяным агаром, содержащем канамицин и ванкомицин для подавления сопутствующей флоры. Идентификацию производят по биохимическим реакциям (ферментации сахаров) и по продукции определенных органических кислот (муравьиная, уксусная и пропионовая), которые выявляют при помощи газовой хроматографии. *Pre. melaninogenica* формирует характерные черные колонии (рис. 18–6).

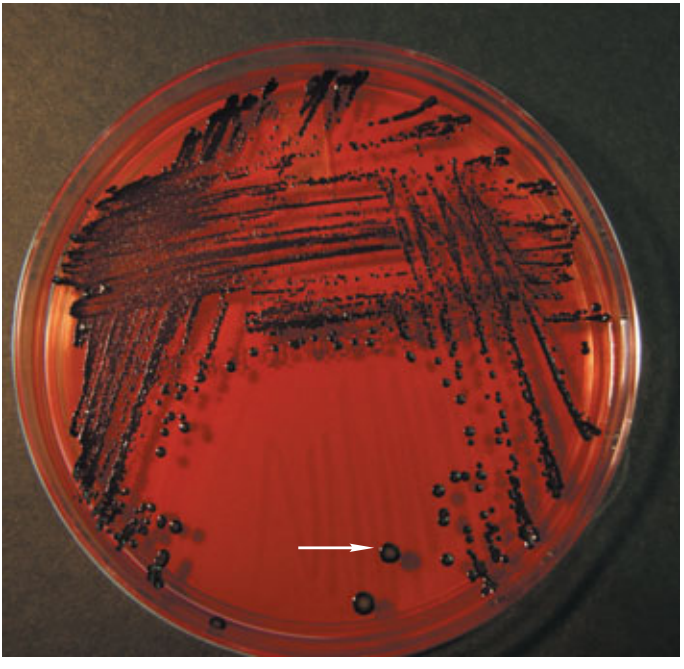


Рис. 18–6. Черные пигментированные колонии *Prevotella melaninogenicus*. Стрелка указывает на черную пигментированную колонию *Pre. melaninogenica*. (С разрешения: Shirley Lowe, факультет медицины Калифорнийского университета, Сан-Франциско.)

Лечение

Члены группы *Bac. fragilis* резистентны к пенициллинам, цефалоспоринам первого поколения и аминогликозидам, что делает их одной из наиболее резистентных к антибиотикам групп анаэробов. Резистентность к пенициллину обусловлена продукцией β-лактамазы. Препарат выбора — метронидазол, альтернатива — цефокситин, клиндамицин и хлорамфеникол. Аминогликозиды часто включают в комбинированные режимы для лечения смешанных грамотрицательных инфекций. Препаратом выбора для лечения инфекций, вызванных *Pre. melaninogenica*, является метронидазол или клиндамицин. Имеются сведения о выделении от пациентов штаммов *Pre. melaninogenica*, продуцирующих β-лактамазу. Хирургическое дренирование абсцессов обычно проводится на фоне применения антибиотиков, однако санация абсцессов легких часто происходит на фоне консервативного лечения без дренирования.

Профилактика

В основе профилактики инфицирования клетками *Bacteroides* и *Prevotella* лежит периоперационное назначение цефалоспоринов, часто — цефокситина во время операций на брюшной полости или в малом тазу. Вакцины не существует.

Обзор микроорганизмов

Краткий обзор микроорганизмов, описанных в этой главе, начинается на с. 906. Пожалуйста, обращайтесь к нему при быстром просмотре материала.

Практические вопросы:

USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Основы бактериологии», с. 1039) и Части XIII (с. 1141).

19

Грамотрицательные бактерии, вызывающие инфекции дыхательных путей

Три грамотрицательные бактерии имеют важное клиническое значение в качестве возбудителей инфекций дыхательных путей: *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis* и *Legionella pneumophila* (табл. 19–1). *H. influenzae* и *B. pertussis* выделяются только от людей, *L. pneumophilia* обитает главным образом в водных источниках окружающей среды.

Haemophilus

Заболевания

H. influenzae до недавнего времени были важной причиной менингита у маленьких детей, внедрение высокоэффективной конъюгированной вакцины значительно снизило заболеваемость менингитом, вызванным этим микроорганизмом. Тем не менее он остается актуальным возбудителем инфекций верхних дыхательных путей (среднего отита, синусита, конъюнктивита и эпиглоттита) и сепсиса у детей. Является возбудителем пневмонии у взрослых, особенно страдающих хронической обструктивной болезнью легких. *Haemophilus ducreyi*, возбудитель мягкого шанкра, описан в гл. 27.

Таблица 19–1. Грамотрицательные палочки, выделяемые из дыхательных путей

Вид	Основные заболевания	Лабораторная диагностика	Необходимость факторов X и V для роста	Наличие вакцины	Профилактика при контакте
H. influenzae	Менингит[1]; средний отит, синусит, пневмония, эпиглоттит	Посев, определение капсульных антигенов в плазме или спинномозговой жидкости	+	+	Рифампин
B. pertussis	Коклюш	Выявление антител методом иммунофлуоресценции; посев	–	+	Эритромицин
L. pneumophila	Пневмония	Серологические методы; определение антигенов в моче; посев	–	–	Нет

[1] В странах, где широко применяется конъюгированная вакцина против *H. influenzae* b, заболеваемость менингитом, вызванным этим микроорганизмом, значительно снизилась.

Характеристика

H. influenzae — небольшая грамотрицательная бактерия (коккобацилла) с полисахаридной капсулой (рис. 19–1). Это один из трех наиболее значимых **покрытых капсулой** возбудителей гнойных инфекций, другими двумя являются пневмококки и менингококки. Серологическое типирование основано на выявлении антигенов капсульных полисахаридов. Из шести серотипов **тип b** вызывает наиболее тяжелые инвазивные заболевания, такие как менингит и сепсис. Капсула этого типа состоит из полирибитола фосфата. Бескапсульные и, таким образом, не типирующиеся штаммы, также могут вызывать заболевания, особенно часто — верхних дыхательных путей (синусит, средний отит), обычно неинвазивные. При культивировании на лабораторных средах для адекватной продукции энергии требует добавления двух компонентов, **гема (фактор X)** и **NAD (фактор V)**.

Патогенез и эпидемиология

H. influenzae выделяется только от людей; резервуаров среди животных нет. Проникает в организм через **верхние дыхательные пути**, результатом чего становится либо бессимптомная колонизация, либо инфекции (средний отит, синуситы или пневмония). Микроорганизм продуцирует протеазу, которая разрушает секреторный IgA, таким образом облегчая прикрепление к слизистой дыхательных путей. При размножении в верхних дыхательных путях, микроорганизм может проникать в кровоток (бактериемия) и распространяться на мозговые оболочки. Возбудителями менингита главным образом являются инкапсулированные штаммы (95% которых обладают капсулой b типа), а не инкапсулированные штаммы — частые возбудители среднего отита, синусита или пневмонии. Патогенетически важными компонентами являются капсула и эндотоксин; экзоток-

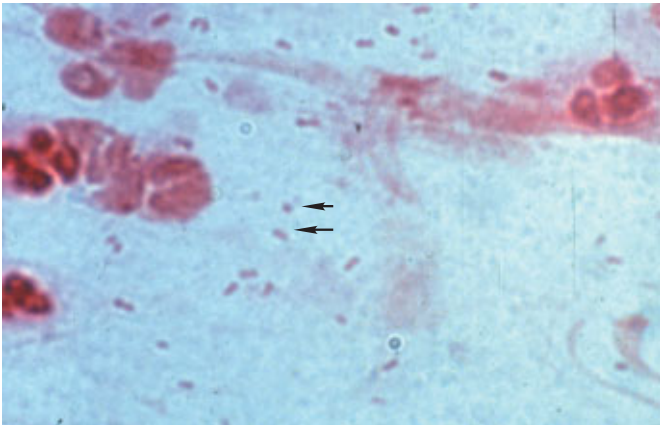


Рис. 19–1. Окраска по Граму клеток *Haemophilus influenzae*. Стрелки указывают на две небольшие грамотрицательные коккобациллы. (С разрешения: Shirley Lowe, факультет медицины Калифорнийского университета, Сан-Франциско.)

синов этот микроорганизм не продуцирует. Большинство инфекций возникают у детей в возрасте от 6 месяцев до 6 лет с пиком в возрастной группе от 6 месяцев до 1 года. Такое возрастное распределение связано со снижением содержания материнского IgG у ребенка одновременно с неспособностью ребенка синтезировать достаточное количество антител против полисахаридного капсулярного антигена до возраста 2 лет.

Клиническая картина

Менингит, вызванный *H. influenzae*, только на основании клинических данных невозможно отличить от менингита, вызванного другими бактериями (пневмококки или менингококки). Характерно бурное развитие лихорадки, головной боли, напряжения шейных мышц и сонливости. Синусит и средний отит вызывают боль в пораженной области, отечность в области инфицированного синуса, гиперемию и выбухание барабанной перепонки. *H. influenza*, как причина этих двух инфекций по распространенности, уступает только пневмококку.

Другими тяжелыми инфекциями, вызванными этим микроорганизмом, являются септический артрит, целлюлит и сепсис, последний особенно типичен для пациентов после спленэктомии. **Эпиглоттит** возникает реже, но может стать причиной обструкции дыхательных путей. При этом надгортанник выглядит отечным, имеет красно-вишневый цвет. Такое жизнеугрожающее заболевание детей младшего возраста почти исключительно вызывает *H. influenzae*. Пневмонию у пожилых, особенно страдающих хроническими респираторными заболеваниями, могут вызвать не типируемые штаммы *H. influenzae*.

Лабораторная диагностика

Лабораторный диагноз зависит от высева микроорганизма на шоколадный агар, обогащенный двумя факторами роста, необходимыми для дыхания бактерий, а именно фактором X (соединение гема) и фактором V (NAD). Кровь, которая входит в состав шоколадного агара, нагревают для инактивации неспецифических ингибиторов роста *H. influenzae*.

Микроорганизм, растущий только в присутствии обоих факторов роста, может быть предположительно идентифицирован как *H. influenzae*; другим видам *Haemophilus*, таким как *Haemophilus parainfluenzae*, присутствие обоих факторов не нужно. Окончательная идентификация возможна либо при помощи биохимических тестов, либо реакции капсулярного набухания. Дополнительными методами идентификации капсульных штаммов являются иммунофлуоресценция, встречный иммунофорез и латекс-агглютинация, выявляющие полисахариды капсулы.

Лечение

Препаратом выбора для лечения менингита и других тяжелых инфекций, вызванных *H. influenzae*, является цефтриаксон. От 20 до 30% штаммов *H. influenzae* типа b продуцируют β-лактамазу, которая разрушает природные

и полусинтетические пенициллины (пенициллин, ампициллин), но не цефалоспорины 3-го поколения (цефтриаксон). Важно быстро начинать введение антибиотика, поскольку частота неврологических осложнений, например эпидуральной эмпиемы, очень высока. Летальность при нелеченном менингите достигает 90%. Для лечения инфекции верхних дыхательных путей (средний отит и синусит) применяют амоксициллин–клавулонат или триметоприм–сульфаметоксазол.

Профилактика

Вакцина содержит капсулярный полисахарид *H. influenzae* типа b, **конъюгированный с дифтерийным токсоидом** или другим белком — носителем. В зависимости от вида конъюгированного белка первичная вакцинация проводится в возрасте от 2 до 15 месяцев. Эта вакцина **значительно более эффективна** у детей младшего возраста, чем неконъюгированная вакцина, и у иммунизированных детей снизила частоту менингита, вызванного *H. influenzae*, приблизительно на 90%. При тесном контакте с заболевшим менингитом пациентом для профилактики применяется рифампицин. Применение рифампицина обусловлено тем, что он выделяется со слюной в значительно большей степени, чем ампициллин. Рифампицин снижает частоту носительства микроорганизма в дыхательных путях, таким образом уменьшая вероятность распространения.

Bordetella

Заболевания

B. pertussis вызывает коклюш (лающий кашель).

Характеристика

B. pertussis — небольшая коккобациллярная инкапсулированная грамотрицательная бактерия.

Патогенез и эпидемиология

B. pertussis патогенна **только для человека**, передается **воздушно-капельным** путем при сильном кашле. Микроорганизм прикрепляется к реснитчатому эпителию верхних дыхательных путей, но не проникает в подлежащие ткани. Основные этапы патогенеза: снижение активности и гибель клеток реснитчатого эпителия.

Коклюш — высококонтагиозное заболевание, поражающее главным образом грудных детей и детей младшего возраста. Распространено во всем мире. В США встречается не часто в связи с широким распространением вакцины. Однако увеличение заболеваемости в 2000–2003 гг. побудило рекомендовать дополнительную поддерживающую иммунизацию (см. «Профилактика»).

В патогенезе играют роль несколько факторов:

(1) Прикрепление микроорганизмов к ресничкам эпителиальных клеток выполняется расположенным на пилях белком, филаментным гемагглютинином. Антитела против филаментного гемагглютинина ингибируют прикрепление и защищают от заболевания.

(2) **Коклюшный токсин** стимулирует аденилатциклазу, катализируя активацию аденозиндифосфатрибозы (процесс, называемый АДФ-рибозилирование) к ингибирующей субъединице G-белкового комплекса (G_i-белок). Это приводит к длительной стимуляции аденилатциклазы и последующему росту циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и активности циклической АМФ-зависимой протеинкиназы. Токсин также имеет домен, который выполняет функцию связывания с рецепторами на поверхности эпителиальных клеток дыхательных путей. Этот токсин состоит из A-B субъединиц.

Коклюшный токсин вызывает необычный **лимфоцитоз** в крови пациента с коклюшем. Токсин ингибирует передачу сигнала хемокиновых рецепторов, что приводит к неспособности лимфоцитов проникать в лимфоидную ткань селезенки и лимфатических узлов. Поскольку лимфоциты не попадают в лимфоидную ткань, их количество в крови начинает расти (см. описание цитокинов в гл. 58). Подавление способности хемокиновых рецепторов осуществлять передачу сигнала вызвано АДФ-рибозилированием G_i-белка.

(3) Микроорганизмы синтезируют и выделяют аденилатциклазу. Этот фермент, будучи захвачен фагоцитарными клетками (нейтрофилами), может ингибировать их бактерицидную активность. Бактерии-мутанты, не имеющие циклазной активности, не вирулентны.

(4) Трахеальный цитотоксин является фрагментом бактериального пептидогликана и повреждает реснитчатые клетки дыхательных путей. Трахеальный цитотоксин, по-видимому, действует совместно с эндотоксином при индукции оксида азота, вызывающего гибель клеток реснитчатого эпителия.

Клиническая картина

Коклюш представляет собой острый трахеобронхит, начинающийся с умеренной респираторной симптоматики, переходящей в тяжелый пароксизмальный кашель и длящийся от 1 до 4 недель. Для пароксизмального течения характерны приступы отрывистого сухого кашля с большим количеством мокроты, заканчивающиеся характерным свистом на вдохе, когда воздух прорывается через суженную голосовую щель. Несмотря на тяжесть симптоматики, присутствие микроорганизма ограничивается дыхательными путями и посевы крови отрицательны. Наблюдается выраженный лейкоцитоз, в котором количество лимфоцитов достигает 70%. Хотя результатом тяжелого кашля могут быть аноксия и истощение центральной нервной системы, причиной летального исхода является пневмония.

Классическая картина свистящего кашля, описанная выше, наблюдается главным образом у детей младшего возраста. У взрослых инфекция, вызванная

B. pertussis, часто манифестирует пароксизмальным кашлем различной степени тяжести, продолжающимся несколько недель. Характерный свист часто отсутствует, что создает трудности в распознавании кашля, вызванного этим микроорганизмом. При исключении других причин у взрослых с кашлем, длящимся несколько недель (так называемый стодневный кашель), следует заподозрить инфекцию, вызванную *B. pertussis*.

Лабораторная диагностика

Микроорганизм можно выделить из мазка, взятого из носоглотки во время пароксизмальной стадии. Для этой цели используют среду Борде–Жангу[1], содержащую высокую концентрацию крови (20–30%) для инактивации ингибиторов в агаре.

Идентифицировать высеянный организм можно при помощи агглютинации со специфической антисывороткой или реакции иммунофлуоресценции. Однако в культуре микроорганизм растет очень медленно, в связи с чем для диагностики применяют выявление антигенов бактерий с помощью прямой иммунофлуоресценции проб из носоглотки. Тесты, основанные на полимеразной цепной реакции, обладают высокой специфичностью и чувствительностью, при возможности следует использовать именно их.

Высеять микроорганизм у пациента с длительным кашлем очень непросто. В таких случаях можно использовать серологические тесты, выявляющие наличие антител в плазме пациента.

Лечение

Эритромицин снижает количество микробов в глотке и уменьшает риск вторичных осложнений, но имеет ограниченное влияние на течение заболевания, так как токсин уже повредил слизистую дыхательных путей. Во время пароксизмальной стадии очень важно симптоматическое лечение: оксигенотерапия и отсасывание мокроты, особенно у грудных детей.

Профилактика

Существуют две вакцины: бесклеточная, содержащая очищенный белок бактерий, и, содержащая инактивированные клетки микроорганизмов *B. pertussis*. В настоящее время в США применяется **бесклеточная вакцина**, состоящая из пяти антигенов, выделенных из микроорганизма. Основным иммуногеном этой вакцины является инактивированный коклюшный токсин (коклюшный токсоид). Токсоид в вакцине представляет собой коклюшный токсин, инактивированный генетически за счет двух изменений в аминокислотах, прекращающих ее АДФ-рибозилирующую активность, но сохраняющих антигенность. Это первая вакцина, содержащая генетически инактивированный токсоид. Другие коклюшные антигены вакцины — филаментный гемагглютинин, пертактин и фимбрии 2-го и 3-го типов. Ацеллюлярная вакцина имеет меньше побочных эффектов, чем убитая.

[1] Французский ученый, открывший микроорганизм в 1906 г.

Коклюшная вакцина обычно применяется в комбинации с токсоидами дифтерии и столбняка в трех дозах, начиная с двухмесячного возраста. Рекомендуются ревакцинация в возрасте 12–15 месяцев и в начале учебы в школе. Поскольку вспышки коклюша происходят среди подростков, рекомендуется еще одна ревакцинация в возрасте от 10 до 18 лет. Эта вакцина (под названием Бустрикс) содержит также токсоиды дифтерии и столбняка. Вторая вакцина, Адацел, также содержит токсоиды дифтерии и столбняка и одобрена для применения не только у подростков, но и у взрослых в возрасте до 64 лет. Ревакцинация взрослых от коклюша рекомендуется в возрасте от 16 до 64 лет.

Инактивированная вакцина в США больше не применяется, поскольку имеется предположение, что она вызывает различные побочные эффекты, включая поствакцинационную энцефалопатию, с частотой приблизительно один случай на миллион вакцинаций. За пределами США убитая вакцина применяется во многих странах.

Эритромицин применяется для профилактики заболевания у контактных не иммунизированных лиц. Его следует так же назначить при контакте иммунизированным детям младше 4 лет, потому что вакцинальный иммунитет может не обеспечить полной защиты.

Legionella

Заболевания

L. pneumophila (и другие легионеллы) является возбудителем внебольничной и нозокомиальной пневмонии у госпитализированных пациентов с иммунными нарушениями. Это семейство получило название благодаря знаменитой вспышке пневмонии у участников съезда Американского Легиона в Филадельфии в 1976 г. (болезнь легионеров).

Характеристика

Легионеллы **плохо окрашиваются по Граму**. Они имеют клеточную стенку, характерную для грамотрицательных бактерий, их визуализация под микроскопом улучшается при контрастировании сафранином. Легионеллы из биоптатов легких не окрашиваются по стандартной методике гематоксилин-эозином; в связи с этим для визуализации приходится применять специальные методики, такие как импрегнация серебром по Дитерле. Во время вспышки 1976 г. первые попытки вырастить микроорганизм на обычных питательных средах не увенчались успехом. Это было связано с тем, что микроорганизму необходима высокая концентрация железа и цистеина; питательные среды, обогащенные питательными веществами, поддерживают рост.

L. pneumophila является причиной 90% пневмоний, вызванных легионеллами. Существует еще более 30 других видов *Legionella*, способных быть возбудителями пневмонии, но большинство из оставшихся 10% случаев обусловлены двумя видами, *Legionella micdadei* и *Legionella bozemanii*.

Патогенез и эпидемиология

Легионеллы обитают преимущественно в **водосодержащих источниках** (кондиционеры и устройства для охлаждения воды). Вспышки пневмонии в госпиталях были связаны с присутствием микроорганизмов в водопроводных кранах, раковинах и душевых. Входными воротами являются дыхательные пути, патологические изменения начинаются главным образом в легких. В тяжелых случаях развивается бактериемия, сопровождающаяся повреждением сосудистого эндотелия многих органов, особенно мозга и почек. Основным фактором вирулентности микроорганизма является липополисахарид (эндотоксин). Экзотоксина этот микроорганизм не продуцирует.

Обычно болезнь легионеров возникает у пожилых людей, злоупотребляющих курением и алкоголем. К легионеллезной пневмонии предрасположены пациенты со СПИДом, онкологическими заболеваниями, после трансплантации (особенно почек) или получающие кортикостероиды, что указывает на особую важность защиты с помощью механизмов **клеточного иммунитета**. Несмотря на воздушно-капельный способ передачи, инфекция не передается от человека к человеку, на это указывает отсутствие возникновения заболевания у контактных лиц.

Клиническая картина

Клиническая картина варьирует от легкого гриппоподобного заболевания до тяжелой пневмонии, сопровождающейся нарушениями сознания, диареей без крови, протеинурией и микрогематурией. Хотя кашель становится ведущим симптомом, выделение мокроты обычно незначительно и она не имеет гнойного характера. Гипонатриемия (натрий плазмы ≤ 130 мэкв/л) — важный лабораторный признак легионеллезной пневмонии и встречается чаще, чем при пневмониях другой бактериальной этиологии. Большинство случаев разрешаются спонтанно в течение 7–10 дней, но у пожилых и иммунокомпрометированных пациентов эта инфекция может быть фатальной. Легионеллез — **пневмония**, **вызванная атипичной микрофлорой**[1], и ее необходимо отличать от пневмонии, вызванной *Mycoplasma* или вирусами, пситтакоза и Ку-лихорадки.

Лихорадка Понтиак — легкая, гриппоподобная форма легионеллезной инфекции, не приводящая к пневмонии. Название «Понтиак» получила по названию города в штате Мичиган, где была отмечена вспышка этого заболевания в 1968 г.

Лабораторная диагностика

При окраске мокроты по Граму определяется множество нейтрофилов, но бактерий нет. При посеве мокроты и гноя на **обычные среды микроорганизм не растет**, но он будет расти на угольно-дрожжевом агаре, специальной среде, обогащенной железом и цистеином. Диагноз обычно подтверждается значительным

[1] Пневмония называется атипичной, если ее возбудитель не может быть высеян на обычной лабораторной среде или если ее клиническая картина не совпадает с таковой при типичной пневмококковой пневмонии.

повышением титра антител в плазме в фазе реконвалесценции методом непрямой иммунофлуоресценции. Выявление антигенов *L. pneumophila* в моче — метод эспресс-диагностики инфекции. При проведении биопсии легких можно обнаружить антигены *Legionella* в инфицированной ткани при помощи прямой иммунофлуоресценции. Титр холодового агглютинина при легионеллезной пневмонии не растет, в противоположность пневмонии, вызванной *Mycoplasma*.

Лечение

Препараты выбора — азитромицин или эритромицин (с рифампином или без него). Некоторые фторхинолоны, такие как левофлоксацин и моксифлоксацин, тоже можно считать препаратами выбора. Они эффективны не только против *L. pneumophila*, но и против *Mycoplasma pneumoniae* и *Streptococcus pneumoniae*. Микроорганизм часто продуцирует β-лактамазу, в связи с чем пенициллины и цефалоспорины менее эффективны.

Профилактика

Профилактика включает борьбу с курением и злоупотреблением алкоголем, предотвращение заражения водных источников и борьба с *Legionella* в системе водоснабжения госпиталей при помощи высоких температур и усиленного хлорирования. Вакцины не существует.

Обзор микроорганизмов

Краткий обзор микроорганизмов, описанных в этой главе, начинается на с. 919. Пожалуйста, обращайтесь к нему при быстром просмотре материала.

Практические вопросы:

USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Основы бактериологии», с. 1039) и Части XIII (с. 1141).

20

Грамотрицательные бактерии — возбудители зоонозов

Зоонозы — заболевания человека, вызываемые микроорганизмами, природными резервуарами которых являются животные. Зоонозы делятся на бактериальные, вирусные, грибковые и паразитарные. Некоторые зоонозные микроорганизмы передаются непосредственно от животных, другие — при помощи переносчиков (комары, блохи, клещи).

Выделяют четыре клинически значимых грамотрицательных бактерий, источником которых в основном являются животные: *Brucella*, *Francisella tularensis*, *Yersinia pestis* и *Pasteurella multocida* (табл. 20–1).

Brucella

Заболевания

Бруцеллы вызывают бруцеллез (волнообразную лихорадку).

Характеристика

Бруцеллы — это мелкие грамотрицательные бактерии без капсулы. Тремя основными патогенами человека являются виды *Brucella melitensis* (козы и овцы), *Brucella abortis* (крупный рогатый скот) и *Brucella suis* (свиньи).

Патогенез и эпидемиология

Человек инфицируется при употреблении **контаминированных молочных продуктов** или **через кожу** при прямом, в основном профессиональном,

Таблица 20–1. Грамотрицательные бактерии, передающиеся животными

Вид	Заболевание	Источник инфекции человека	Тип передачи от животного к человеку	Диагностика
Brucella spp.	Бруцеллез	Поросята, крупный рогатый скот, козы, овцы	Молочные продукты, контакт с тушами животных, клещи	Серологические методы или посев
Francisella tularensis	Туляремия	Кролики, олени, клещи	Контакт с тушами животных, клещи	Серологические методы
Yersinia pestis	Чума	Грызуны	Укусы блох	Иммунофлюоресценция или посев
Pasteurella multocida	Целлюлит	Кошки, собаки	Укусы кошек или собак	Посев из раны

контакте, например на бойне. Бактерии попадают в **ретикулоэндотелиальную систему**, а именно в лимфатические узлы, печень, селезенку и костный мозг. При контакте с макрофагами большинство бактерий погибает, однако часть оказывается способной выживать внутриклеточно, где они защищены от антител. Защитная реакция организма протекает в виде формирования гранулем, состоящих из лимфоцитов и гигантских эпителиальных клеток, гранулемы могут абсцедировать. Патогенетические механизмы изучены недостаточно, больше всего известна роль эндотоксина. Экзотоксин не продуцируется.

Импортные сыры, сделанные из не пастеризованного козьего молока в Мексике или Средиземноморье, в США могут быть источником *Brucella melitensis*. Заболевание распространено по всему миру, но в США встречается редко, так как пастеризация молока убивает эти микроорганизмы.

Клиническая картина

Инкубационный период составляет 1–3 недели, затем появляется неспецифическая симптоматика: лихорадка, озноб, недомогание, ломота, отсутствие аппетита и снижение веса. Заболевание развивается остро или постепенно. Волнообразный характер лихорадки при этом заболевании, давший ему название, отмечается лишь у небольшой части пациентов. Часто находят увеличение лимфоузлов, печени и селезенки. Отмечается панцитопения. Инфекция, вызванная *B. melitensis*, протекает более тяжело и длительно, тогда как вызванная *B. abortis*, часто проходит спонтанно. Самое частое осложнение — остеомиелит. Передача инфекции от человека к человеку происходит редко.

Лабораторная диагностика

Для выделения микроба необходимы обогащенная питательная среда и инкубация с 10%-м CO_2. Предварительная идентификация проводится с помощью слайд-агглютинационного теста с антисывороткой против *Brucella*, виды идентифицируются при помощи биохимических тестов. Если микроорганизм высеять не удалось, для диагностики можно использовать нарастание титра антител к *Brucella*. В отсутствии данных о титре антител в плазме в острой фазе титр не менее 1:160 в фазе реконвалесценции можно считать диагностическим.

Лечение

Препараты выбора — комбинация тетрациклина и рифампина. Резистентности к этим препаратам не отмечено.

Профилактика

Профилактические меры включают пастеризацию молока, вакцинацию животных, уничтожение инфицированных животных.

Francisella

Francisella tularensis является возбудителем туляремии.

Характеристика

F. tularensis — это небольшая, плеоморфная грамотрицательная бактерия. Имеет один серологический тип. Существует два биотипа: А и В, которые различаются по особенностям вирулентности и эпидемиологии. Тип А более вирулентен и встречается в основном в США, тип В менее вирулентен и встречается главным образом в Европе.

Патогенез и эпидемиология

F. tularensis может быть причиной инфекций у различных животных. Она энзоотична (эндемична для животных) и широко распространена, однако большинство случаев заболевания человека отмечаются в сельской местности Арканзаса и Миссури (США). Выделена более чем от 100 видов **диких животных**, наиболее значимые из которых — кролики, олени и разные грызуны. Векторами передачи от одного животного другому являются **клещи**, блохи и вши, особенно клещи *Dermacentor*, которые питаются кровью диких кроликов. Клещи переносят бактерии на потомство животных трансовариальным путем. В этом процессе бактерия находится внутри яйца, личинки и нимфы до того, как взрослый клещ станет переносчиком инфекции.

Люди случайно становятся «конечными» хозяевами, инфицирование происходи в результате укусов клещей, контактным или аэрогенным путем при разделке туш животных. Изредка возможно попадание микробов при употреблении в пищу инфицированного мяса, в результате развивается желудочно-кишечная туляремия, или при вдыхании, тогда возникает пневмония. Инфекция не передается от человека к человеку.

Микроорганизм проникает через кожу, в большинстве случаев на этом месте образуется язва. Затем он попадает в клетки ретикулоэндотелиальной системы и образует гранулемы. Возможно формирование казеозных некрозов и абсцессов. Симптоматика в первую очередь обусловлена действием эндотоксина. Экзотоксин не обнаружен.

Клиническая картина

Клинические проявления варьируют от внезапного развития гриппоподобного синдрома до медленного развития с умеренной лихорадкой и аденопатией. Около 75% случаев относятся к «язвенно-гландулярному» типу, при котором место проникновения изъязвляется, а региональные лимфоузлы увеличиваются в размерах и становятся болезненными. Другие, реже встречающиеся формы туляремии, включают гландулярную, окулогландулярную, тифоидную, желудочно-кишечную и легочную. В результате заболевания обычно формируется пожизненный иммунитет.

Лабораторная диагностика

Попытки выращивать микроорганизм в лабораторных условиях предпринимаются редко в связи с высоким риском инфицирования сотрудников лаборатории ингаляционным путем и необходимостью специальной, содержащей цистеин, среды, которая не всегда доступна. Для диагностики чаще всего используют агглютинационный тест с пробами плазмы, взятыми в острую фазу и фазу реконвалесценции. Можно также использовать реакцию непрямой иммунофлюоресценции.

Лечение

Препараты выбора — стрептомицин, гентамицин; альтернативными препаратами являются хлокамфинекол и доксициклин. Роста резистентности к антибиотикам не отмечено.

Профилактика

Включает защиту от укусов клещей и ограничение непосредственного контакта с дикими животными. Существует живая, ослабленная бактериальная вакцина, которую вводят промысловикам пушного зверя, чей род занятий делает неизбежным их контакт с дикими животными. Вакцина экспериментальная и не продается, но ее можно получить в Медицинском исследовательском центре Армии США, форт Детрик, Мэриленд. Эта вакцина и БЦЖ (вакцина bacillus Calmette-Guerin) от туберкулеза — две единственные живые бактериальные вакцины для использования у людей.

Yersinia

Заболевания

Yersinia pestis является возбудителем **чумы**, которую раньше называли «черная смерть», — бедствия Средних веков. Заболевание существует и в наши дни, встречается на западе США и во многих других странах мира. Другими возбудителями этой группы являются *Yersinia enterocolitica* и *Yersinis pseudotuberculosis*, описаны в гл. 27.

Характеристика

Y. pestis, небольшая грамотрицательная бактерия имеющая биполярное окрашивание, по форме напоминает английскую булавку с прозрачной серединой. Микроорганизмы имеют капсулу, состоящую из полисахаридно-протеинового комплекса. Утрата капсулы приводит к утрате вирулентности. *Y. pestis* **обладает наибольшей вирулентностью** среди известных бактерий с чрезвычайно низкой ID_{50}: даже 1–10 клеток микроорганизмов способны вызвать заболевание.

Патогенез и эпидемиология

Бациллы чумы были эндемичны для диких грызунов Европы и Азии в течение тысячелетий, но в Северную Америку проникли только в начале XX века, по-видимому, с крысами на кораблях, прибывших в порты Калифорнии. Теперь они эндемичны и для диких грызунов запада США, хотя 99% случаев заболеваний регистрируется в Юго-Восточной Азии.

Энзоотичный (лесной) тип возникает при инфицировании **диких грызунов**, затем передача инфекции человеку осуществляется через укусы инфицированных **блох**. Грызуны относительно резистентны к заболеванию; у большинства инфицирование протекает бессимптомно.

Городской цикл связан с распространением бактерий среди городских крыс, вектором служат **крысиные блохи**. Такой цикл доминирует в периоды плохих санитарных условий, например во время войн, когда крысы размножаются и начинают контактировать с блохами лесного цикла.

Достаточно подробно изучены механизмы заражения блох. После укуса блохой животного с бактериемией инфицированная кровь в желудке блохи сворачивается под действием фермента коагулазы, который выделяется бактерией. Бактерии оказываются фиксированными в сгустке, где быстро размножаются. Увеличение числа бактерий приводит к переполнению и блокированию желудка блохи. Во время следующего кормления блоха срыгивает микроорганизмы в кровь другого животного. За счет блокирования преджелудочка блоха недополучает питание, становится агрессивнее, утрачивает естественную селективность в отношении грызунов и нападает на других животных или человека.

Микробы, попавшие в рану во время укуса, распространяются в местные лимфатические узлы, которые увеличиваются и становятся болезненными. Такие увеличенные лимфатические узлы называются **бубонами**, откуда и пошло название **бубонная чума**. Концентрация микробов в крови становится очень высокой (бактериемия), их диссеминация приводит к формированию абсцессов во многих органах. **Действие эндотоксина** проявляется в активации коагуляции и возникновении синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, который проявляется в том числе и геморрагической сыпью, что, по-видимому, и привело к возникновению определения **черная смерть**.

Кроме лесного и городского циклов передачи, возможно инфицирование от пациентов с легочной чумой воздушно-капельным путем.

Микроорганизм имеет несколько факторов вирулентности: (1) капсульный антиген (F-1), защищающий от фагоцитоза; (2) эндотоксин; (3) экзотоксин; и два белка, известных как V-антиген и W-антиген. Последние обеспечивают рост и развитие микроба внутри клетки, однако механизм действия не известен.

Другие факторы, вносящие вклад в чрезвычайно высокую вирулентность и патогенность *Y. pestis*, носят общее название **Yop** (от англ. *Yersinia outer proteins* — наружные белки *Yersinia*). Они проникают в клетки человека через секреторные системы III типа, подавляют фагоцитоз, продукцию цитокинов макрофагами и нейтрофилами. Например, один белок (YopsJ) является протеазой, которая расщепляет два белка сигнального передаточного (трансдукционного) пути, необходимых для индукции синтеза фактора некроза опухоли. Такое подавление активации нашей иммунной защиты способствует быстрому размножению микроба в инфицированном организме.

Клиническая картина

Бубонная чума, наиболее частая форма заболевания, начинается с локальной болезненности и увеличения местных лимфатических узлов в области укуса блохи и общей симптоматики: высокой лихорадки, миалгии и прострации. Пораженные узлы увеличиваются, становятся очень болезненными и напряженными. Эти бубоны служат первыми характерными признаками заболевания. Жизнеугрожающее течение болезни возникает при развитии пневмонии и септического шока. Чумная пневмония может развиться в результате либо ингаляции аэрозоля, либо попадания в легкие септического эмбола. Летальность бубонной чумы без лечения составляет около 50%, при пневмонии — приближается к 100%.

Лабораторная диагностика

Мазок, посев крови или гноя из бубона обеспечивают наилучшую диагностику. Необходимо соблюдать крайнюю степень осторожности при аспирации гноя и работе с культурой бактерий, чтобы не создавать условия для образования аэрозоля, способного быть причиной инфицирования. Окраска по Гимзе или Вайсону позволяет обнаружить типичные микробы, имеющие вид английской булавки, лучше, чем окраска по Граму. С помощью метода прямой иммунофлуоресценции можно идентифицировать микроорганизм в тканях. Рост титра антител к капсульному антигену используют для ретроспективной диагностики в эпидемиологических целях.

Лечение

Препараты выбора — сочетание стрептомицина и тетрациклина, хотя можно использовать стрептомицин и в виде монотерапии. Значительной антибиотикорезистентности не отмечено. С учетом быстрого развития заболевания лечение нельзя задерживать до получения бактериологических результатов. Вскрытие и дренирование бубонов, как правило, не требуется.

Профилактика

Профилактика чумы включает ограничение численности крыс в городах, предупреждение транспортировки крыс в страну на кораблях и самолетах, профилактика укусов блох и контакта с мертвыми дикими грызунами. Пациента с чумой изолируют (карантин) в течение 72 ч с момента начала антибиотикотерапии. В профилактическом назначении тетрациклина нуждаются только бывшие в тесном контакте, но у всех контактировавших необходимо контролировать температуру тела. Сообщение о случае чумы в органы здравоохранения обязательно.

Вакцина, состоящая из убитых формалином микроорганизмов, обеспечивает частичную защиту от бубонной — но не от легочной чумы. Эту вакцину использовали военнослужащие во время войны во Вьетнаме, но для туристов, отправляющихся в Юго-Восточную Азию, она не рекомендуется.

Pasteurella

Заболевания

Pasteurella multocida вызывает раневую инфекцию, связанную с укусами собак или кошек.

Характеристика

P. multocida — короткая, инкапсулированная грамотрицательная бактерия с характерным биполярным окрашиванием.

Патогенез и эпидемиология

Микроорганизм входит в состав нормальной флоры полости рта многих животных, в частности **домашних собак и кошек**, инфицирование происходит при **укусе**. Около 25% укусов животными инфицируются этим микроорганизмом. Ушивание ран действует как фактор, способствующий развитию инфекции. В большинстве случаев при укусе происходит полимикробное инфицирование широким спектром факультативных анаэробов и аэробных микроорганизмов помимо *P. multocida*. Патогенез не вполне понятен, за исключением того, что капсула является фактором вирулентности и в клеточной стенке имеется эндотоксин. Экзотоксин не продуцируется.

Клиническая картина

Быстро распространяющийся целлюлит в зоне укуса указывает на инфекцию *P. multocida*. Инкубационный период короткий, обычно менее 24 ч. Укусы кошек могут осложняться остеомиелитом. Это связано с тем, что острые длинные зубы могут повреждать и инфицировать надкостницу.

Лабораторная диагностика

Диагноз выставляется по наличию микроорганизма в посеве пробы, взятой из раны.

Лечение

Препарат выбора — пенициллин. Значительной антибиотикорезистентности не отмечено.

Профилактика

Укушенному кошкой следует назначить ампициллин для профилактики инфекции, вызываемой *P. multocida*. Раны, причиненные укусами животных, особенно кошек, не следует ушивать.

Обзор микроорганизмов

Краткий обзор микроорганизмов, описанных в этой главе, начинается на с. 922. Пожалуйста, обращайтесь к нему при быстром просмотре материала.

Практические вопросы:

USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Основы бактериологии», с. 1039) и Части XIII (с. 1141).

21

Микобактерии

Микобактерии — это аэробные **кислотоустойчивые** бациллы (палочки) (рис. 21–1). Они не относятся ни к грамположительным, ни к грамотрицательным бактериям, т. е. они плохо окрашиваются красителями, используемыми при окраске по Граму. Это практически единственная группа кислотоустойчивых бактерий. (Исключение — *Nocardia asteroids*, главная причина нокардиоза, которая тоже кислотоустойчива.) Термин «кислотоустойчивость» отражает способность микроорганизма удерживать карбофлусциновый краситель несмотря на последовательную обработку смесью спирта и соляной кислоты. Кислотоустойчивыми бактерии делает высокое содержание липидов (приблизительно 60%) в стенках их клеток.

Основной патоген — *Mycobacteria tuberculosis*, возбудитель туберкулеза, и *Mycobacteria leprae*, возбудитель проказы. Атипичные микобактерии, такие как *Mycobacteria avium-intracellulare complex* и *Mycobacteria kansasii*, могут вызывать туберкулезоподобные заболевания, но они встречаются значительно реже. Бы-

Таблица 21–1. Микобактерии, имеющие клиническое значение

Вид	Рост на бактериологических средах	Предпочтительная температура *in vivo* (°C)	Источник или способ передачи
M. tuberculosis	Медленно (недели)	37	Воздушно-капельный
M. bovis	Медленно (недели)	37	Молоко инфицированных животных
M. leprae	Нет	32	Длительный тесный контакт
Атипичная микобактерия[1] *M. kansasii*	Медленно (недели)	37	Почва и вода
M. marinum	Медленно (недели)	32	Вода
Mycobacteria avium-intracellulare complex	Медленно (недели)	37	Почва и вода
M. fortuitum-chelonei complex	Быстро (дни)	37	Почва и вода

[1] Приведены только репрезентативные результаты.

Таблица 21–2. Клинические свойства основных микобактерий

Микроорганизм	Основная зона инфицирования	Применение кожной пробы	Применение многокомпонентной медикаментозной терапии	Наличие вакцины
M. tuberculosis	Легкие	Да	Да	Да
M. avium-intracellulare	Легкие	Нет	Да	Нет
M. leprae	Кожа, нервы	Нет	Да	Нет

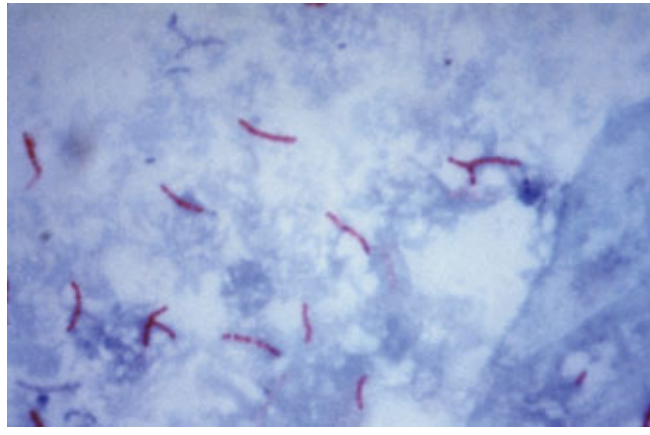


Рис. 21–1. Кислотоустойчивая окраска *Mycobacteria tuberculosis*. На голубом фоне видны длинные красные палочки *M. tuberculosis*. (С разрешения: George Kubica, Public Health Image Library, CDC.)

стро растущие микобактерии, такие как *Mycobacteria chelonei*, иногда вызывают заболевания у иммунокомпрометированных пациентов или имеющих имплантированные искусственные протезы (табл. 21–1). Клиническая симптоматика трех основных микобактерий представлена в табл. 21–2.

Mycobacterium tuberculosis

Заболевания

Этот микроорганизм является возбудителем туберкулеза. Во всем мире *M. tuberculosis* является причиной гибели бóльшего количества заболевших, чем любой другой, отдельно взятый микроб. Приблизительно треть населения земного шара инфицирована этим микроорганизмом. Каждый год регистрируется 1,7 млн смертей в результате туберкулеза и 9 млн новых случаев. Установлено, что около 500 000 человек инфицируются полирезистентными штаммами *M. tuberculosis*.

Характеристика

M. tuberculosis **растет медленно** (время ее удвоения составляет около 18 ч, в противоположность большинству бактерий, которые могут удваивать свое количество за час и даже менее). В связи с таким медленным ростом период микробиологического исследования составляет 6–8. *M. tuberculosis* можно выращивать на питательных средах, тогда как *M. leprae* — нет. Среды для выращивания (среда Левенштейна–Йенсена) содержат комплекс питательных веществ (яичный желток) и красители (малахитовый зеленый). Красители ингибируют рост нормальной флоры, присутствующей в пробах мокроты.

M. tuberculosis — **облигатный аэроб**; это объясняет ее предрасположенность быть причиной инфекций в высокооксигенированных тканях, таких как верхняя доля легкого и почки. Клеточная стенка содержит несколько сложных липидов: (1) длинноцепочечные (C_{78} — C_{90}) жирные кислоты, называемые **миколовые кислоты**, которые вносят вклад в кислотоустойчивость микроорганизма; (2) воск D, один из активных компонентов в адъюванте Фрейнда, который используется для усиления иммунной реакции на многие антигены у экспериментальных животных и (3) фосфатиды, которые участвуют в процессе казеозного некроза.

Кордовый фактор (трехалозадимиколат) коррелирует с вирулентностью микроорганизма. Вирулентные штаммы растут характерным «змеевидным» образом, чего нет у штаммов не вирулентных. Микроорганизм содержит несколько белков, которые, сочетаясь с парафинами, ответственны за развитие реакций гиперчувствительности. Эти белки являются антигенами туберкулина **PPD** (от англ. *purified protein derivafive*) для проведения кожной пробы (так же известной как туберкулиновая проба). Липид стенки бактериальной клетки, димикоцерозат, также участвует в патогенезе легочной формы заболевания.

M. tuberculosis относительно резистентна к кислотам и щелочам. Для подготовки клинических проб их обрабатывают раствором NaOH; он разрушает посторонние бактерии, эпителиальные клетки и слизь, не нанося вреда исследуемому микробу. *M. tuberculosis* устойчива к высушиванию, поэтому может выживать в высушенной экспекторированной мокроте; это свойство играет важную роль в передаче инфекции аэрозольным путем.

Штаммы *M. tuberculosis*, резистентные к основному противотуберкулезному препарату изониазиду (**изоникотиновой кислоты гидразид**, **INH**) и другим антибиотикам (**полирезистентные**, или **MDR**-штаммы, от англ. *resistant to multiple drugs*), стали мировой проблемой. Эта полирезистентность связана с одной или несколькими хромосомными мутациями, поскольку плазмиду этот микроб не имеет. Одна из таких мутаций — появление гена синтеза миколовой кислоты, другая — гена каталазы-пероксидазы, фермента, необходимого для активации INH внутри бактерии.

Способ передачи

M. tuberculosis передается от человека к человеку при вдыхании аэрозоля, поэтому первичным локусом инфицирования являются легкие. В организме она захватывается в основном ретикулоэндотелиальными клетками — **макрофагами**. **Человек является естественным резервуаром** *M. tuberculosis*. Имеется возможность инфицирования некоторых животных, однако они становятся резервуаром инфекции для человека. В большинстве случаев инфицирование происходит при вдыхании аэрозоля, образующегося при кашле заболевших с «позитивным мазком», т. е. открытой формой инфекции и наличием в мокроте кислото-устойчивых бактерий. Однако около 20% людей инфицируются аэрозолем, при кашле заболевших с закрытой формой.

В США туберкулез является заболеванием исключительно человека. В развивающихся странах туберкулез у людей может быть вызван *Mycobacterium bovis*. *M. bovis* обнаруживают в коровьем молоке, которое в отсутствии пастеризации может быть причиной желудочно-кишечной формы туберкулеза у человека.

Заболевание развивается лишь у небольшого числа инфицированных. В США большинство случаев туберкулеза связано с реактивацией инфекции у пожилых, истощенных мужчин. Риск инфицирования и заболевания выше у лиц с пониженным социально-экономическим статусом, плохими жилищными условиями и неадекватным питанием. Эти факторы в большей степени, чем генетические, вносят вклад в высокий уровень заболеваемости у коренных американцев, афроамериканцев и эскимосов.

Патогенез

M. tuberculosis не синтезирует экзотоксин и не содержит эндотоксин клеточной стенки. Фактически ни одна микобактерия не продуцирует токсинов. Микроорганизм избирательно инфицирует макрофаги и другие ретикулоэндотелиальные клетки. *M. tuberculosis* выживает и размножается в клеточных вакуолях, называемых фагосомами. Микробная клетка синтезирует белок, называемый экспортируемым белком, который не позволяет фагосоме растворить его лизосомами, таким образом позволяя микроорганизму избежать разрушающее воздействие лизосом.

Поражение зависит от наличия микроорганизма и резистентности организма. Существуют два типа поражения.

(1) **Экссудативное поражение**, которое проявляется в виде острой воспалительной реакции и происходит главным образом в легких в зоне первичного очага.
(2) **Гранулематозное поражение**, которое состоит из центральной зоны гигантских клеток, содержащих туберкулезные бациллы, окруженной зоной эпителиоидных клеток. Эти гигантские клетки, так называемые **гигантские клетки Ланганса**, важная морфологическая находка при туберкулезе. **Туберкулы** — это гранулемы, окруженные фиброзной тканью, которая подверглась центральному казеозному некрозу. Заживление туберкул завершается фиброзом или кальцификацией.

Первичный туберкулезный очаг обычно находится в легких. Паренхимальное экссудативное поражение вместе с дренирующими его лимфатическими узлами называется **комплекс Гона**. Первичный очаг обычно находится в нижних долях, тогда как при реактивации в первую очередь происходит поражение верхушек. Реактивационное поражение так же развивается в хорошо оксигенированных зонах, таких как почки, мозг и кости. Реактивация наблюдается в первую очередь у иммунокомпрометированных или ослабленных пациентов.

Распространение бацилл по организму происходит двумя путями.

(1) Туберкула может вскрыться в просвет бронха, опорожнив туда казеозное содержимое, распространив таким образом микроорганизмы в другие части легкого, в желудочно-кишечный тракт при проглатывании и другим людям после откашливания.
(2) Возможно распространение с кровотоком во многие внутренние органы. Диссеминация возможна уже на ранних стадиях, если клеточное звено иммунитета не способно сдержать первичную инфекцию или на поздних стадиях у лиц, иммунитет которых снизился.

Иммунитет и гиперчувствительность

После выздоровления от первичной инфекции резистентность к микроорганизму реализует **клеточный иммунитет**, т. е. CD4-положительные Т-клетки и макрофаги (см. гл. 58).

Сформирование циркулирующие антитела в резистентности участия не принимают и для диагностических целей не используются. Пациенты с дефицитом клеточного иммунитета, такие как пациенты с ВИЧ, имеют значительно более высокий риск диссеминированного, жизнеугрожающего туберкулеза. Мутации в гене рецептора гамма-интерферона — еще одна причина дефективности клеточного иммунитета, предрасполагающая к возникновению тяжелого туберкулеза. Это подчеркивает важность активации макрофагов гамма-интерфероном в комплексе иммунной защиты от *M. tuberculosis*.

Перенесенную ранее инфекцию можно выявить по положительному результату туберкулиновой кожной пробы. В качестве антигена для туберкулиновой пробы используется туберкулин (**PPD**). Обычно используют среднюю концентрацию туберкулина, содержащую пять туберкулиновых единиц. Результат кожной пробы оценивают измерением диаметра **индурации**, окружающей точку введения пробы (рис. 21–2). Следует обратить внимание на то, что необходимо следить не просто за эритемой (покраснением), но именно за индурацией (утолщением).

Диаметр, необходимый для признания кожной пробы положительной, варьирует в зависимости от особенностей тестируемого. Индурация в 15 мм и более положительна для лиц, не имеющих факторов риска. Индурация в 10 мм и более позитивна для лиц с факторами высокого риска: бездомных, внутривенных наркоманов или находящихся в интернатах для инвалидов. Индурация в 5 мм и более положительна для лиц с дефицитом клеточного иммунитета, таких как пациенты с ВИЧ, или имевших тесный контакт с лицами, страдающими активным туберкулезом.

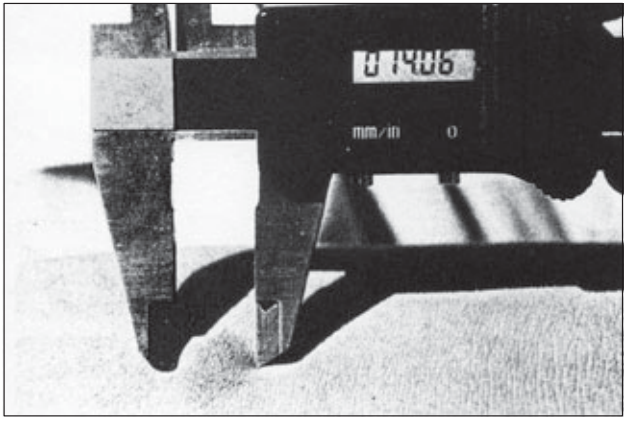


Рис. 21–2. Туберкулиновая кожная проба. Туберкулин вводят внутрикожно и через 48 ч диаметр индурации измеряют микрометром. (С разрешения из: Willey J, Sherwood L, Woolverton C, eds. *Prescott's Principles of Microbiology*. New-York, NY; McGraw-hill; 2009; p. 721.)

Положительная кожная проба указывает на перенесенную в прошлом инфекцию микроорганизмом, но не обязательно на активное заболевание. Туберкулиновая проба становится положительной через 4–6 недель после инфицирования. Иммунизация вакциной БЦЖ (см. с. 312) может стать причиной положительного результата, но с размером индурации 5–10 мм и тенденцией к уменьшению с течением времени. Лица с реакцией на PPD 15 мм и более рассматриваются как инфицированные *M. tuberculosis*, даже если они получили вакцину БЦЖ. Положительная кожная проба становится отрицательной приблизительно у 5–10% людей. В развитых странах конверсия в отрицательную сторону выявляется существенно выше, чем много лет назад, поскольку у людей снижаются вероятность контакта с микроорганизмом и ответная реакция иммунной системы.

Кожная проба сама по себе не индуцирует позитивную реакцию у человека, который не имел контакта с микроорганизмом. Она может, однако, способствовать возникновению слабой или негативной реакции у человека, который имел контакт с микроорганизмом, достаточный для положительной реакции. Клиническое значение этого эффекта выходит за рамки тем этой книги.

Реакция на туберкулин реализуется клеточным звеном иммунной системы; она регулируется лимфоцитами-хелперами (Т-клетками, несущими рецептор CD4). Инфекция вирусом ветряной оспы может подавлять клеточный иммунитет, что приводит к утрате реакции на кожную туберкулиновую пробу и в некоторых случаях реактивации дремлющих микроорганизмов и развитию клинической картины.

Ген под названием *Nramp* определяет естественную резистентность к туберкулезу. Люди с мутациями в гене *Nramp* имеют значительно более высокий риск заболеть туберкулезом, чем имеющие нормальную аллель. Белок NRAMP расположен в мембране фагосом макрофагов и играет важную роль в уничтожении микроорганизмов в фагосоме.

Клиническая картина

Клинические данные разнообразны; возможно вовлечение многих органов. Типичны подъемы температуры тела, ночной пот, утомляемость, потеря веса. Легочный туберкулез сопровождается кашлем и кровохарканьем. Золотуха — микобактериальный шейный аденит, проявляющийся припухшими не напряженными лимфоузлами, обычно с одной стороны. Золотуху вызывают как *M. tuberculosis*, так и *M. scrofulaceum*. Узловая эритема, для которой характерны напряженные узлы по ходу разгибательной поверхности большеберцовой и локтевой костей, является манифестацией первичной инфекции, встречающейся у пациентов, контролирующих инфекцию посредством мощной клеточной реакции. Для милиарного туберкулеза характерно множественное диссеминированное поражение, похожее на просяные зерна. К тяжелым диссеминированным формам относятся туберкулезный менингит и туберкулезный остеомиелит, особенно позвоночника (болезнь Поттса).

Для **гастроинтестинального туберкулеза** характерны абдоминальная боль и диарея, сопровождаемые более общими симптомами, такими как лихорадка и потеря веса. Возможна непроходимость кишечника. Чаще всего в процесс оказывается вовлеченной илеоцекальная зона. Причиной туберкулеза ЖКТ мо-

гут быть как проглатывание *M. tuberculosis*, откашливаемой при поражении легких, так и *M. bovis*, попадающая в ЖКТ при употреблении непастеризованных молочных продуктов. **Орофарингеальный туберкулез** обычно проявляется в виде безболезненных язв, сопровождаемых локальной аденопатией.

Туберкулез почек проявляется дизурией, гематурией и болью в боку. Характерным признаком может быть «стерильная пиурия». В моче присутствуют лейкоциты, но посев из мочевыводящих путей на патогенные бактерии роста не дает. Тем не менее посевы на микобактерии могут быть положительными.

Следует отметить, что в большинстве случаев (приблизительно 90%) инфекции, вызванные *M. tuberculosis*, протекают бессимптомно. Хотя они могут немного отличаться степенью вирулентности в зависимости от штамма микроорганизма, наиболее важным фактором, определяющим, разовьется ли заболевание, является адекватность реакции клеточного иммунитета пациента. Так, у пациентов со СПИДом очень часто происходит реактивация ранее бессимптомной инфекции с быстрым переходом в заболевание. У таких пациентов при нелеченном заболевании, вызванном *M. tuberculosis*, летальность составляет 50%. Более того, назначение препарата инфликсинаб (Remicade), содержащего моноклональные антитела, нейтрализующие фактор некроза опухоли (ФНО) у некоторых пациентов активировало латентный туберкулез. Этот препарат применяется для лечения ревматоидного артрита (см. гл. 66).

Лабораторная диагностика

Обычно первичным исследованием является **кислотоустойчивая окраска** мокроты или других образцов (рис. 21–1). Для быстрого скрининга можно использовать мазок с окраской аурамином, который можно визуализировать при флуоресцентной микроскопии.

После обработки образца NaOH и концентрирования в центрифуге, материал выращивают на специальных средах, таких как агар Левенштейна–Йенсена, сроком до 8 недель. На чашке с кровяным агаром такой материал расти не будет. В жидкой среде BACTEC присутствуют радиоактивные метаболиты и рост можно выявить по выработке радиоактивного оксида углерода приблизительно через 2 недели. Жидкая среда для высева предпочтительнее, так как микроорганизм растет быстрее и надежнее, чем на агаре. Если рост в культуре начался, микроорганизм можно идентифицировать при помощи биохимических тестов. Например, *M. tuberculosis* вырабатывает **ниацин**, в отличие от других микобактерий, а также каталазу.

Для выявления присутствия *M. tuberculosis* прямо в клиническом образце, таком как мокрота, можно использовать тесты амплификации нуклеиновой кислоты. Существуют тесты, выявляющие как рибосомальную РНК, так и ДНК микроорганизма. Эти тесты высокоспецифичны, но их чувствительность варьирует. В образцах мокроты, положительных при кислотоустойчивой окраске, чувствительность высока, но в «отрицательных мазках» мокроты чувствительность значительно ниже. Такие тесты очень полезны для принятия решения о начале лечения до получения результатов посевов.

Поскольку лекарственная резистентность, особенно к ИН (см. ниже), вызывает много проблем, следует выполнять тесты на чувствительность. Однако

микроорганизм растет очень медленно и для получения результатов таких тестов требуется нескольких недель, что слишком долго для выбора первого комплекса препаратов. Для решения этой проблемы существуют молекулярные тесты, выявляющие мутации генов, которые кодируют либо каталазную активность, опосредующую резистентность к изониазиду, либо РНК-полимеразу, опосредующую резистентность к рифампину. Применяется также **люциферазный тест**, способный выявить резистентные к препаратам микроорганизмы в течение нескольких дней. Люцифераза представляет собой фермент, выделяемый из светлячков, способных светиться в присутствии аденозинтрифосфата (АТФ). Если микроорганизм, выделенный у пациента, резистентен, препарат не будет повреждать его; т. е. он будет производить нормальное количество АТФ, и люцифераза будет продуцировать нормальное количество света. Если микроорганизм чувствителен к препарату, АТФ будет меньше и, соответственно, слабее будет свечение.

Существует два подхода к диагностике латентной инфекции. Один — это кожный тест ППД, описанный в подразделе «Иммунитете и гиперчувствительность» ранее в этой главе. В связи с проблемами как интерпретации теста ППД, так и считывания при повторном его проведении, разработан лабораторный количественно оцениваемый тест. Это интерферон-гамма вырабатывающий набор (ИГВН) под названием Квантиферон-ТБ. В этом наборе клетки крови пациента обрабатывают антигенами из *M. tuberculosis* и измеряют количество интерферона гамма, выделяемого клетками. Чувствительность и специфичность теста ИГВН не уступает кожному. Поскольку антигены, используемые в этом тесте, специфичны к *M. tuberculosis* и их нет у бацилл Кальметта-Герена, на результаты теста не влияет факт иммунизации пациента вакциной БЦЖ в прошлом.

Лечение и резистентность

Для предупреждения образования резистентных к препаратам мутантов в процессе длительного (6—9 месяцев) лечения применяется терапия из нескольких препаратов. (Микроорганизмы, которые стали устойчивыми к одному препарату, будут ингибированы другим.) Основным препаратом является бактерицидный изониазид. Терапия большинства пациентов с легочным туберкулезом включает три препарата: ИН, рифампин и пиразинамид. ИН и рифампин назначают на 6 месяцев, лечение приразинамидом прекращают через 2 месяца. Иммунокомпрометированным пациентам (например, пациентам со СПИДом) с диссеминированной формой заболевания или с высокой вероятностью наличия микроорганизмов, резистентных к ИН, добавляют четвертый препарат, этамбутол, и все четыре необходимо принимать от 9 до 12 месяцев. Хотя лечение обычно длится месяцы, мокрота пациента становится **неинфицированной уже после 2–3 недель**. Необходимость длительной терапии связана с (1) внутриклеточным пребыванием микроорганизма, (2) казеозным материалом, блокирующим проникновение препарата, (3) медленным ростом микроорганизма и (4) наличием метаболически не активных «устойчивых» участков внутри зоны поражения. Поскольку метаболически не активные микроорганизмы невозможно убить антитуберкулезными препаратами, лечение не всегда устраняет инфекцию, что делает возможным реактивацию заболевания в будущем.

Лечение латентной (бессимптомной) инфекции состоит из приема изониозида (INH) в течение от 6 до 9 месяцев. (Применение этого режима следует рассматривать как профилактическое, поскольку он снижает риск появления симптомов инфекции в будущем.) Такой подход чаще всего используется у бессимптомных пациентов, у которых кожная проба с туберкулином в недавнем прошлом стала положительной. Риск развития симптоматики наиболее велик в первые два года после инфицирования, в связи с чем INH особенно показан вновь инфицированным. INH также применяется у детей, имевших контакт с пациентами с открытой формой туберкулеза. Пациентов, получающих INH, необходимо наблюдать на предмет возможного развития медикаментозного гепатита, особенно в возрасте старше 35 лет. Рифампин можно применять в случае инфицирования INH-резистентными штаммами. Комбинацию рифампина с пиразинамидом применять не следует, так как она часто вызывает тяжелое поражение печени.

Резистентность к INH и другим противотуберкулезным препаратам в США увеличивается, особенно у возбудителей инфекции у иммигрантов из Юго-Восточной Азии и Латинской Америки. Появились штаммы **полирезистентных** *M. tuberculosis* (MDR-штаммы), в первую очередь у пациентов со СПИДом. Наиболее типичная ситуация — резистентность одновременно к INH и рифампину, но некоторые штаммы резистентны к трем и более препаратам. Для лечения инфекций, вызванных MDR-микроорганизмами, обычно применяют 4–5 препаратов, включая ципрофлоксацин, амикацин, этионамид и циклосерин. Конкретные рекомендации зависят от структуры резистентности высева и выходят за границы тем этой книги.

Лечение туберкулеза в анамнезе предрасполагает к селекции таких MDR-микроорганизмов. **Несоблюдение пациентом предписанного режима лечения**, т. е. незавершение полного курса — основной фактор, позволяющий выживать резистентным микроорганизмам. Прямая обсервационная терапия — прием препаратов под наблюдением работников здравоохранения позволяет повысить комплаентность лечения.

Штаммы *M. tuberculosis*, резистентные к INH, рифампину, фторхинолонам и по крайней мере к одному дополнительному препарату, называются штаммами XDR (с расширенной медикаментозной резистентностью). Такие штаммы были выявлены в 2005 г. среди ВИЧ-инфицированных пациентов в Южной Африке.

Профилактика

Заболеваемость туберкулезом начала снижаться еще до открытия медикаментозной терапии в 1940-х гг. Это было связано с улучшением питания и жилищных условий, что приводило к повышению резистентности организма. В настоящее время контроль заболеваемости связан с разработкой ранних методов выявления и адекватного лечения пациентов с открытыми формами туберкулеза. Для профилактики распространения инфекции важно использование медицинским персоналом масок и других средств респираторной изоляции. Необходимо выявлять контакты лиц, заболевших острой формой туберкулеза легких с наличием кашля.

Важным компонентом профилактики туберкулеза является применение кожного туберкулинового теста для раннего выявления недавно заболевших и лечения латентных инфекций. Группы риска, которым следует выполнять скрининг кожного туберкулинового теста, включают пациентов с инфекцией ВИЧ, тесно контактирующих с больными туберкулезом, особенно в открытой форме, бедные слои населения, хронических алкоголиков и наркоманов, использующих внутривенные инъекции, заключенных и лиц, рожденных в странах с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом.

Поскольку имеются некоторые проблемы с измерением и интерпретацией результатов кожной пробы и необходимостью повторного проведения пробы, был разработан новый лабораторный тест для выявления латентной инфекции. Этот тест, называемый Квантиферон-ТВ (QFT), основан на измерении количества гамма-интерферона, выделяемого лимфоцитами пациента после обработки культуры клеток туберкулином. Для QFT нужен всего лишь один образец крови. Количество гамма-интерферона определяется при помощи иммуноферментного анализа.

Вакцину БЦЖ можно использовать для того, чтобы индуцировать частичную резистентность к туберкулезу. Вакцина содержит штамм живой ослабленной *M. bovis*, которая называется бацилла Кальметта–Герена. Вакцина эффективна для профилактики клинически манифестных форм туберкулеза, особенно у детей, хотя она не предупреждает инфицирования *M. tuberculosis*. Основная проблема этой вакцины в вариабельности ее эффекта, которая колеблется от 0 до 70%. Вакцина используется в первую очередь в регионах с высокой заболеваемостью. В США она обычно *не* используется в связи с вариабельной эффективностью и низкой заболеваемостью, что делает ее экономически нецелесообразной.

Реакция на кожную пробу, введенную детям, ослабевает со временем, а у взрослых — не изменяется. Например, реакцию на кожную пробу 10 мм или более не следует относить на счет вакцины, за исключением случаев, когда она была введена недавно. В США применение вакцины ограничено детьми младшего возраста, имевшими тесный контакт с лицами, страдающими активным туберкулезом и военнослужащими. Вакцину БЦЖ не следует вводить лицам с иммуносупрессией, поскольку живые микроорганизмы БЦЖ могут вызвать диссеминированное заболевание.

Вакцина БЦЖ также применяется для лечения рака мочевого пузыря. Вакцину вводят в мочевой пузырь, где она служит для неспецифической стимуляции клеточного иммунитета, способного подавлять рост клеток карциномы.

Пастеризация молока и уничтожение инфицированного скота важно для профилактики кишечной формы туберкулеза.

Атипичные микобактерии

Несколько видов микобактерий являются атипичными, поскольку в определенных аспектах они отличаются от своего прототипа, *M. tuberculosis*. Например, атипичные микобактерии широко распространены в **окружающей среде** и непатогенны для морских свинок, тогда как *M. tuberculosis* находят только у людей и для морских свинок она высокопатогенна.

Таблица 21–3. Классификация атипичных микобактерий по Раньону (Runyon)

Группа	Скорость роста	Формирование пигмента		Типичные виды
		Свет	Темнота	
I	Медленно	+	–	*M. kansasii*, *M. marinum*
II	Медленно	+	+	*M. scrofulaceum*
III	Медленно	–	–	*M. avium-intracellulary complex*
IV	Быстро	–	–	*M. fortuitum-chelonei comlex*

Атипичные микобактерии классифицируются по скорости их роста и способности продуцировать пигмент в особых условиях (табл. 21–3). Микроорганизмы группы I образуют желто-оранжевые пигментированные колонии под действием света (**фотохромогены**), тогда как микроорганизмы группы II продуцируют пигмент главным образом в темноте (**скотохромогены**). Микроорганизмы группы III желто-оранжевого пигмента продуцируют мало или не продуцируют совсем, вне зависимости от условий освещенности (**нонхромогены**). Микроорганизмы группы IV растут быстро, образуя колонии менее чем за 7 дней.

Группа I (фотохромогены)

M. kansasii вызывает легочное заболевание, клинически похожее на туберкулез. Поскольку оно сходно с *M. tuberculosis* по антигенным свойствам, туберкулиновая кожная проба у таких пациентов часто положительна. Место обитания в окружающей среде неизвестно. Бактерия чувствительна к стандартным противотуберкулезным препаратам.

M. marinum вызывает «гранулему плавательных бассейнов», также известную как гранулема рыбного садка. Эти гранулематозно-язвенные поражения возникают на местах ссадин, полученных в бассейнах или аквариумах. Естественная среда обитания микроорганизма — пресная и морская вода. Эффективно лечение препаратами тетрациклиновой группы.

Группа II (скотохромогены)

M. scrofululaceum вызывает золотуху, гранулематозный шейный аденит, обычно у детей. (*M. tuberculosis* так же вызывает золотуху.) Микроорганизм проникает в ротоглотку и инфицирует регионарные лимфатические узлы. Его естественная среда обитания — водные источники окружающей среды, но он может быть выделен в составе сапрофитной микрофлоры из дыхательных путей человека. Золотуху часто можно вылечить хирургическим вскрытием пораженных лимфатических узлов.

Группа III (нонхромогены)

M. avium — комплекс (MAI, MAC), состоящий из представителей двух видов *M. avium* и *M. intracellulare*, которые очень трудно дифференцировать стандартными лабораторными тестами. Они могут быть причиной заболевания легких,

клинически сходного с туберкулезом у иммунокомпрометированных пациентов: больных СПИДом с количеством CD4 клеток менее 200/мкл. MAI (от англ. *M. avium-infracellulare*) — наиболее типичная бактериальная причина заболевания у пациентов со СПИДом. Микроорганизмы широко распространены в окружающей среде, включая воду и почву. Они высоко резистентны к противотуберкулезным препаратам и для адекватного лечения требуется комбинация, достигающая шести препаратов. В настоящее время препаратами выбора являются кларитромицин в комбинации с одним или несколькими из следующих: этамбутол, рифабутин и ципрофлоксацин. У больных СПИДом кларитромицин рекомендован для профилактики заболевания.

Группа IV (быстро растущие микобактерии)

Комплекс *Mycobacterium fortium-chelonei* состоит из двух похожих видов: *M. fortium* и *M. chelonei*. Они являются сапрофитами, распространенными в почве и воде, заболевание у человека вызывают редко. Инфекция развивается главным образом у пациентов с иммунными нарушениями, искусственными протезами тазобедренного сустава, длительно стоящими катетерами. Инфекции кожи и мягких тканей возникают в области прокола кожи. Они часто резистентны к противотуберкулезным препаратам и для эффективного лечения может потребоваться комплексная медикаментозная терапия в сочетании с хирургическим лечением. В настоящее время основным режимом лечения является комбинация амикацина и доксициклина.

Mycobacterium abscessus — другой вид быстро растущих микобактерий, распространенный в окружающей среде. Является причиной хронической инфекции легких, кожи, костей и суставов. Высоко резистентна к антибиотикам.

Mycobacterium smegmatis быстро растущая микобактерия, не вызывающая заболеваний у человека. Входит в состав нормальной флоры смегмы, вещества, скапливающегося под крайней плотью полового члена.

Mycobacterium leprae

Заболевания

Этот микроорганизм вызывает проказу (болезнь Хансона).

Характеристика

M. leprae **никогда не удавалось вырастить** в лабораторных условиях, ни на искусственных средах, ни культуральным методом. Ее можно вырастить только на подушечках стоп мышей или броненосцев. Человек является естественным хозяином, хотя броненосец, по-видимому, может быть резервуаром для инфицирования человека в районе дельты Миссисипи, где это животное распространено.

Оптимальная температура для роста (30 °C) ниже температуры тела; в связи с этим она растет главным образом в коже и поверхностных нервах. Растет

очень медленно, время удвоения составляет 14 дней. Это делает ее самым медленно растущим патогеном человека. В результате медленного роста возникает необходимость в очень продолжительном применении антибиотиков — обычно в течение нескольких лет.

Способ передачи

Инфицирование происходит при **длительном контакте с пациентами**, пораженными лепрой, которые выделяют *M. leprae* в больших количествах с секрета, выделяющегося из носа и повреждений кожи. В США проказа распространена главным образом в Техасе, Луизиане, Калифорнии и на Гавайях. Большинство случаев регистрируется у иммигрантов из Мексики, Филиппин, Юго-Восточной Азии и Индии. Заболевание распространено по всему миру, но чаще отмечается в тропических регионах Азии и Африки. Маловероятно, что броненосец является важным природным резервуаром, поскольку он не водится во многих странах мира, для которых проказа эндемична.

Патогенез

Микроорганизм размножается внутриклеточно, типично в гистиоцитах кожи, эндотелиальных клетках и шванновских клетках нервов. Повреждение нервов при проказе — результат двух процессов: прямого действия бактерий и реакции клеточной цитотоксичности.

Есть две различные формы проказы: **туберкулоидная** и **лепроматозная** — с различными промежуточными формами (табл. 21–4).

(1) При туберкулоидной форме проказы реакция клеточной цитотоксичности ограничивает рост микроорганизма, их количество снижается и формируется гранулема, содержащая гигантские клетки. Повреждение нервов, по-видимому, происходит при участии реакций клеточного иммунитета.

Цитотоксическая реакция осуществляется в первую очередь клетками, несущими рецептор CD4, и цитокинами Th-1 типа: γ-интерфероном, интерлейкином-2 и интерлейкином-12. Именно цитотоксическая реакция вызывает повреждение нервов, наблюдаемое при туберкулоидной проказе.

Положительность лепроминовой кожной пробы. Оценка лепроминовой кожной пробы проводится также как туберкулиновой пробы (см. выше). Экс-

Таблица 21–4. Сравнение туберкулоидной и лепроматозной форм проказы

Признак	Туберкулоидная	Лепроматозная
Тип поражения	Одно или несколько поражений с незначительной деструкцией тканей	Множественные поражения с заметной деструкцией тканей
Количество кислотоустойчивых бацилл	Мало	Много
Вероятность передачи проказы	Низкая	Высокая
Клеточная реакция на *M. leprae*	Имеется	Снижена или отсутствует
Лепроминовая кожная проба	Положительная	Отрицательная

тракт *M. leprae* вводят внутрикожно, и через 48 ч наблюдают индурацию у лиц с цитотоксической реакцией против микроорганизма.

(2) При лепроматозной проказе микроорганизм индуцирует низкую активность цитотоксической реакции, области поражения на коже и слизистых содержат большое количество микробных клеток, количество вспененных гистиоцитов превосходит количество гранулем, и результат лепроминовой кожной пробы отрицателен. Поражение нервов, по-видимому, должно быть следствием прямого контакта с бактериями, поскольку цитотоксическая реакция слабая.

Следует обратить внимание на то, что при лепроматозной проказе дефектна только клеточная реакция на *M. leprae*, т. е. пациент анергичен к *M. leprae*. Клеточная реакция на другие микроорганизмы не изменена, и гуморальная реакция на *M. leprae* — нормальная. Тем не менее эти антитела защитным действием не обладают. В Т-клеточной реакции участвуют в основном Th-2 клетки.

Клиническая картина

Инкубационный период длится в среднем несколько лет, заболевание развивается постепенно. При туберкулоидной проказе появляются пятнистые чешуйчатые или гиперпигментированные поражения кожи, утолщение поверхностных нервов и значительная анестезия кожи. При лепроматозной проказе развиваются множественные узелковые поражения кожи, в результате которых образуется типичный **симптом львиной морды**. После начала лечения у пациентов с лепроматозной проказой часто развивается лепрозная нодозная эритема (ENL, от англ. *erythema nodosum leprosum*), которая интерпретируется как признак начала восстановления клеточного иммунитета. Для ENL характерны болезненные узелки (особенно по разгибательной поверхности большеберцовой и локтевой костей), неврит и увеит.

Нарушение контуров при этой болезни является следствием нескольких факторов: (1) анестезия кожи приводит к учащению ожогов и других травм, которые часто инфицируются; (2) резорбция кости ведет к утрате таких черт как нос и кончики пальцев и (3) инфильтрация кожи и нервов ведет к утолщению и складчатости кожи. У большинства пациентов с изолированным поражением кожи заболевание проходит спонтанно. У пациентов с формами заболевания, занимающими промежуточное положение между туберкулоидной и лепроматозной, оно может прогрессировать в любом из этих направлений.

Лабораторная диагностика

При лепроматозной проказе бациллы легко обнаружить, проведя окраску проб из поражений кожи или соскобов из носа на кислотоустойчивые бактерии. В коже наблюдаются перегруженные липидами макрофаги, называемые «вспененные клетки» и содержащие множество кислотоустойчивых бацилл. При туберкулоидной форме выявление небольшого количества бактерий и признаков типичной гранулемы — достаточно для подтверждения диагноза. Посевы — отрицательные, поскольку микроорганизм не растет на искусствен-

ных средах. Серологические тесты бесполезны. У пациентов с лепроматозной проказой часто отмечаются ложноположительные результаты неспецифических серологических тестов на сифилис, таких как первичные нетрепонемные тесты (VDRL) и быстрые реагины плазмы (RPR). Диагноз можно подтвердить при помощи ПЦР.

Лечение

Основа лечения — **дапсон** (диаминодифенилсульфон), но в связи с появлением значительной резистентности в настоящее время рекомендуется комбинированная терапия, включающая дапсон, рифампин и клофазимин при лепроматозной проказе и дапсон с рифампином — при туберкулоидной. Лечение длится в течение по крайней мере 2 лет или до исчезновения микроорганизмов в зонах поражения. При тяжелых ENL-реакциях препаратом выбора является талидомид.

Профилактика

Необходима изоляциях всех лепроматозных пациентов и химиопрофилактика дапсоном контактных детей. Вакцины не существует.

Обзор микроорганизмов

Краткий обзор микроорганизмов, описанных в этой главе, начинается на с. 925. Пожалуйста, обращайтесь к нему при быстром просмотре материала.

Практические вопросы:

USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Основы бактериологии», с. 1039) и Части XIII (с. 1141).

22

Актиномицеты

Актиномицеты — семейство бактерий, образующих длинные, ветвящиеся жгутики, напоминающие гифы грибов (рис. 22–1). Это грамположительные палочки, некоторые из них (*Nocardia asteroids*) — кислотоустойчивые (табл. 22–1). Два микроорганизма имеют клиническое значение, *Actinomyces israelii* и *N. asteroids*.

Actinomyces israelii

Заболевания

A. israelii — возбудитель актиномикоза.

Характеристика и патогенез

A. israelii — **анаэроб**, представитель **нормальной микрофлоры полости рта**. После локальной травмы, такой как перелом нижней челюсти или удаления зуба, может проникать в ткани, формируя жгутики, окруженные зонами воспаления. В гное образуются плотные желтые гранулы (гранулы серы) состоящие из массы жгутиков.

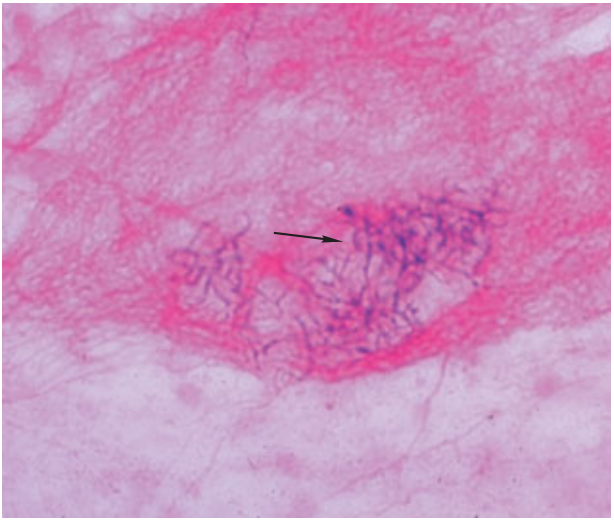


Рис. 22–1. Окраска по Граму *Nocardia asteroides*. Стрелкой отмечена зона жгутиков грамположительных палочек. (С разрешения: Shirley Lowe, факультет медицины Калифорнийского университета, Сан-Франциско.)

Таблица 22–1. Актиномицеты

Виды	Заболевание	Среда обитания	Рост на средах	Диагноз	Лечение
A. israelii	Актиномикоз (абсцесс, дренирующийся в синусы)	Полость рта	Строгий анаэроб	Грамположительные ветвящиеся палочки со жгутиками, «серные гранулы» в гное, посев (анаэробные условия)	Пенициллин
N. asteroides	Нокардиоз (абсцессы в мозге и почках у пациентов с нарушенным иммунитетом, пневмония)	Окружающая среда	Аэроб	Грамположительные ветвящиеся палочки со жгутиками; часто кислотоустойчивы; посев (аэробный)	Триметоприм-сульфаметоксазол

Клиническая картина

Актиномикоз проявляется как плотное, безболезненное набухание, в конечном итоге дренирующееся через **синусы**. Приблизительно в 50% случаев поражаются лицо и шея; далее по частоте следуют грудная клетка и брюшная полость. Тазовый актиномикоз может развиться у женщин, у которых внутриматочные противозачаточные средства оставались слишком долго в полости матки. *A. israelii* и *Arachnia* — наиболее типичные возбудители актиномикоза у людей. Это заболевание не передается от человека к человеку.

Лабораторная диагностика

Диагноз в лаборатории выставляется на основании (1) выявления грамположительных ветвящихся палочек, особенно в присутствии серных гранул и (2) роста из образцов гноя или тканей, выращиваемых в анаэробных условиях. Микроорганизмы можно идентифицировать при помощи иммунофлуоресцентного анализа. Серологических тестов не существует.

Лечение и профилактика

Лечение заключается в длительном применении пенициллина в сочетании с хирургическим дренированием. Существенной резистентности к пенициллину нет. Вакцин или профилактических препаратов не существует.

Nocardia asteroides

Заболевания

N. asteroides является возбудителем нокардиоза.

Характеристика и патогенез

Виды *Nocardia* относятся к **аэробам** и обитают в окружающей среде, особенно в **почве**. У лиц с нарушенным иммунитетом они могут быть причиной инфекции легких, которая может диссеминировать. В тканях *Nocardia* выглядят тонкими, ветвящимися жгутиками, имеющими грамположительную окраску. Многие штаммы *Nocardia* обладают слабой кислотоустойчивостью, т. е. для процесса окрашивания используется более слабый раствор соляной кислоты, чем для окраски микобактерий. Не устойчивы к кислоте в стандартной концентрации.

Клиническая картина

N. asteroides обычно являются возбудителями пневмонии, абсцессов легких с формированием полости, легочных инфильтратов или эмпиемы. Из легких микроорганизмы гематогенно могут распространяться в различные органы, в частности в мозг, с формированием абсцесса. Заболевание поражает чаще всего лиц с нарушением функции иммунной системы, особенно клеточного звена. Другой вид норкардий (*Nocardia brasiliensis*) является возбудителем мицетомы, обычно наблюдающейся в тропических странах.

Лабораторная диагностика

Диагноз подтверждается лабораторно при (1) выявлении грамположительных и слабокислотоустойчивых ветвящихся палочек или жгутиков, (2) выявлении аэробного роста на бактериологических средах в течение нескольких дней (рис. 22–1).

Лечение и профилактика

Для лечения применяется триметоприм-сульфаметоксазол. В некоторых случаях возможна резистентность к препарату. Вакцин или профилактических препаратов не существует.

Обзор микроорганизмов

Краткий обзор микроорганизмов, описанных в этой главе, начинается на с. 928. Пожалуйста, обращайтесь к нему при быстром просмотре материала.

Практические вопросы:
USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Основы бактериологии», с. 1039) и Части XIII (с. 1141).

23

Микоплазмы

Микоплазмы представляют собой группу очень мелких, **не имеющих клеточной стенки**, микроорганизмов, среди которых основным патогеном является *Mycoplasma pneumoniae*.

Mycoplasma pneumoniae

Заболевания

M. pneumoniae — возбудитель атипичной пневмонии.

Характеристика

Микоплазмы являются **самыми мелкими из свободно живущих микроорганизмов**; размер многих составляет всего 0,3 мкм в диаметре. Их наиболее удивительное свойство — отсутствие клеточной стенки[1].

Вследствие этого микоплазмы плохо окрашиваются по Граму, против них не эффективны антибиотики, подавляющие синтез клеточной стенки, например пенициллины и цефалоспорины. Их наружная поверхность представляет собой гибкую клеточную мембрану; таким образом, эти микроорганизмы могут принимать разнообразную форму. Только их бактериальная мембрана содержит **холестерол** — стерол, характерный для мембран клеток эукариот.

Микоплазмы можно выращивать на искусственных лабораторных средах, но их нутритивные потребности сложны и включают несколько липидов. Они характеризуются медленным ростом и для образования видимой колонии необходима по крайней мере 1 неделя. Колонии часто имеют характерную форму «яичницы», с возвышенным центром и более тонкими наружными краями.

Патогенез и эпидемиология

M. pneumoniae патогенна **только для человека**, передается **воздушно-капельным путем**. В легких микроорганизм принимает удлиненную форму с сужающимся кончиком, содержащим специфические белки, которые служат для прикрепления к эпителию дыхательных путей. Внутрь клеток слизистой оболочки дыхательных путей они не проникают, но движения ресничек подавляются и возникают некрозы эпителия. Механизм, по которому *M. pneumoniae* вызывает воспаление, не ясен. Она продуцирует перекись водорода, которая участвует в повреждение клеток дыхательных путей.

[1] Некоторые типы бактерий в присутствии пенициллина могут существовать без типичной клеточной стенки, в так называемой L-форме, но они восстанавливают строение клеточной стенки после удаления пенициллина.

M. pneumoniae имеет только один серотип и по структуре антигенов отличается от других микоплазм. Иммунный ответ извращенный и возможны повторные эпизоды заболевания. Инфекции *M. pneumoniae* могут сопровождаться появлением антител против эритроцитов (**холодовые агглютинины**), а также клеток мозга, легких и печени. Эти антитела могут быть причиной некоторых внелегочных проявлений инфекции.

Инфекция *M. pneumoniae* встречается во всем мире, преимущественно в зимнее время. Этот микроорганизм чаще вызывает пневмонию у лиц молодого возраста и бывает причиной вспышек при близком контакте: в семьях, воинских и студенческих коллективах. Установлено, что только у 10% инфицированных лиц действительно развивается пневмония. Микоплазменная пневмония составляет около 5–10% всех внегоспитальных пневмоний.

Клиническая картина

Микоплазменная пневмония — наиболее характерный тип атипичной пневмонии. В прошлом ее называли **первичная атипичная пневмония**. (Другие атипичные пневмонии включают болезнь легионеров, Ку-лихорадку, пситтакоз и вирусные пневмонии, такие как грипп. Термин «атипичная» означает, что причинную бактерию невозможно изолировать на обычных лабораторных средах или заболевание не похоже на пневмококковую пневмонию.) Микоплазменная пневмония развивается постепенно, обычно начинается с непродуктивного кашля, боли в горле и ушах. Появляется в небольших количествах светлая мокрота без примеси крови, основу симптоматики составляют выраженные лихорадка, головная боль, общее недомогание и миалгия. Скудные данные клинического обследования грудной клетки отчетливо контрастируют с выраженным инфильтратами, обнаруживаемыми на рентгенограммах грудной клетки пациента. Заболевание проходит самостоятельно через 10–14 дней. Кроме пневмонии *M. pneumoniae* вызывает бронхит.

Внелегочные проявления включают синдром Стивенса–Джонсона, мультиформную эритему, феномен Рейно, сердечные аритмии, артралгии, гемолитическую анемию и неврологические проявления, такие как синдром Гийена–Барре.

Лабораторная диагностика

Обычно диагноз выставляется не по результатам посевов мокроты; для того, чтобы колонии на специальных средах стали видимыми, нужна инкубация, по крайней мере в течение недели. Посев на обычные среды выявляет только нормальную флору.

В основе диагностики — серологическое исследование. Титр холодового агглютинина, равный 1:128 или выше, указывает на недавно перенесенную инфекцию. Холодовые агглютинины представляют собой антитела класса IgM к эритроцитам О-группы, которые агглютинируют эти клетки при 4 °С, но не при 37 °С. Однако только у половины пациентов с микоплазменной пневмонией возникают холодовые агглютинины. Этот тест неспецифичен; ложноположительные результаты возможны при инфекции, вызванной вирусами

гриппа и аденовирусами. Диагноз инфекции *M. pneumoniae* может подтвердить четырехкратный или более рост титра специфических антител в реакции связывания комплемента.

Лечение

Препаратами выбора являются либо макролиды (эритромицин или азитромицин), либо тетрациклины (доксициклин). Эти препараты могут сократить длительность симптоматики, хотя, как упоминалось выше, заболевание проходит самостоятельно. Пенициллины и цефалоспорины не эффективны, поскольку у микроорганизма нет клеточной стенки.

Профилактика

Вакцин или других специфических превентивных мер нет.

Другие микоплазмы

Mycoplasma hominis в редких случаях становится причиной воспалительных заболеваний малого таза. *Ureaplasma urealyticum* может быть причиной приблизительно 20% случаев негонококкового уретрита. Уреаплазмы можно отличить от микоплазм по их способности продуцировать фермент уреазу, расщепляющий мочевину на аммиак и двуокись углерода.

Обзор микроорганизмов

Краткий обзор микроорганизмов, описанных в этой главе, начинается на с. 930. Пожалуйста, обращайтесь к нему при быстром просмотре материала.

Практические вопросы:

USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Основы бактериологии», с. 1039) и Части XIII (с. 1141).

24

Спирохеты

Инфекции человека вызывают три семейства спирохет: (1) *Treponema*, вызывающие сифилис и невенерический трепонематоз; (2) *Borrelia*, вызывающие болезнь Лайма и рецидивирующую лихорадку и (3) *Leptospira*, вызывающие лептоспироз (табл. 24–1).

Таблица 24–1. Спирохеты, имеющие клиническое значение

Вид	Заболевание	Тип передачи человеку	Диагностика	Морфология	Рост на бактериологических средах	Лечение
T. pallidum	Сифилис	Половой контакт; через плаценту	Микроскопия; серологические тесты	Тонкие, компактные спирали, видимые при микроскопии в темном поле, при импрегнации серебром или иммунофлуоресцентном окрашивании	–	Пенициллин
B. burgdorferi	Болезнь Лайма	Укусы клещей	Клиническая картина, микроскопия	Крупные, свободно извитые; окрашиваются по Гимза	+	Тетрациклин или амоксициллин в острой фазе; пенициллин при хроническом течении
B. recurrentis	Рецидивирующая лихорадка	Укусы вшей	Клиническое наблюдение, микроскопия	Крупные, свободно извитые; окрашиваются по Гимза	+	Тетрациклин
L. interrogans	Лептоспироз	Пищевые продукты или напитки, контаминированные мочой инфицированных животных (крыс, собак, свиней, коров)	Серологические тесты	Тонкие, компактные спирали, видимые при микроскопии в темном поле	+	Пенициллин

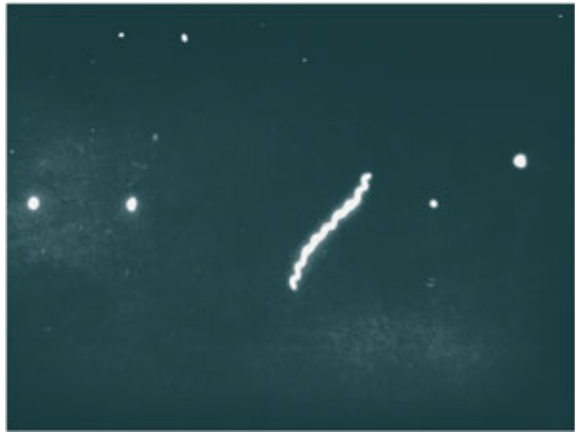


Рис. 24–1. Темнопольная микроскопия *Treponema pallidum*. Спирохета на снимке в центре. (С разрешения: Schwartz, CDC.)

Спирохеты — тонкостенные **гибкие спиралевидные палочки** (рис. 24–1). Они могут передвигаться при помощи ундуляций аксиальных жгутиков, лежащих под наружной оболочкой. Трепонемы и лептоспиры настолько тонки, что их можно видеть только при микроскопии в темном поле, при импрегнации серебром или иммунофлуоресценции. Боррелии крупнее, окрашиваются по Гимза и другими кровяными красителями, их можно видеть при помощи стандартной световой микроскопии.

Treponema

1. Treponema pallidum

Заболевания

Treponema pallidum вызывает сифилис.

Характеристика

T. pallidum **не растет** на обычных питательных средах или культурах клеток. Непатогенные трепонемы входят в состав нормальной флоры слизистых оболочек человека.

Рост *T. pallidum* происходит **очень медленно**. Для элиминации микробов и клинического излечения эффективный уровень антибиотиков необходимо поддерживать в течение нескольких недель (см. раздел «Лечение» ниже). Например, бензатин-пенициллин, одна из форм пенициллина, применяется для лечения первичного и вторичного сифилиса, потому что пенициллин из этого препарата выделяется очень медленно и поддерживает бактерицидную концентрацию в течение недель после введения.

Антигены *T. pallidum* приводят к выработке специфических антител, которые выявляют при помощи иммунофлуоресцентных или гемагглютинационных тестов. Они также индуцируют неспецифические антитела (**реагины**)[1], которые можно выявить при помощи флокуляции липидов (кардиолипин), экстрагированных из нормальных тканей млекопитающих, например из бычьего сердца.

Для серологической диагностики сифилиса используются как специфические антитела против трепонемы, так и неспецифический реагин.

Способ передачи и эпидемиология

Заражение *T. pallidum* происходит при попадании спирохет от инфицированного человека через повреждения в коже или слизистых (половые органы, рот и прямая кишка) при **половом контакте**. Возможна передача от беременной женщины плоду. При переливании крови от донора, который находится на ранних сроках сифилиса и является серонегативным, может происходить инфицирование реципиента.

Сифилис распространен по всему миру и заболеваемость возрастает. Это одно из ведущих подлежащих регистрации заболеваний в США. По-видимому, много случаев скрывается, что затрудняет проведение мер по охране общественного здоровья. В последние годы отмечен значительный рост заболеваемости у мужчин гомосексуалистов.

Патогенез и клиническая картина

T. pallidum не вырабатывает значимых ферментов и токсинов. Микроб часто инфицирует эндотелий мелких кровеносных сосудов, приводя к возникновению эндартериита. Это происходит на всех стадиях сифилиса, но имеет особое значение для патогенеза поражения мозга и сердечнососудистой системы при третичном сифилисе.

При первичном сифилисе спирохеты размножаются в месте внедрения, обычно в течение 2–10 недель формируется безболезненная язва (шанкр). Эта язва заживает самостоятельно, но спирохеты распространяются с кровью (бактериемия) во многие органы. Через один — три месяца могут появиться клинические признаки вторичного сифилиса. Обычно это макуло-папулярная сыпь, возникающая на **стопах** и **ладонях**, или мокнущие папулы на коже и слизистых оболочках. Мокнущие поражения на половых органах называются широкими кондиломами. В этих областях очень много спирохет и они высококонтагиозны, заживают самостоятельно. Другим проявлением является гнездная плешивость. Системные симптомы вторичного сифилиса включают субфебрильную лихорадку, недомогание, анорексию, снижение веса тела, головную боль, миалгии и генерализованную лимфаденопатию. Возможно поражение внутренних органов (менингит, нефрит, гепатит и т. д.). Эти стадии могут протекать бессимптомно, несмотря на прогрессирование заболевания.

Около трети ранних (первичных и вторичных) случаев сифилиса склонно к самоизлечению. Другая треть остается **латентной**, т. е. поражение не проявля-

[1] Сифилитический реагин (IgM и IgG) не следует путать с реагиновыми (IgE) антителами, участвующими в развитии аллергии.

ется, но позитивные серологические тесты указывают на наличие инфекции. Латентный период можно разделить на **раннюю** и **позднюю** стадии. В раннем латентном периоде, который продолжается один — два года после вторичной стадии, симптомы вторичного сифилиса могут появиться снова — и пациенты будут инфицировать других. В позднем латентном периоде, который может тянуться много лет, симптоматики нет и пациенты не заразны. У оставшейся трети лиц заболевание переходит в **третичную** стадию. Третичный сифилис может сопровождаться гранулемами (гуммами) в области кожи и костей; вовлечением центральной нервной системы (например, сухоткой спинного мозга, парезами); или поражением сердечнососудистой системы (например, аортитом, аневризмой восходящего отдела дуги аорты). При третичном поражении трепонемы выявляются редко.

T. pallidum может быть причиной врожденного сифилиса. Микроорганизм проходит через плаценту, обычно после третьего месяца беременности, и может инфицировать плод. Типичны поражения кожи и костей, а также гепатоспленомегалия. Если заболевание не вылечить быстро, возможны преждевременные роды или множественные аномалии плода.

Иммунитет к сифилису не полный. Антитела к микроорганизмам вырабатываются, но не останавливают развития заболевания. Пациенты, излеченные на ранних стадиях сифилиса, могут заражаться снова. Пациенты с поздним сифилисом к реинфекции относительно резистентны.

Лабораторная диагностика

Имеется три основных подхода.

Микроскопия

В препаратах из повреждений при первичном или вторичном сифилисе, таких как шанкр или широкая кондилома, спирохеты видны при микроскопии в **темном поле** или при прямом флуоресцентном тесте антител (DFA, от англ. *direct fluorescent antibody*). Они *не* видны в мазках, окрашенных по Граму. В биопсийном материале, взятом, например, из гумм при третичном сифилисе, можно использовать гистологические окраски, такие как окраска серебром или флуоресцентными антителами.

Неспецифические серологические тесты

Эти тесты включают использование **неспецифических** (**нетрепонемных**) антигенов. Экстракты из нормальных тканей млекопитающих (например, **кардиолипин** из бычьего сердца) реагируют с антителами плазмы пациентов сифилисом. Эти антитела являются смесью IgG и IgM и называются реагирующими антителами (см. выше). Флокуляционные тесты, например, VDRL (от англ. *venereal disease research laboratory* — Лаборатория исследования венерических заболеваний) и RPR (от англ. *rapid plasma reagin* — быстрый реагин плазмы) тесты выявляют наличие этих антител. Эти тесты положительны в большинстве случаев первичного сифилиса и почти всегда положительны при вторичном сифилисе. Титр этих неспецифических антител **снижается на фоне эффективного лечения**,

в отличие от специфических антител, которые остаются позитивными до конца жизни (см. ниже).

Ложноположительные реакции возможны при таких инфекциях, как проказа, гепатит В и инфекционный мононуклеоз, а также различных аутоиммунных заболеваниях. Таким образом, позитивные результаты следует подтверждать специфическими тестами (см. ниже). Результаты неспецифических тестов обычно **становятся отрицательными после лечения** и их следует использовать для оценки эффективности лечения. Эти тесты могут быть ложноотрицательными в результате феномена прозоны. При этом феномене титр антител слишком высок (избыток антител) и флокуляции не происходит. Однако при разведении плазмы результаты теста становятся положительными (см. гл. 64). Тесты недороги и несложны в выполнении, поэтому их используют в качестве скрининговых тестов для первичной диагностики инфекции. Специфические и неспецифические тесты более детально описаны в гл. 9.

Лабораторная диагностика врожденного сифилиса основана на обнаружении у новорожденного антител в более высоком титре, чем у матери при тестировании по VDRL. Положительный результат VDRL-теста оказывается ложноположительным из-за прохождения антител матери через плаценту, при этом титр в динамике будет снижаться. Если новорожденный действительно инфицирован, титр будет оставаться высоким. При наличии сифилиса у матери вне зависимости от результатов VDRL-теста у новорожденного его необходимо лечить.

Специфические серологические тесты

В этих тестах используют антигены трепонем, поэтому они более специфичны, чем описанные выше. *T. pallidum* реагирует с иммунофлуоресцентным (FTA-ABS)[1] или гемагглютининовым (ТРНА, МНА-ТР)[2] тестами со специфическими антителами в плазме пациента.

Эти антитела появляются на 2–3 неделе и указывают на наличие инфекции у большинства пациентов с первичным сифилисом. Эти **тесты остаются положительными на всю жизнь** даже после эффективного лечения, и их *нельзя* использовать для диагностики и оценки эффективности лечения при реинфицировании. Эти тесты более затратны и сложны в исполнении, чем неспецифические тесты, и для скрининговых обследований не используются.

Лечение

Пенициллин эффективен для лечения любой стадии сифилиса. Однократная инъекция пенициллина бензатина (2,4 млн единиц) приводит к излечению раннего (первичный или вторичный) сифилиса. Следует обратить внимание, что пенициллина бензатин — это форма пенициллина с меленным высвобож-

[1] FTA-ABS (от англ. *fluorescent treponemal antibody-absorbed test*) — флуоресцентный тест абсорбции антител к трепонемам. Плазма пациента абсорбируется с непатогенными трепонемами для удаления перекрестно реагирующих антител перед реакцией с *T. pallidum*.

[2] ТРНА (от англ. *T. pallidum hemagglufination assay*) — гемагглютинационный тест для выявления *T. pallidum*. МНА-ТР (от англ. *hemagglufination assay done in microtiter plate*) — гемагглютинационный тест на планшете для микротитрования.

дением пенициллина. *T. pallidum* растет очень медленно, поэтому необходимо, чтобы пенициллин оставался в крови в бактерицидной концентрации в течение нескольких недель. Если у пациента аллергия на пенициллин, можно использовать доксициклин, но для эффективного лечения его необходимо применять длительное время. При нейросифилисе назначают высокие дозы водорастворимого пенициллина в связи с тем, что пенициллина бензатин плохо проникает в центральную нервную систему. Резистентности к пенициллину не отмечено. Однако возникают штаммы, резистентные к азитромицину.

Более чем у половины пациентов со вторичным сифилисом в начале лечения пенициллином появляются лихорадка, озноб, миалгия и другие гриппоподобные симптомы. Эта реакция, называемая **реакция Яриша–Герсгеймера**, предположительно связана с лизисом трепонем и высвобождением из них эндотоксиноподобных веществ. Пациентов следует предупреждать, что это может продолжаться до 24 ч и для снижение интенсивности симптомптомов можно применять аспирин. Реакция Яриша–Герсгеймера так же возникает после лечения других заболеваний, вызванных спирохетами, таких как болезнь Лайма, лептоспироз и возвратная лихорадка. Фактор некроза опухоли (ФНО) является важным медиатором этой реакции, поскольку пассивная иммунизация антителами к ФНО может предотвратить развитие симптоматики.

Профилактика

Мерами профилактики осложнений являются своевременная диагностика и адекватное лечение, применение презервативов, назначение антибиотиков после подозрительного контакта, серологический контроль инфицированных и контактных лиц. Выявление любого заболевания, передаваемого половым путем, приводит к необходимости обследования на сифилис, поскольку может происходить передача нескольких инфекций одновременно. Вакцины против сифилиса нет.

2. Невенерические трепонемы

Имеются инфекции, вызываемые спирохетами, которые очень похожи на сифилис. Они эндемичны в определенных популяциях и передаются при прямом контакте. Все эти инфекции становятся причиной позитивных серологических тестов (трепонемных и не трепонемных) на сифилис. Ни одна из этих спирохет не растет на бактериологических средах. К таким заболеваниям относятся беджель в Африке, фрамбоэзия (вызываемая *T. pallidum*, подвид *pertenue*) во многих странах с влажным тропическим климатом и пинта в Центральной и Южной Америке (вызываемая *Treponema carateum*). Все поддаются лечению пенициллином.

Borrelia

Виды *Borrelia* представляют собой неравномерно извитые спирохеты хорошо окрашивающиеся по Гимза и другими красителями. Их можно выращивать на бактериологических средах, содержащих плазму и экстракты тканей. Основным фактором передачи являются **членистоногие**. Патогенны только два вида, вызывающие болезнь Лайма и рецидивирующую лихорадку.

1. *Borrelia burgdorferi*

Заболевания

Borrelia burgdorferi вызывает болезнь Лайма (названная по названию городка в Коннектикуте). Болезнь Лайма известна также как боррелиоз Лайма и представляет собой наиболее типичное заболевание, передающееся при укусах клещей в США. Ежегодно регистрируется приблизительно 20 000 случаев, что, по-видимому, значительно меньше реального количества.

Характеристика

B. burgdorferi — гибкая, подвижная спирохета, которую можно увидеть при микроскопии в темном поле и окраске по Гимзе или серебром. Она может расти на определенных питательных средах, но посев на обычные среды крови или цереброспинальной жидкости обычно дает отрицательный результат. Результаты посевов от насекомых переносчиков, напротив, положительны.

Способ передачи и эпидемиология

B. burgdorferi передается при укусах насекомых. На Восточном побережье и Среднем Западе США переносчиком в основном является клещ *Ixodes scapularis*, на Западном побережье — *Ixodes pacificus*. Микроорганизмы находят у значительно более высокого числа *I. scapularis* (35–50%), чем у *I. pacificus* (приблизительно 2%). Это объясняет более низкую заболеваемость на Западном побережье. Основным резервуаром микроорганизмов являются мелкие млекопитающие, особенно белоногие мыши, на которых кормятся нимфы[1].

Большие млекопитающие, особенно олени, служат облигатными хозяевами в жизненном цикле клещей, но не являются важным резервуаром микробов.

В стадии нимфы клещ переносит заболевание чаще, чем взрослые и личинки. Нимфы кормятся в основном летом, что объясняет учащение заболеваемости с мая по сентябрь. Для передачи инфицирующей дозы клещ должен кормиться 24–48 ч. В связи с этим осмотр кожи после пребывания в опасных местах может предупредить развитие заболевания. Однако нимфы очень малы и их легко не заметить. От человека к человеку заболевание не передается.

Болезнь Лайма — наиболее типичное заболевание, передающееся насекомыми в США. К основным бактериальным заболеваниям, передающимися с клещами, относятся болезнь Лайма, пятнистая лихорадка Скалистых гор, эрлихиоз, рецидивирующая лихорадка и туляремия. Клещи *I. scapularis* переносят три заболевания: два бактериальных — болезнь Лайма и человеческий гранулоцитарный эрлихиоз, и протозойное — бабезиоз.

[1] В Калифорнии основным резервуаром являются древесные крысы и клещ *Ixodes neotomae*, который поддерживает инфекцию у древесных крыс, но не передает человеку.

Патогенез

Патогенез связан с распространением микробов от места укуса с кровью (бактериемия) в различные органы, особенно в сердце, суставы и центральную нервную систему. Эндотоксинов, ферментов или других значимых факторов вирулентности выявлено не было.

Следует обратить внимание, что микроорганизм вынужден адаптироваться к двум очень разным хозяевам, клещам и млекопитающим (либо к мышам, либо к человеку). Это происходит благодаря изменениям его наружного поверхностного белка.

Клиническая картина

Клиническая картина условно разделяется на три стадии; однако заболевание развивается прогредиентно и стадии не имеют четких границ. На 1-й стадии наиболее типичным клиническим признаком становится **хроническая мигрирующая эритема** (так же называемая **эритемой мигранс**), представляющая распространенную эритематозную пятнистую сыпь, часто имеющую вид «мишени» или «бычьего глаза».

Сыпь появляется на 3–30 день после укуса клеща. Как укус клеща, так и сыпь безболезненны, зуда нет.

Иногда сыпь может сопровождаться неспецифическими симптомами: лихорадкой, ознобом, миалгией, слабостью и головной болью. Часто встречается вторичное поражение кожи. Артралгия — но не артрит — еще один типичный клинический признак ранней стадии. Приблизительно в 25% случаев болезни Лайма протекает без сыпи.

Во второй стадии, которая развивается через недели или месяцы, доминируют кардиальные и неврологические проявления. Развивается миокардит, сопровождаемый различными формами нарушения сердечного ритма. В этой стадии может развиваться острый (асептический) менингит и поражение краниальных нервов (паралич лицевого нерва — паралич Белла). Двухсторонний паралич лицевого нерва очень типичен для болезни Лайма.

Возможно развитие периферических нейропатий. Эта фаза продолжается недели или месяцы. Для 3-й стадии характерны артриты, обычно крупных суставов, например коленных. Считается что артриты при болезни Лайма имеют аутоиммунное происхождение. Развиваются хронические прогрессирующие заболевания центральной нервной системы.

У некоторых пациентов, реконвалесцентов болезни Лайма, после исчезновения объективных признаков длительно сохраняются субъективные ощущения утомляемости, боли в суставах или изменений ментального статуса. У таких пациентов обычно нет микробиологических подтверждений инфекции и продолжительное применение антибиотиков не приводит к исчезновению субъективных ощущений.

Лабораторная диагностика

Микробы можно выращивать в лабораторных условиях, однако результаты редко бывают положительными, поэтому метод культивирования обычно

не применяют. Диагноз устанавливается на основании серологических тестов: выявлению антител IgM, росту титра антител IgGc при проведении иммуноферментного анализа (ИФА) или непрямого иммунофлуоресцентного теста. IgM обычно появляются на второй неделе после инфицирования и достигают пика к 3–6 неделям. Серологические тесты, выполненные ранее двух недель, скорее всего, принесут негативные результаты. После 30-го дня с момента инфицирования диагностика с помощью IgG является более надежной.

К сожалению, существует проблема специфичности и чувствительности этих тестов, связанная с присутствием перекрестно-реагирующих антител к спирохетам нормальной флоры. Положительные результаты тестов следует подтвердить при помощи иммуноблотинга. Кроме того, у пациентов, получивших лечение на ранних стадиях болезни, не всегда возникает количество антител, необходимое для выявления в диагностических тестах. Возможно проведение диагностики с помощью ПЦР, которая выявляет ДНК микроорганизма.

Лечение и профилактика

Основным препаратом для лечения 1-й стадии с умеренными проявлениями инфекции является доксициклин или амоксициллин. Для более тяжелых форм или в поздней стадии заболевания рекомендуется цефтриаксон. Существенной резистентности к антибиотикам нет. Профилактика сводится к ношению защитной одежды и использованию репеллентов. Очень важен тщательный осмотр кожи на наличие клещей, поскольку для передачи заболевания клещ должен кормиться от 24 до 48 ч.

Следует ли профилактически назначать антибиотики людям, укушенным клещом? Решение зависит от двух основных факторов: количества инфицированных клещей в регионе и длительности прикрепления клеща к телу пострадавшего. Если процент инфицированных клещей высок и длительность кормления превышает 48 ч, доксициклин можно назначать профилактически. Любому укушенному клещом нужно посоветовать понаблюдать за появлением сыпи или гриппоподобных симптомов в течение следующих 3 недель.

Была доступна вакцина, содержащая рекомбинантный наружный поверхностный белок *B. burgdorferi* в качестве иммуногена, но в настоящее время она отсутствует.

2. *Borrelia recurrentis* и *Borrelia hermsii*

Заболевания

Borrelia recurrentis, *Borrelia hermsii* и несколько других боррелий вызывают рецидивирующую лихорадку. **Антигены** этих микроорганизмов **вариабельны**. При появлении антител к одному антигену могут развиваться рецидивы заболевания, связанные с другими антигенными вариантами возбудителя. Такие вспышки могут повторяться 3–10 раз.

B. recurrentis передается от человека к человеку посредством паразитирующих на **теле человека вшей**. Человек является единственным хозяином. *B. hermsii* и многие другие виды *Borrelia* передаются ему мягкими **клещами** (*Ornithodoros*).

Основным резервуаром служат грызуны и другие мелкие животные. Эти виды *Borrelia* проходят в организме клещей процесс трансовариального развития — феномен, который играет важную роль для поддержания существования микроорганизма в природе.

При укусах членистоногих в организм человека попадают спирохеты, которые затем размножаются во многих тканях, вызывая лихорадку, озноб, головную боль и полиорганную дисфункцию. Каждый приступ прекращается с ростом антител.

Диагноз обычно проводится на основании выявления крупных спирохет в окрашенном мазке из периферической крови. Их можно вырастить на специальных средах. Серологические тесты редко оказываются полезными. Тетрациклин эффективен на ранних стадиях заболевания и может предупредить развитие рецидива. Лучшее средство профилактики — ограничение контакта с членистоногими переносчиками.

Leptospira

Лептоспиры — туго скрученные, тонкие спирохеты, которые не окрашиваются красителями, но видны при микроскопии в темном поле. Они растут на питательных средах, содержащих плазму.

Leptospira interrogans вызывает лептоспироз. Она разделяется на две серогруппы, которые существуют у различных животных и в разных географических зонах. Каждая серогруппа подразделяется на серологические варианты на основании реакции агглютинации.

Лептоспиры инфицируют разных животных, включая **крыс** и других грызунов, домашний скот и домашних животных. В США наиболее важным резервуаром являются собаки. Животные выделяют лептоспиры с **мочой**, которая контаминирует воду и почву. Купание в контаминированной воде или употребление контаминированных пищевых продуктов или напитков может привести к инфицированию человека. Вспышки отмечаются среди участников триатлона и приключенческих туров, включающих плавание в контаминированной воде. Фактором высокого риска инфицирования являются некоторые профессии — шахтеры, фермеры и люди, которые работают с нечистотами. Передача от человека к человеку случается редко.

Инфицирование происходит после попадания бактерий в желудочно-кишечный тракт, через повреждения кожи или слизистых оболочек. Они циркулируют в кровотоке и размножаются в различных органах, вызывая лихорадку и дисфункцию печени (желтуха), почек (уремия), легких (кровотечения) и центральной нервной системы (асептический менингит). Обычно инфекция протекает в **две фазы:** с лихорадкой, ознобом, интенсивной головной болью и покраснением конъюнктив (конъюнктивит) на ранней стадии заболевания, с последующим периодом исчезновения этих симптомов в период ухода микроорганизмов из крови. Для второй, «иммунной», фазы, характерен асептический менингит и в тяжелых случаях поражение печени (желтуха) и почек. После инфицирования развивается иммунитет, специфический для серологического варианта.

Диагноз основывается на анамнезе с наличием вероятных контактов, характерных клинических признаках и значительном росте титра IgM. Иногда лептоспиры находят в посевах крови и мочи.

Основной препарат для лечения — пенициллин. Резистентности к антибиотикам нет. Первичная профилактика заключается в ограничении контактов с контаминированными средами. Доксициклин эффективен для профилактики заболевания у контактировавших с потенциально опасными средами.

Другие спирохеты

Анаэробные сапрофитные спирохеты присутствуют в нормальной флоре полости рта человека. Такие спирохеты принимают участие в смешанных анаэробных инфекциях, инфицировании при укусах человеком, трофических язв и т. п.

Spirillum minor вызывает один тип лихорадки крысиного укуса у человека. *Spirillum moniliformis*, грамотрицательная палочка, также вызывает лихорадку крысиного укуса. (см. гл. 27 для более подробной информации).

Обзор микроорганизмов

Краткий обзор микроорганизмов, описанных в этой главе, начинается на с. 931. Пожалуйста, обращайтесь к нему при быстром просмотре материала.

Практические вопросы:

USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Основы бактериологии», с. 1039) и Части XIII (с. 1141).

25

Хламидии

Хламидии — облигатные внутриклеточные бактерии, способные расти только внутри клеток. Они являются возбудителями типичных заболеваний, передаваемых половым путем (уретрит, цервицит) и других инфекций (пневмония, пситтакоз, трахома и венерический лимфогранулематоз).

Заболевания

Chlamydia trachomatis вызывает заболевания глаз (конъюнктивит, трахома), респираторной системы (пневмония) и половых путей (уретрит, венерический лимфогранулематоз). *C. trachomatis* — **наиболее типичная причина заболеваний, передаваемых половым путем** в США. Инфекция *C. trachomatis* также ассоциируется с синдромом Рейтера (аутоиммунное заболевание).

Chlamydia pneumoniae (ранее называлась TWAR) вызывает атипичную пневмонию. *C. psittaci* вызывает пситтакоз (табл. 25–1).

C. pneumoniae и *C. psittaci* имеют генетические отличия от *C. trachomatis*, в связи с чем они стали представителями нового рода *Chlamydofila*. Таксономически теперь они носят название *Chlamydofila pneumoniae* и *Chlamydofila psittaci*. Тем не менее в медицинской практике они все еще известны как *Chlamydia pneumoniae* и *Chlamydia psittaci* и именно эти названия будут использованы в этой книге.

Таблица 25–1. Хламидии, имеющие клиническое значение

Вид	Заболевание	Естественный хозяин	Тип передачи человеку	Количество иммунологических типов	Диагностика	Лечение
C. trachomatis	Уретрит, пневмония, конъюнктивит, венерическая лимфогранулема, трахома	Человек	Половой контакт, перинатальная передача	Более 15	Включения в эпителиальные клетки, наблюдаемые при окраске по Гимзе или иммунофлуоресценции; также клеточное культурирование	Доксициклин, эритромицин
C. pneumoniae	Атипичная пневмония	Человек	Воздушно-капельный путь	1	Серологические тесты	Доксициклин
C. psittaci	Пситтакоз (пневмония)	Птицы	Вдыхание частиц высохшего помета птиц	1	Серологические тесты (клеточное культурирование применяется редко)	Доксициклин

Характеристика

Хламидии — **облигатные внутриклеточные** бактерии. Они не способны к продукции энергии, достаточной для независимого роста и в связи с этим могут расти только внутри клетки хозяина. Хламидии имеют жесткую клеточную стенку, но у них отсутствует типичный слой пептидогликана. Их клеточные стенки похожи на клеточные стенки грамотрицательных бактерий, однако отсутствует слой муреина.

Цикл воспроизведения хламидий отличается от такового у всех других бактерий. Цикл начинается когда внеклеточное, метаболически инертное, «спороподобное» **элементарное тело** проникает в клетку и реорганизуется в большое, метаболически активное **сетчатое тело** (рис. 25–1). Последнее подвергается повторному бинарному делению с формированием дочерних элементарных тел, которые выделяются из клетки. Внутри клетки место репликации выглядит в виде включения, которое можно окрасить и разглядеть при помощи микроскопа (рис. 25–2). Выявление этих включений помогает идентифицировать микроорганизмы.

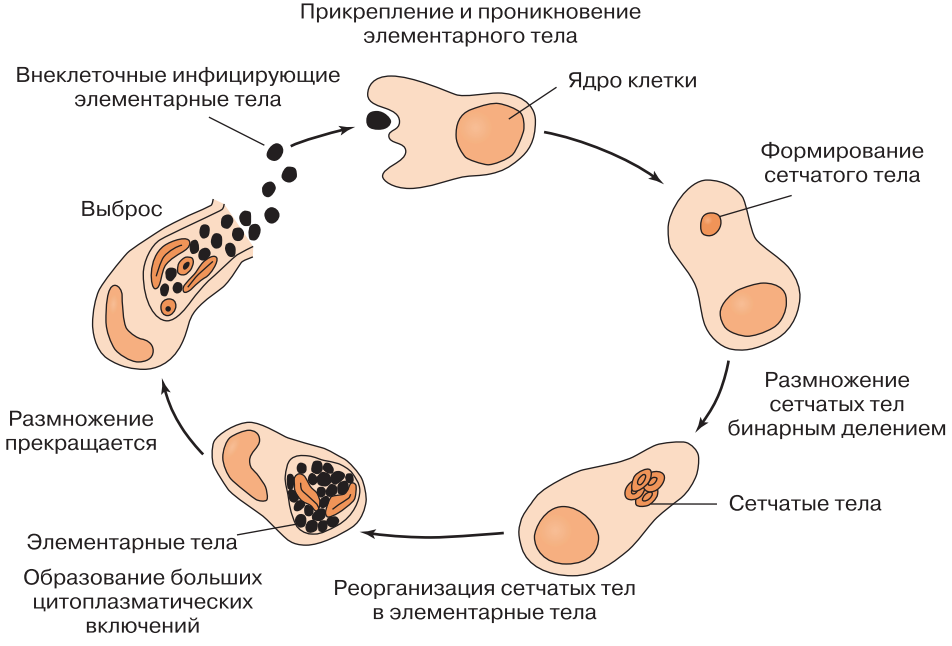


Рис. 25–1. Жизненный цикл *Chlamydia*. Внеклеточные инертные элементарные тела проникают в эпителиальные клетки и превращаются в сетчатые тела, которые размножаются бинарным делением. Дочерние сетчатые тела превращаются в элементарные тела и выходят из эпителиальных клеток. Цитоплазматические включения, характерные для хламидийной инфекции, состоят из множества дочерних сетчатых и элементарных тел. (С разрешения из: Ryan K *et al*. *Sherris Medical Microbiology*. 3rd ed. Впервые опубликовано Appleton & Lange. Copyright 1994 by McGraw-Hill.)



Рис. 25–2. Световая микроскопия клеточной культуры *Chlamydia trachomatis*. Длинная стрелка указывает на цитоплазматичсекие тела *C. trachomatis*; короткая стрелка указывает на ядро клетки. (С разрешения: E. Arum, N. Jacobs, Public Health Image Library, CDC.)

Все хламидии объединяет наличие специфического для всей группы липополисахаридного антигена, который можно выявить при помощи реакции связывания комплемента. Кроме того, они обладают специфическими для вида и иммунотипа антигенами (белками), которые можно выявить с помощью иммунофлуоресценции. *C. pneumoniae* и *C. psittaci* имеют по одному иммунотипу, тогда как *C. trachomatis* — не менее 15.

Способ передачи и эпидемиология

C. trachomatis инфицирует только человека и обычно передается при близком личном контакте, например **половом**, или при **прохождении через родовые пути**. Лица с **бессимптомным инфицированием половых путей** становятся важнейшим резервуаром инфекции. При трахоме *C. trachomatis* передается контактно с рук или попадании частиц, содержащих микроорганизм, на слизистую оболочку глаз. *C. pneumoniae* инфицирует только человека и передается от человека к человеку воздушно-капельным путем. *C. psittaci* инфицирует попугаев, голубей, домашнюю птицу и многих млекопитающих. Инфицирование людей происходит главным образом при вдыхании микроорганизма с частицами высохшего помета птиц.

Инфекции, вызываемые *C. trachomatis* и передаваемые половым путем, встречаются по всему миру, но трахома чаще всего обнаруживается в развивающихся странах в засушливых, жарких регионах, таких как Северная Африка. В этих странах трахома остается ведущей причиной слепоты.

Пациенты с инфекциями, передаваемыми половым путем, **одновременно инфицируются** *C. trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae* приблизительно в 10–30% случаев.

Патогенез и клиническая картина

Хламидии инфицируют в первую очередь эпителиальные клетки слизистых оболочек или легких. Инвазивную, диссеминированную инфекцию они вызывают редко. *C. psittaci* инфицирует в первую очередь легкие. Инфекция может протекать бессимптомно (и выявляется только по росту титра антител) или вызывать высокую лихорадку и пневмонию. Пситтакоз человека обычно не контагиозен. У молодых взрослых лиц *C. pneumoniae* является возбудителем инфекций верхних и нижних дыхательных путей, в частности бронхита и пневмонии.

Существует не менее 15 иммунотипов *C. trachomatis* (A—L). Типы A, B и C вызывают **трахому**, хронический конъюнктивит эндемичен для Африки и Азии. Трахома может рецидивировать в течение многих лет и приводить к слепоте, но системных заболеваний не вызывает. Типы D—K вызывают **инфекции половых путей**. У мужчин они обычно бывают причиной негонорейного уретрита (НГУ), для которого характерны выделения из уретры. Эта инфекция может осложняться эпидидимитом, простатитом или проктитом. У женщин развивается цервицит, который может осложняться сальпингитом и воспалительными заболеваниями малого таза, рецидивы которых могут быть причиной бесплодия или внематочной беременности.

У детей, рожденных инфицированными матерями, часто развивается слизисто-гнойный конъюнктивит (неонатальный конъюнктивит) через 7—12 дней после родов. Конъюнктивит, вызванный хламидиями, может возникать и у взрослых в результате переноса микроорганизмов с половых органов на глаза. У пациентов с инфекцией половых путей, вызванной *C. trachomatis*, высок риск развития **синдрома Рейтера**, для которого характерны уретрит, артрит и увеит. Синдром Рейтера — аутоиммунное заболевание, связанное с образованием антител к *C. trachomatis* и перекрестно-реагирующими с антигенами клеток уретры, суставов и увеального тракта (см. гл. 66).

Иммунотипы L1—L3 *C. trachomatis* являются возбудителями **венерического лимфогранулематоза**, заболевания передающегося половым путем с поражением половых органов и лимфатических узлов.

Инфицирование приводит к формированию антител и цитотокическими реакциями, что недостаточно для профилактики рецидивов или элиминации микроорганизм.

Лабораторная диагностика

Хламидии образуют **цитоплазматические включения**, которые можно наблюдать при специальном окрашивании (по Гимзе) или при помощи реакции иммунофлуоресценции. По Граму хламидии не окрашиваются. В экссудатах микроорганизм можно выявить внутри эпителиальных клеток с помощью реакции прямой флуоресценции или гибридизации ДНК. Антигены хламидии можно также выявить в экссудатах и моче при помощи иммуноферментного анализа (ELISA). Для диагностики хламидийных инфекций, передающихся половым путем, также можно использовать ПЦР с мочой пациента. В настоящее время серологическая диагностика и ПЦР применяются существенно чаще культивирования.

Хламидии можно культивировать на культурах клеток, обработанных циклогексимидом, который ингибирует синтез белков клетками хозяина, не подавляя при этом синтеза белка хламидиями, что усиливает их репликацию. В культуре *C. trachomatis* образует включения, содержащие гликоген, тогда как *C. psittaci* и *C. pneumoniae* образуют включения, не имеющие гликогена. Наполненные гликогеном включения визуализируются при окраске с йодом. Примерно в половине случаев посев экссудатов из глаз, дыхательных или половых путей дают положительный результат.

Серологические тесты часто применяются для диагностики инфекций, вызванных *C. psittaci* и *C. pneumoniae*, однако редко — для диагностики *C. trachomatis*, поскольку частота инфицирования так высока, что многие люди уже имеют специфические антитела.

Лечение

Все хламидии чувствительны к тетрациклинам, таким как доксициклин, и макролидам, таким как эритромицин и азитромицин. Препаратом выбора для борьбы с передающейся половым путем *C. trachomatis* считается азитромицин. Поскольку одновременное инфицирование *C. trachomatis* с гонококком встречается очень часто, любого пациента с диагнозом «гонорея» следует лечить и от *C. trachomatis* азитромицином. При конъюнктивите и пневмонии у новорожденных препарат выбора — эритромицин орально. Препарат выбора для инфекций, вызванных *C. psittaci* и *C. pneumoniae*, и лечения венерической лимфогранулемы — тетрациклин, такой как доксициклин.

Профилактика

Вакцины нет ни для одного из вызываемых хламидиями заболеваний. Распространение заболеваний *C. trachomatis*, передаваемых половым путем, можно ограничить быстрым лечением одновременно пациента и его полового партнера, включая лиц, не имеющих симптоматики. Необходимо отслеживать половые контакты и лечить всех, имевших контакт в течение ближайших 60 дней. Часто выявляется несколько заболеваний, передаваемых половым путем, одновременно. В связи с этим, выявив одно из таких заболеваний, необходимо обследовать пациента и на наличие остальных.

Эритромицин, назначенный орально новорожденному, рожденному инфицированной матерью, может предупредить конъюнктивит и пневмонию новорожденных, вызываемые *C. trachomatis*. Следует обратить внимание, что эритромициновая мазь, применяемая для предупреждения гонококкового конъюнктивита новорожденных, против хламидийного конъюнктивита значительно менее эффективна. Эритромицин следует применять орально.

Пситтакоз человека контролируется ограничением контакта с основными птицами-переносчиками уничтожением заболевших птиц и добавлением тетрациклина в птичий корм. Набивку предметов домашнего обихода, содержащую пух уток и индеек, следует проверять на наличие *C. psittaci*.

Обзор микроорганизмов

Краткий обзор микроорганизмов, описанных в этой главе, начинается на с. 934. Пожалуйста, обращайтесь к нему при быстром просмотре материала.

Практические вопросы:

USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Основы бактериологии», с. 1039) и Части XIII (с. 1141).

26

Риккетсии

Риккетсии относятся к облигатным внутриклеточным бактериям. Они являются возбудителями тифа, пятнистых лихорадок и Ку-лихорадки.

Заболевания

В США встречаются два важнейших риккетсиозных заболевания: пятнистая лихорадка Скалистых гор, вызываемая *Rickettsia ricketsii*, и Ку-лихорадка, вызываемая *Coexiella burnetti*. В развивающихся странах имеют значение эпидемический и эндемический тифы и японская речная лихорадка (лихорадка Цуцугамуши). Везикулезный риккетсиоз, вызываемый *Rickettsia acari*, — редкое заболевание, встречающееся в некоторых плотно населенных городах США. *Ehrlichia chaffeensis* и *Anaplasma equi* описаны в гл. 27.

Характеристика

Риккетсии представляют собой очень короткие палочки, которые визуализируются при световой микроскопии. Структурно их клеточная стенка устроена так же, как у грамотрицательных палочек, но по стандартной методике Грама они окрашиваются плохо.

Риккетсии относятся к **облигатным внутриклеточным паразитам**, поскольку не способны вырабатывать энергию в количестве, необходимом для репликации вне клетки. В связи с этим риккетсии приходится выращивать в клеточных культурах, эмбрионах куриных яиц или экспериментальных животных. Риккетсии размножаются бинарным делением внутри клетки хозяина, в противоположность хламидиям, которые, будучи так же облигатными внутриклеточными паразитами, размножаются по другому внутриклеточному циклу.

Несколько видов риккетсий, такие как *R. prowazekii*, *R. tsutsugamushi* и *R. ricketsii*, обладают антигенами, перекрестно реагирующими с антигенами *Proteus vulgaris*. Тест Вейля–Феликса, определяющий риккетсиозные антитела в плазме пациента по агглютинации микроорганизмов *Proteus*, основан на этой перекрестной реакции.

C. burnetii имеет спороподобную стадию, которая способствует передаче инфекции. Она обладает очень низкой ID_{50}, оцениваемой приблизительно как один микроорганизм. *C. burnetii* существует в двух фазах, различных по антигенности и вирулентности: в фазе I микроорганизм изолирован от пациента, вирулентен и синтезирует определенные поверхностные антигены, тогда как микроорганизмы фазы II, образовавшиеся в результате повторных пересевов, невирулентны, и теряют способность синтезировать определенные поверхностные антигены. Клиническое значение различия фаз в том, что пациент с хронической Ку-лихорадкой имеет значительно более высокий титр антител к антигенам фазы I, чем при острой Ку-лихорадке.

Способ передачи

Особенность жизненного цикла риккетсий заключается в том, что в природе они персистируют на определенных членистоногих, таких как клещи, вши и блохи, и передаются человеку при **укусе членистоногих**. Риккетсии распространяются через кровь (бактериемия) и преимущественно поражают эндотелий сосудистой стенки.

Исключение составляет *C. burnetii*, вызывающая Ку-лихорадку, которая передается не членистоногими, а воздушно-капельным путем, попадая в легкие при вдыхании. Практически все риккетсиозы относятся к зоонозам (т. е. имеются резервуары у животных), лишь **эпидемический тиф является антропонозом**. Он встречается только у людей потому, что его возбудителя, *R. prowazekii*, переносят вши на теле человека. Переносчики и резервуары некоторых риккетсиозных заболеваний приведены в табл. 26–1.

Заболеваемость зависит от географического распространения членистоногих переносчиков и факторов риска, таких как плохие гигиенические условиях или временное проживание (палаточный лагерь, кемпинг) в лесистой местности. Эти факторы представлены ниже, вместе с конкретными заболеваниями.

Патогенез

Типичное поражение, вызываемое риккетсиями — **васкулит**, возникает в эндотелиальном слое сосудистой стенки, где микроорганизм находят чаще всего. Повреждение сосудов кожи приводит к появлению характерной сыпи, отеку и кровоизлияниями, связанными с повышением капиллярной проницаемости. Патогенез этих инфекций остается неясным. Имеются данные по участию в этом процессе эндотоксина, что согласуется с природой некоторых проявлений, таких как лихорадка и петехиальные кровоизлияния. Экзотоксинов или цитолитических ферментов найдено не было.

Таблица 26–1. Основные риккетсиозные заболевания

Заболевание	Микроорганизм	Членистоногое (переносчик)	Млекопитающее (резервуар)	Значимость (в США)
Пятнистые лихорадки				
Пятнистая лихорадка Скалистых гор	*R. ricketsii*	Клещи	Собаки, грызуны	Да (особенно в юго-восточных штатах)
Везикулярный риккетсиоз	*R. akari*	Мелкие клещи	Мыши	Нет
Тифозная группа				
Эпидемический	*R. prowazekii*	Вши	Человек	Нет
	R. typhi	Блохи	Грызуны	Нет
Эндемический	*R. tsutsugamushi*	Мелкие клещи	Грызуны	Нет
Другие				
Ку-лихорадка	*C. burnetii*	Нет	Крупный рогатый скот, овцы, козы	Да

Клиническая картина и эпидемиология

Этот раздел ограничен рассмотрением двух риккетсиозных заболеваний, наиболее типичных для США: пятнистой лихорадки Скалистых гор и Ку-лихорадки, и еще одного тяжелого риккетсиозного заболевания — тифа.

Пятнистая лихорадка Скалистых гор

Для этого заболевания характерна неспецифическая симптоматика, т. е. лихорадка, тяжелая головная боль, миалгия и заторможенность. Типичная сыпь появляется спустя 2–6 суток, первоначально — в виде мелких пятен, которые могут сливаться в петехии. Сыпь обычно появляется на кистях и стопах и затем распространяется на туловище. В дополнение к головной боли могут появиться другие признаки нарушения функции центральной нервной системы, такие как делирий и кома. В тяжелых случаях развиваются диссеминированное внутрисосудистое свертывание, отек мозга и недостаточность кровообращения. Клинические данные являются показанием для неотложного начала лечения, поскольку лабораторная диагностика основана на возрастании титра специфических антител в парных сыворотках (ретроспективно, более важно для эпидемиологической оценки).

Название этого заболевания может вводить в заблуждение, поскольку оно встречается в основном на **Восточном побережье** США, где обитает собачий клещ *Dermacentor variabilis*. Название «пятнистая лихорадка Скалистых гор» произошло от местности, где она впервые была выявлена[1].

Клещ — важный источник, а равно и переносчик *R. rickettsii*; микроорганизм переходит трансовариальным путем от клеща к клещу, что приводит к пожизненному их инфицированию. Некоторые млекопитающие, такие как собаки и грызуны, также служат резервуаром инфекции. Люди становятся хозяевами случайно и не служат источником этого микроорганизма в природе; передача инфекции от человека к человеку не происходит. Большинство случаев отмечается у детей, весной и в начале лета, когда клещи особенно активны. На пятнистую лихорадку Скалистых гор приходится 95% риккетсиозов в США; регистрируется около 1000 случаев в год. Без лечения заболевание может быть фатальным, но при своевременной диагностике лечение эффективно.

Ку-лихорадка[2]

В отличие от других риккетсиозных заболеваний, при Ку-лихорадке наиболее часто происходит поражение легких. Заболевание начинается с лихорадки, тяжелой головной боли, кашля и других гриппоподобных симптомов. Такая симптоматика отмечается у большинства пациентов, но пневмония развивается только у половины из них. С пневмонией гепатит часто сочетается, и наличие гепатита становится поводом подумать о Ку-лихорадке. Сыпь, в отличие от других риккетсиозных заболеваний, встречается редко. В целом Ку-лихорадка но-

[1] На западе США его переносит древесный клещ *Dermacentor andersoni*.

[2] *Q-fefer* (англ. *quer* — вопрос). Причина заболевания вызвала вопрос. Впервые оно описано в Австралии в 1937 г.

сит острый характер и выздоровление может происходить спонтанно, без применения антибиотиков. Изредка диагностируется хроническая Ку-лихорадка, для которой характерно возникновение тяжелого миокардита.

Ку-лихорадка — единственное риккетсиозное заболевание, которое *не* передается человеку с укусами членистоногих. Основными резервуарами инфекции для человека являются крупный рогатый скот, овцы и козы. Выживание *C. burnetii* связано с их способностью быть причиной бессимптомной инфекции у животных, они выделяются в высокой концентрации с мочой, калом, плацентой и амниотической жидкостью. Возбудители попадают в организм человека при **вдыхании аэрозолей** этих биоматериалов. Заболевание распространено по всему миру, главным образом среди лиц, работа которых связана с животноводством: пастухов, рабочих скотобоен и фермеров. Коровье молоко может становиться причиной инфицирования и субклинического течения инфекции, но не генерализованной инфекции у человека. Пастеризация молока убивает эти микроорганизмы.

Тиф

Существует несколько форм тифа, а именно переносимый вшами эпидемический тиф, вызываемый *R. prowazekii*, переносимый блохами эндемический тиф, вызываемый *Rickettsia typhi*, переносимый тропическими клещами кустарниковый тиф, вызываемый *R. tsutsugamushi*, и несколько других, очень редких форм. Случаи переносимого блохами эндемического тифа, называемого также мышиным, отмечаются в небольшом числе на юге США. Последующее описание ограничено эпидемическим тифом, наиболее важным из группы тифозных заболеваний.

Тиф начинается с внезапно возникающего озноба, лихорадки, головной боли и других гриппоподобных симптомов через 1–3 недели после укуса вши. На 15–19 сутки после появления симптоматики на туловище появляется макулопапулярная сыпь, расходится в дистальном направлении. Сыпь становится петехиальной и распространяется по всему телу, но не поражает лицо, ладони и подошвенную поверхность стоп. Признаки тяжелого менингоэнцефалита с развитием делирия и комы проявляются одновременно с сыпью и продолжаются на 2-й и 3-й неделе. В отсутствие лечения смерть наступает от периферического сосудистого коллапса или бактериальной пневмонии.

Эпидемический тиф передают от человека к человеку **человеческие вши**, *Pediculus*. При укусе пациента с бактериемией вошь проглатывает микроорганизмы, которые размножаются в эпителии кишечника. Затем они выделяются с экскрементами вши во время укуса другого человека и проникают в его организм при расчесывании места укуса. Инфицированная вошь погибает через несколько недель, передачи от одной вши к другой не происходит; таким образом, инфицирование человека является обязательной стадией цикла. Эпидемический тиф спутник войн и нищеты; в настоящее время он встречается в развивающихся странах Африки и Южной Америки.

Возвратная форма эпидемического тифа — болезнь Брилла–Цинссера. Признаки и симптомы сходны с симптомами эпидемического тифа, но менее тя-

желы, короче по длительности и редко бывают фатальными. Рецидивы могут возникнуть даже через 50 лет, их провоцируют другие заболевания. В США заболевание наблюдалось у пожилых людей, переболевших эпидемическим тифом во время Второй мировой войны в Европе. Болезнь Брилла–Цинссера имеет эпидемиологическое значение, так как постоянно инфицированные лица могут быть резервуаром инфекции. Заболевание переносится при укусах вшей.

Лабораторная диагностика

Лабораторная диагностика риккетсиозных заболеваний в большей степени основана на серологических исследованиях, чем на культивировании микробов. Хотя риккетсии можно выращивать на клеточных культурах или куриных эмбрионах, эта процедура представляет собой биологическую опасность и не доступна в стандартной клинической лаборатории.

Среди серологических тестов чаще других применяются тесты непрямой иммунофлуоресцентный и иммуноферментный анализ. Тест Вейля–Феликса представляет исторический интерес и не применяется из-за слишком низкой специфичности и чувствительности. Суть теста Вейля–Феликса описана ниже.

Четырехкратное и более нарастание титра антител в парных сыворотках (острой фазе и фазе реконвалесценции) — наиболее типичный способ лабораторной диагностики. Диагностика несет ретроспективный характер, поскольку фаза реконвалесценции наступает через 2 недели после острой. Если клиническая картина типична, титр однократной пробы в острой фазе 1:128 или выше считается клинически значимым. Диагноз можно поставить в острой фазе заболевания с помощью иммунофлуоресцентного исследования тканей, взятых из зоны петехиальной сыпи.

Тест Вейля–Феликса основан на перекрестной реакции антигена, имеющегося у многих риккетсий с О-полисахаридным антигеном, обнаруживаемым у *P. vulgaris* OX-2, OX-19 и OX-K. Тест определяет присутствие антител против риккетсий в плазме пациента по их способности агглютинировать бактерии *Proteus*. Определенные риккетсии можно идентифицировать с помощью агглютинации последовательно с тремя различными штаммами *P. vulgaris*. Однако, как уже упоминалось выше, этот тест обычно не применяется.

Лечение

Препаратом выбора является тетрациклин, альтернативный препарат для лечения — хлорамфеникол.

Профилактика

Профилактика многих из этих заболеваний заключается в ограничении контактов с членистоногими переносчиками при помощи защитной одежды и применении репеллентов. Частые осмотры кожи на наличие клещей важны для предупреждения пятнистой лихорадки Скалистых гор: для передачи заболевания клещ должен оставаться прикрепленным к коже в течение нескольких часов. Вакцины против пятнистой лихорадки Скалистых гор нет.

Профилактика тифа основана на личной гигиене и дезинсекции при помощи ДДТ. Тифозная вакцина, содержащая убитые формалином микроорганизмы *R. prowazekii*, эффективна и полезна в военное время в войсках, но для гражданского населения недоступна. Лица с высоким риском заражения Ку-лихорадкой: ветеринары, работники скотобоен и персонал лабораторий, где есть вероятность контакта с *C. burnetii*, должны быть иммунизированы вакциной из убитых микробов.

Обзор микроорганизмов

Краткий обзор микроорганизмов, описанных в этой главе, начинается на с. 936. Пожалуйста, обращайтесь к нему при быстром просмотре материала.

Практические вопросы:

USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Основы бактериологии», с. 1039) и Части XIII (с. 1141).

27

Менее клинически значимые патогенные бактерии

В этой главе кратко описаны патогенные бактерии, имеющие меньшее клиническое значение. Эксперты могут иметь различное мнение по поводу микроорганизмов, подпадающих под эту категорию. Тем не менее разделение на бактерии с меньшим или большим клиническим значением позволит читателю сосредоточиться на более важных патогенах, при этом иметь краткую информацию о менее важных.

Микроорганизмы представлены в алфавитном порядке в табл. 27–1 в соответствии с их способностью окрашиваться по Граму.

Abiotrophia

Виды *Abiotrophia* в прошлом были известны как стрептококки с низкими пищевыми потребностями. Они входят в состав нормальной микрофлоры полости рта и могут вызывать подострый бактериальный эндокардит.

Achromobacter

Виды *Achromobacter* — грамотрицательные коккобациллярные бактерии, обнаруживаемые главным образом в системе водоснабжения. Это оппортунистические патогены, которые могут быть причиной сепсиса, пневмонии и инфекций мочевыводящих путей.

Таблица 27–1. Патогенные бактерии второстепенного значения

Тип бактерии	Род или виды
Грамположительные кокки	*Abiotrophia*, *Micrococcus*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Sarcina*
Грамположительные палочки	*Arachnia*, *Arcanobacterium*, *Bifidobacterium*, *Erysipelothrix*, *Eubacterium*, *Gardnerella*, *Lactobacillus*, *Mobiluncus*, *Propionibacterium*, *Rhodococcus*
Грамотрицательные кокки	*Veillonella*
Грамотрицательные палочки	*Achromobacter*, *Acinetobacter*, *Actinobacillus*, *Aeromonas*, *Alcaligenes*, *Arizona*, *Bartonella*, *Calymmato-bacterium*, *Capnocytophaga*, *Cardiobacterium*, *Chromobacterium*, *Chryseobacterium*, *Citrobacter*, *Corynebacterium jeikeium*, *Corynebacterium minutissimum*, *Edwardsiella*, *Eikenella*, *Erwinia*, *Fusobacterium*, *группа HACEK*, *Haemophilus ducreyi*, *Hafnia*, *Kingella*, *Moraxella*, *Pleisomonas*, *Porphyromonas*, *Pseudomonas pseudomallei* (*также известная как Burkholderia pseudomallei*), *Spirillum*, *Streptobacillus*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*
Риккетсии	*Anaplasma*, *Ehrlichia*
Неклассифицированные	*Tropheryma*

Acinetobacter

Виды *Acinetobacter* — грамотрицательные коккобациллярные палочки, обычно живущие в почве и воде, но способные входить и в состав нормальной микрофлоры человека. Это оппортунистические патогены, легко колонизирующие пациентов с нарушенной иммунной защитой. *Acinetobacter baumannii*, вид который наиболее часто является возбудителем инфекций у человека, является возбудителем госпитальных (нозокомиальных) инфекций, связанных с оборудованием для респираторной терапии и длительно стоящими катетерами. Наиболее часто проявляется в виде сепсиса, пневмонии или инфекции мочевыводящих путей. *A. baumannii* обладает выраженной существенной природной резистентностью к антибиотикам, некоторые штаммы резистентны ко всем известным антибиотикам. В прошлом названия родов этого микроорганизма включали *Herella* и *Mima*.

Actinobacillus

Виды *Actinobacillus* — грамотрицательные коккобациллярные палочки. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* может входить в состав нормальной микрофлоры верхних дыхательных путей. Изредка она становится оппортунистическим патогеном, вызывающим эндокардит на поврежденных клапанах сердца и сепсис.

Aeromonas

Виды *Aeromonas* — грамотрицательные палочки, обнаруживаемые в воде, почве и экскрементах человека и животных. *Aeromonas hydraphila* вызывает раневую инфекцию, диарею и сепсис, особенно у иммунокомпрометированных пациентов.

Alcaligenes

Виды *Alcaligenes* — грамотрицательные коккобациллярные палочки, обычно живущие в почве и воде, ассоциируются с лечебными устройствами, в которых применяется вода, например, аппаратами искусственной вентиляции легких. *Alcaligenes faecalis* — оппортунистический патоген, вызывающий сепсис и пневмонию.

Anaplasma

Anaplasma phagocytophilum относится к семейству Rickettsia, вызывает анаплазмоз человека. Это облигатный внутриклеточный микроорганизм, в прошлом известный как *Ehrlichia equi*, возбудитель гранулоцитарного эрлихиоза человека (ГЭЧ). Переносчиками являются клещи *Dermacentor* или *Ixodes*. При ГЭЧ инфицируются в большей степени гранулоциты, чем мононуклеарные клетки, но клинически это заболевание неотличимо от вызываемого *Ehrlichia chaffensis*. Диагностика и лечение обеих форм эрлихиоза одинаковы.

Arachnia

Виды *Arachnia* — анаэробные грамположительные палочки, образующие длинные ветвящиеся жгутики, похожие на таковые у *Actinomyces*. Они обнаруживаются в первую очередь во рту (связаны с зубным налетом) и в тонзиллярных криптах. *Arachnia propionica*, основной вид, вызывает абсцессы похожие на таковые у *Actinomyces israelii*, включая «серные гранулы» в зоне поражения.

Arcanobacterium

Arcanobacterium haemolyticum — булавовидная грамположительная палочка, очень похожая на коринебактерию. В редких случаях она вызывает фарингит и хронические кожные язвы. Фарингит может сопровождать сыпь, похожая на сыпь при скарлатине.

Arizona

Виды *Arizona* — грамотрицательные палочки семейства энтеробактерий; они медленно сбраживают лактозу. *Arizona hinshawii* обнаруживается в экскрементах цыплят и других домашних животных и вызывает заболевания, похожие на те, что вызывает *Salmonella*: энтероколит и кишечные лихорадки. Микроорганизм обычно передается с контаминированными пищевыми продуктами, например яичным порошком.

Bartonella

Виды *Bartonella* относятся к плеоморфным грамотрицательным палочкам. *Bartonella hensellae* (в прошлом известная как *Rochalimaea henselae*) вызывает **бациллярный ангиоматоз** и **болезнь кошачьих царапин**. Микроорганизм входит в состав полости рта многих кошек. Передается от одной кошки к другой при укусах блох, но считается, что блохи не осуществляют передачу возбудителей от кошек человеку. Укусы и царапины кошек, особенно котят, — основной механизм передачи инфекции людям. Кошачья моча или кал не представляют опасности в качестве источника инфицирования. Передача от человека к человеку *B. henselae* не имеет клинического значения.

Бациллярный ангиоматоз встречается у иммунокомпрометированных пациентов, особенно со СПИДом. Для него характерно пролиферативное поражение сосудов, напоминающее саркому Капоши на коже и внутренних органах. Гистологическое исследование тканей из зоны поражения поможет отличить бациллярный ангиоматоз от саркомы Капоши. Микроорганизм можно визуализировать при помощи биоптата тканей, окрашенного серебром по Вартину–Старри. Другим методом диагностики является реакция прямой иммунофлуоресценции. Микроорганизм можно вырастить на искусственных средах, но на это требуется 5 и более дней. Обычно этот способ не используют. Эффективно лечение доксициклином или эритромицином. (Бациллярный пелиоз похож на бациллярный ангиоматоз, за исключением того, что при пелиозе преимущественно поражаются печень и селезенка.)

У иммунокомпрометированных пациентов *B. henselae* является возбудителем **болезни кошачьих царапин**. Для этого заболевания характерна локальная лимфаденопатия у лиц, контактирующих с кошками. Диагноз подтверждается характерными гистопатологическими изменениями при биопсии лимфатического узла и повышением титра антител не менее 1/64 в реакции непрямой иммунофлуоресценции против *Bartonella*. Окраска серебром по Вартину–Старри имеет очень низкую чувствительность. Посевы обычно не делают. Заболевание протекает не тяжело и проходит спонтанно, антибиотикотерапия не рекомендуется.

Bartonella quintana (в прошлом известная как *Rochalimaea quintana*) является возбудителем окопной лихорадки, а в некоторых случаях — бациллярного ангиоматоза. Передача инфекции осуществляется вшами, человек служит резервуаром микроорганизма. *Bartonella bacilliformis* вызывает два редких заболевания: лихорадку Оройя и перуанский папилломатоз. Оба являются стадиями болезни Карриона. Заболевание встречается только в Андах, резервуаром предположительно считаются животные.

Bifidobacterium

Bifidobacterium eriksonii — грамположительная, имеющая жгутики, анаэробная палочка, обнаруживаемая в составе нормальной микрофлоры полости рта и желудочно-кишечного тракта. Участвует в смешанных анаэробных инфекциях.

Branhamella

Branhamella catarrhalis была переименована в *Moraxella catarrhalis* (см. *Moraxella* ниже).

Calymmatobacterium

Calymmatobacterium granulomatis — грамотрицательная палочка, вызывающая паховую гранулему. Это передаваемое половым путем заболевание, для которого характерны изъязвления гениталий и мягких тканей, а также деструкция костей. Диагноз основывается на визуализации окрашенных микроорганизмов (тельца Донована) внутри больших макрофагов из зоны поражения. Эндемично для многих развивающихся стран. Для этого заболевания препаратом выбора является тетрациклин.

Capnocytophaga

Capnocytophaga gingvinalis — грамотрицательная веретенообразная палочка, ассоциирующаяся с заболеваниями пародонта, может быть оппортунистическим патогеном и вызывать сепсис и воспаления слизистых у иммунокомпрометированных пациентов. *Capnocytophaga canimorsus* входит в состав микрофлоры полости рта собак и вызывает инфекции после их укусов. Иногда вызывает сепсис у иммунокомпрометированных пациентов, особенно перенесших спленэктомию.

Cardobacterium

Cardobacterium hominis — грамотрицательная плеоморфная палочка. Она входит в состав нормальной микрофлоры ободочной кишки, но может быть оппортунистическим патогеном, возбудителем эндокардита.

Chromobacterium

Chromobacterium violaceum — грамотрицательная палочка, продуцирующая фиолетовый пигмент. Ее обнаруживают в почве и воде, она может вызывать раневую инфекцию, особенно в субтропических регионах.

Chryseobacterium

Виды *Chryseobacterium* — грамотрицательные палочки, живущие в почве и воде. *Chryseobacterium meningosepticum*, основной патоген этого рода, оппортунистический возбудитель менингита и сепсиса у недоношенных новорожденных. У взрослых является возбудителем нозокомиальной пневмонии, особенно у пациентов с интубацией трахеи и искусственной вентиляцией легких. Отмечается устойчивость к большинству антибиотиков, но является единственной грамотрицательной бактерией, чувствительной к ванкомицину. Род *Chryseobacterium* ранее назывался *Flavobacterium*.

Citrobacter

Виды *Citrobacter* — грамотрицательные палочки (семейство энтеробактерий), родственные *Salmonella* и *Arizona*. Обитают в окружающей среде и в ободочной кишке человека, могут быть возбудителем сепсиса у пациентов с иммунными нарушениями.

Corynebacterium jeikeium

Corynebacterium jeikeium — небольшая грамположительная палочка, обнаруживается в основном на коже госпитализированных пациентов. Может быть возбудителем сепсиса у пациентов с иммунными нарушениями, сопровождающимися нейтропенией. Инфекции часто ассоциируются с длительной катетеризацией магистральных вен и искусственными клапанами сердца. Препарат выбора — ванкомицин. Госпитальные штаммы резистентны ко многим другим антибиотикам.

Corynebacterium minutissimum

Corynebacterium minutissimum — небольшая грамположительная палочка, возбудитель эритразмы. Для инфекции характерны зудящие, шелушащиеся, коричневатые пятна на коже в области гениталий. Диагноз обычно подтверждается при наличии кораллово-красной флуоресценции в лучах лампы Вуда, и значительно реже при культивировании. Препарат выбора — эритромицин перорально.

Edwardsiella

Edwardsiella — грамотрицательные палочки (семейство энтеробактерий), сходные с *Salmonella*. Могут быть причиной энтероколита, сепсиса и раневой инфекции.

Ehrlichia

Ehrlichia chaffeensis относится к семейству риккетсий и является возбудителем моноцитарного эрлихиоза человека. Это заболевание похоже на пятнистую лихорадку Скалистых гор, за исключением отсутствия характерной для этой лихорадки сыпи. Наиболее важные симптомы — высокая лихорадка, тяжелая головная боль и миальгия. Микроорганизм эндемичен для собак и передается людям клещами, особенно собачьим клещом, *Dermacentor* и клещом «одинокая звезда», *Amblyomma americanum*. *Ehr. chaffeensis* в первую очередь инфицирует мононуклеарные лейкоциты и образует в цитоплазме характерные **морулы** (морулы — тельца включения, похожие на тутовую ягоду и состоящие из множества клеток *chaffeensis*). Наблюдаются лимфопения, тромбоцитопения и повышение значений печеночных ферментов. Диагноз обычно подтверждается результатами серологического исследования. Препаратом выбора является доксициклин.

Eikenella

Eikenella corrodens — грамотрицательная палочка, входит в состав нормальной флоры полости рта человека, вызывает инфекции кожи и костей, связанные с **укусом человеком** или повреждениями при ударах кулаком по зубам. Она также вызывает сепсис и инфекции мягких тканей головы и шеи, особенно у пациентов с иммунологическими нарушениями и наркоманов, облизывающих иглы перед инъекциями. *Eik. corrodens* также называют *Bacteroides ureolyticus*.

Erwinia

Виды *Erwinia* — грамотрицательные палочки (семейство энтеробактерий), обитают в почве и воде и редко вызывают болезни человека.

Erysipelothrix

Erysipelothrix rhusiopathiae — грамположительная палочка, вызывающая эризипелоид, инфекцию кожи, похожую на рожистое воспаление (которое вызывает стрептококк). Эризипелоид обычно локализуется на кистях у лиц, работающих с мясом и рыбой.

Eubacterium

Виды *Eubacterium* — грамотрицательные, анаэробные, не образующие спор палочки, в большом количестве присутствующие в составе нормальной микрофлоры ободочной кишки человека. Заболевания у человека вызывают редко.

Fusobacterium

Виды *Fusobacterium* — грамотрицательные анаэробные палочки с заостренным концом. Они входят в состав нормальной микрофлоры полости рта, ободочной кишки и женских половых путей и высеваются из абсцессов мозга, легких, брюшной полости и таза. Их часто находят при смешанных инфекциях с другими анаэробами и факультативными анаэробами. *Fusobacterium nucleatum* встречается наряду с различными спирохетами в случаях ангины Винсента (окопный рот), для которой характерен некротизирующий язвенный гингивит. Этот микроорганизм также является наиболее типичной причиной болезни Люмьера, анаэробной инфекции заднего глоточного пространства в сочетании с тромбофлебитом внутренней яремной вены и метастатическими инфекционными эмболами в легкие.

Gardnerella

Gardnerella vaginalis — факультативная грамвариабельная палочка, ассоциируется с **бактериальным вагинозом**, для которого характерно зловонное отделяемое из влагалища и **скопления клеток**, представляющих собой клетки влагалищного эпителия, покрытые бактериями. При обработке отделяемого из влагалища раствором KOH можно определить характерный едкий «рыбный» запах. При проведении дифференциальной диагностики следует исключить трихомониаз, при котором также характерно появление подобного запаха. Препарат выбора — метронидазол.

При этой инфекции в качестве конкурентной флоры часто выделяют анаэроба *Mobiluncus* (см. ниже). Проблема бактериального вагиноза связана с высокой частотой преждевременных родов, возникновением осложнений и более высокой летальности новорожденных.

Группа HACEK

Это группа небольших грамотрицательных палочек, для которых типично следующее: медленный рост на культуральных средах, потребность в культивировании при повышенной концентрации CO_2, высокой вероятности поражения клапанов сердца. Они входят в состав орофарингеальной флоры человека и способны проникать в кровоток. Название HACEK происходит из первых латинских букв родов следующих бактерий: *Haemophilus aphrophilus* и *Haemophilus paraphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* и *Kinella kingae*.

Haemophilus aegyptius

Haemophilus aegyptius (бацилла Коха–Уикса) — небольшая грамотрицательная палочка, важный возбудитель конъюнктивита у детей. Определенные штаммы *H. aegyptius* вызывают бразильскую пурпурную лихорадку, жизнеугрожающую инфекцию детского возраста, для которой характерны пурпура и шок. Этот микроорганизм также известен как *Haemophilus influenzae* биогруппа *aegyptius*.

Haemophilus ducreyi

Эта небольшая грамотрицательная палочка вызывает передаваемое половым путем заболевание **шанкроид** (мягкий шанкр), типичное для тропических стран. Заболевание начинается с болезненного поражения на половом члене, неплотных (мягких) язв и локального лимфаденита. Диагноз подтверждается высевом *H. ducreyi* из язв или гноя, аспирированного из лимфатических узлов. Микроб растет на шоколадном кровяной агаре с добавлением X-фактора (гем), но в отличие от *H. influenzae* не требует V-фактора (НАД). Для лечения шанкроида применяются эритромицин, азитромицин или цефтриаксон. Резистентность *H. ducreyi* к пенициллину определяется наличием у многих штаммов пенициллиназы, локализованной в плазмиде.

Hafnia

Виды *Hafnia* относятся к грамотрицательным палочкам (семейство энтеробактерий), обитают в почве и воде и изредка выступают в качестве оппортунистических патогенов.

Kingella

K. kingae — грамотрицательная палочка нормальной орофарингеальной микрофлоры человека. Редко вызывает оппортунистические инфекции и эндокардит.

Lactobacillus

Лактобактерии — грамотрицательные, не образующие спор палочки, входящие в состав нормальной флоры рта, ободочной кишки и женских половых путей. Во рту могут учавствовать в продукции зубного налета. Во влагалище они являются основным источником молочной кислоты, которая поддерживает pH на низком уровне. Лактобактерии изредка вызывают оппортунистические инфекции.

Micrococcus

Микрококки — грамположительные кокки, входящие в состав нормальной флоры кожи. Патогенными для человека бывают редко.

Mobiluncus

Виды *Mobiluncus* — анаэробные грамположительные изогнутые палочки, окрашивание которых по Граму часто вариабельно. Ассоциируются с **бактериальным вагинозом** у женщин. Кроме них при этом заболевании часто обнаруживают факультативную палочку *Gardnerella* (см. выше).

Moraxella

Moraxella — грамотрицательные коккобациллярные палочки, напоминающие нейссерии. Основной патоген этого рода — *M. catarrhalis*. Она вызывает сред-

ний отит и синусит, главным образом у детей, а также пневмонию и бронхит у пожилых людей с хронической обструктивной болезнью легких. Обнаруживается лишь у человека и передается только воздушно-капельным путем. Для лечения этой инфекции обычно применяют триметоприм-сульфаметоксазол или амоксициллин-клавулонат. Большинство клинически значимых штаммов продуцируют β-лактамазу. *Moraxella noliquefaciens* одна из двух наиболее типичных причин блефарита (инфекция век); вторым актуальным возбудителем является *Staphylococcus aureus*. Обычно лечение состоит из локального применения мази с антибиотиком (эритромицином).

Peptococcus

Пептококки — анаэробные грамположительные кокки, похожие на стафилококки, присутствующие в составе нормальной флоры рта и ободочной кишки. Они так же высеваются из абсцессов различных органов, обычно при смешанных анаэробных инфекциях.

Peptostreptococcus

Пептострептококки — анаэробные грамположительные кокки, присутствующие в составе нормальной флоры рта и ободочной кишки. Кроме того, они высеваются из абсцессов различных органов, обычно при смешанных анаэробных инфекциях.

Pleisomonas

Pleisomonas shigelloides — грамотрицательная палочка, связанная с водными источниками. Она является возбудителем гастроэнтерита, главным образом в тропических странах, и у иммунокомпрометированных пациентов может вызвать инвазивное заболевание.

Porphyromonas

Porphyromonas gingivalis и *Porphyromonas endodontalis* — анаэробные грамотрицательные палочки, обитающие во рту. Они вызывают инфекции пародонта, такие как гингивит и абсцессы зубов.

Propionibacterium

Пропиновокислые бактерии — плеоморфные анаэробные грамотрицательные палочки, обитающие на коже и в желудочно-кишечном тракте. *Propionibacterium acnes* входит в состав нормальной флоры кожи и может вызывать инфекции катетеров и шунтов. Участвует в смешанных инфекциях, связанных с укусами собак или кошек, а также абсцессов головы и шеи.

P. acnes участвует в патогенезе угрей (проблема более 85% подростков). Патогенез угрей включает повреждение сальных желез с последующим воспалением, вызванным присутствием *P. acnes*. Пустулы угрей состоят из кожного сала, кле-

ток воспаления (нейтрофилов и лимфоцитов) и микроорганизмов. Для лечения назначают антибиотики (эритромицин) местно или внутрь, обычно в сочетании с другими препаратами, такими как перекись бензоила или ретиноиды.

Pseudomonas pseudomallei

Pseudomonas pseudomallei (также известная как *Burkholderia pseudomallei*) — грамотрицательная палочка, вызывающая мелиоидоз, редкое заболевание, встречающееся главным образом в Юго-Восточной Азии. Микроорганизм находят в почве и чаще всего он передается при контаминации микротравм кожи почвой. Это заболевание встречалось в США, в связи с тем, что инфекция, приобретенная военнослужащими во время Вьетнамской войны, реактивировалась много лет спустя. Для острого заболевания характерны высокая лихорадка и кровавая гнойная мокрота. Без лечения заболевание может осложниться сепсисом и закончиться фатально. Хроническая форма заболевания может проявляться пневмонией или абсцессами легких или напоминать туберкулез. Диагноз выставляется на основании посевов крови и мокроты. Лечение выбора — цефтазидим, который назначают на несколько недель.

Rhodococcus

Rhodococcus equi грамположительная бактерия, форма которой варьирует от кокка до булавовидной палочки. В редких случаях они становятся возбудителями пневмонии и кавернозного поражения легких у пациентов с нарушенным клеточным иммунитетом. Диагноз подтверждается выделением микробов на плотной питательной среде в виде лососево-розовых колоний, которые ферментируют большинство углеводородов. Обычно для лечения применяется комбинация рифампина и эритромицина (номенклатурное название *R. equi* предполагается заменить на *Corynebacterium equi*).

Sarcina

Виды *Sarcina* — анаэробные грамположительные кокки, сгруппированные в кластеры по четыре или восемь клеток. Это представители нормальной флоры ободочной кишки и редко бывают патогенами.

Spirillum

Spirillum minor — грамотрицательная спиралевидная палочка, вызывающая лихорадку после укуса крыс («судоку»). Для этой инфекции характерна красно-коричневая сыпь, распространяющаяся от места укуса, лихорадка и локальная лимфаденопатия. Диагноз подтверждается данными микроскопии и наличием укуса в анамнезе.

Streptobacillus

Streptobacillus moniliforms — грамотрицательная палочка, вызывающая еще один тип лихорадки после укуса крыс (см. *Spirillum* выше).

Tropheryma

Tropheryma whipplei — причина болезни Уиппла, редкого заболевания, для которого характерна длительная потеря веса, диарея и полиартрит. Без антибиотикотерапии она неизбежно фатальна. Типичная находка — инфильтраты макрофагов с обильным включением липидов в пораженных тканях, особенно в тонком кишечнике. Резервуар микроорганизма, способ передачи и патогенез неизвестны.

Природа этого микроба оставалась неясной в течение многих лет. В 1992 г. он был отнесен к актиномицетам, после сравнительного анализа РНК бацилл, вызывающих поражение двенадцатиперстной кишки с РНК других бактерий. *Tropheryma* — внутриклеточный микроб, который может быть культивирован на культуре клеток человека; для диагностики заболевания этот метод не применяется. Диагноз обычно подтверждается результатами гистологического исследования биопсийных образцов из тонкой кишки окрашенных по PAS, в которых обнаруживаются включения макрофагов. Кроме того, учитывая неспецифичность окраски PAS, объективным подтверждением диагноза является ПЦР, которая обладает высокой специфичностью. Препаратом выбора является триметоприм-сульфаметоксазол.

Veillonella

Veillonella parvula — анаэробный грамотрицательный диплококк, входящий в состав нормальной флоры полости рта, ободочной кишки и влагалища. Это редкий оппортунистический патоген, который вызывает абсцессы придаточных пазух, небных миндалин и мозга, обычно при смешанных анаэробных инфекциях.

Wolbachia

Виды *Wolbachia* — риккетсиеподобные бактерии, обнаруживаемые внутри клеток филярийных нематод, таких как *Wuchereria* и *Oncocera* (см. гл. 56). *Wolbachia* синтезирует вещества, напоминающие эндотоксин. Считается, что они играют роль в патогенезе инфекций, вызываемых *Wuchereria* и *Oncocera*. Нет информации об инфицировании человека самой *Wolbachia*, но она инфицирует многие виды насекомых по всему миру.

Yersinia enterocolitica и Yersinia pseudotuberculosis

Y. enterocolitica и *Y. pseudotuberculosis* — грамотрицательные овальной формы палочки, крупнее чем *Yersinia pestis*. Эти виды не вырабатывают факторов вирулентности, которые присущи *Y. pestis*. Инфицирование этими микробами человека происходит через пищевые продукты, контаминированные экскрементами домашних животных: собак, кошек и крупного рогатого скота. Инфицирование *Yersinia* относительно редко встречается в развитых странах, но число документированных случаев за последние несколько лет выросло, вероятно, в результате улучшения лабораторной диагностики.

Y. enterocolitica является причиной энтероколита, клинически неотличимого от колита, вызванного *Salmonella* и *Shigella*. *Y. enterocolitica* и *Y. pseudotuberculosis*

могут быть причиной **мезаденита**, клинически напоминающего острый аппендицит. Мезаденит — основная находка при проведении аппендэктомии, во время которой аппендикс оказывается нормальным. Изредка эти микроорганизмы могут участвовать в бактериемии и возникновении абсцессов селезенки или печени, в основном у лиц с сопутствующими заболеваниями.

Инфицирование *Yersinia* ассоциируется с двумя аутоиммунными заболеваниями: реактивным артритом и синдромом Рейтера. Другие кишечные патогены, такие как *Salmonella*, *Shigella* и *Campylobacter*, также способны принимать участие в патогенезе этих заболеваний. Реактивный артрит и синдром Рейтера описаны в гл. 66.

Y. enterocolitica обычно выделяют из проб кала, они формируют лактозоотрицательные колонии на агаре МакКонки. Температурный оптимум роста составляет 25 °С, поэтому проведение и оценка биохимических тестов возможны на культуре, растущей при 25 °С, а не 37 °С. Инкубация образцов стула при 4 °С происходит в течение 1 недели: эта методика «холодового обогащения» повышает частоту выделения микробов. *Y. enterocolitica* можно отличить от *Y. pseudotuberculosis* по биохимическим реакциям.

Оценка лабораторных данных при мезадените, вызванном *Y. pseudotuberculosis*, затруднительна, так как редко производится забор проб и их исследование часто не направлено на выявление данного микроба. В большинстве больничных клинических лабораторий серологические тесты не доступны.

Мезаденит и энтероколит, вызванные этими микроорганизмами, лечения не требуют. В случае бактериемии или абсцессов обычно эффективными оказываются триметоприм-сульфаметоксазол или ципрофлоксацин. Превентивных мер, кроме защиты от контаминации пищевых продуктов экскрементами домашних животных, нет.

Обзор микроорганизмов

Краткий обзор микроорганизмов, описанных в этой главе, начинается на с. 938. Пожалуйста, обращайтесь к нему при быстром просмотре материала.

Практические вопросы:

USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Основы бактериологии», с. 1039) и Части XIII (с. 1141).

ЧАСТЬ III. ОСНОВЫ ВИРУСОЛОГИИ

Другие возбудители инфекций, описанные в этой книге, а именно бактерии, грибы, простейшие и черви имеют либо одну клетку, либо состоят из многих клеток. Клетки способны к независимому размножению, могут синтезировать свои собственные энергию и белки, и их можно увидеть при помощи светового микроскопа. В противоположность им вирусы не являются клетками; они не способны к независимому размножению, не синтезируют свои собственные энергию и белки и так малы, что их невозможно увидеть при помощи светового микроскопа.

Для вирусов характерны следующие черты.

(1) Вирусы — это частицы, состоящие из внутренней среды, содержащей *либо* ДНК, *либо* РНК (но не обе) и окруженной защитным белковым слоем. Некоторые вирусы снаружи от белкового слоя имеют наружную липопротеиновую мембрану, называемую оболочкой. У вирусов нет ядра, цитоплазмы, митохондрий или рибосом. Клетки, как прокариот, так и эукариот, имеют одновременно и ДНК и РНК. Клетки-эукариоты, такие как грибы, простейшие и клетки человека, имеют ядро, цитоплазму, митохондрии и рибосомы. Клетки-прокариоты, такие как бактерии, не разделяются на ядро и цитоплазму и не имеют митохондрий, но у них есть рибосомы; таким образом, они могут синтезировать свои собственные белки.

(2) Размножение (репликация) вирусов происходит только внутри клеток хозяина, поскольку они не способны генерировать собственную энергию или синтезировать белки, т. е. являются **облигатными внутриклеточными паразитами**. (Единственные бактерии, которые тоже относятся к облигатным внутриклеточным паразитам, — хламидии и риккетсии. Они не способны генерировать достаточно энергии для независимого размножения.)

(3) Репликация вирусов отличается от размножения клеток — у вирусов не происходит бинарного деления или митоза. Один вирус может продуцировать сотни дочерних вирусов, тогда как при делении одной клетки образуется две дочерние.

В табл. III—1 приведено сравнение свойств вирусов и клеток.

Таблица III—1. Сравнение вирусов и клеток

Свойство	Вирусы	Клетки
Тип нуклеиновых кислот	ДНК или РНК — но не обе	ДНК и РНК
Белки	Мало	Много
Липопротеиновая мембрана	У некоторых вирусов имеется оболочка	Клеточная мембрана есть у всех клеток
Рибосомы	Отсутствуют[1]	Есть
Митохондрии	Отсутствуют	Есть у клеток эукариот
Ферменты	Нет или мало	Много
Размножение бинарным делением или митозом	Нет	Да

[1] У аренавирусов имеется немного нефункционирующих рибосом.

28

Структура вирусов

Размер и форма

Диаметр вирусов варьирует от 20 до 300 нм; это приблизительно совпадает с диапазоном размеров от самых крупных белков до самых маленьких клеток (см. рис. 2–2). Их форма часто отражена в их названиях, например, сферы, палочки, пули или цилиндры, но на самом деле они представляют собой сложные структуры с точной геометрической симметрией (см. ниже). Форма вирусов определяется организацией **повторяющихся субъединиц**, образующих их белковый слой (**капсид**). Форма и размеры некоторых основных вирусов представлены на рис. 28–1.

Нуклеиновые кислоты вирусов

Анатомия двух наиболее характерных типов вирусных частиц представлена на рис. 28–2. Нуклеиновая кислота вируса (геном) расположена внутри в виде одиночной или двухцепочечной ДНК, либо одиночной или двухцепочечной РНК (см. табл. 31–1 и 31–2)[1].

Только вирусы обладают генетическим материалом, состоящим из одноцепочечной ДНК или одноцепочечной или двухцепочечной РНК. Нуклеиновая кислота может быть либо линейной, либо кольцевой. ДНК всегда представлена одной молекулой, РНК может состоять как из одной молекулы, так и из нескольких фрагментов. Например, вирус гриппа и ротавирус имеют сегментированный РНК-геном. Почти все вирусы содержат только одну копию их генома, т. е. они гаплоиды. Исключение составляет семейство ретровирусов, члены которого содержат две копии их РНК-генома, т. е. они диплоиды.

Капсид и симметрия вирусов

Нуклеиновая кислота окружена белковым слоем, который называется **капсидом** и состоит из субъединиц, называемых **капсомерами**. Каждый капсомер, состоящий из одного или нескольких белков, можно видеть при электронной микроскопии как сферическую частицу, иногда с отверстием в центре.

Структура, состоящая из нуклеиновой кислоты генома и капсидных белков, называется **нуклеокапсидом**. Организация капсомеров придает структуре вируса геометрическую симметрию. Вирусные нуклеокапсиды имеют две формы симметрии: (1) **двадцатигранную**, при которой капсомеры сгруппированы в 20 треугольников, образующих симметричную фигуру (двадцатигранник), внешне

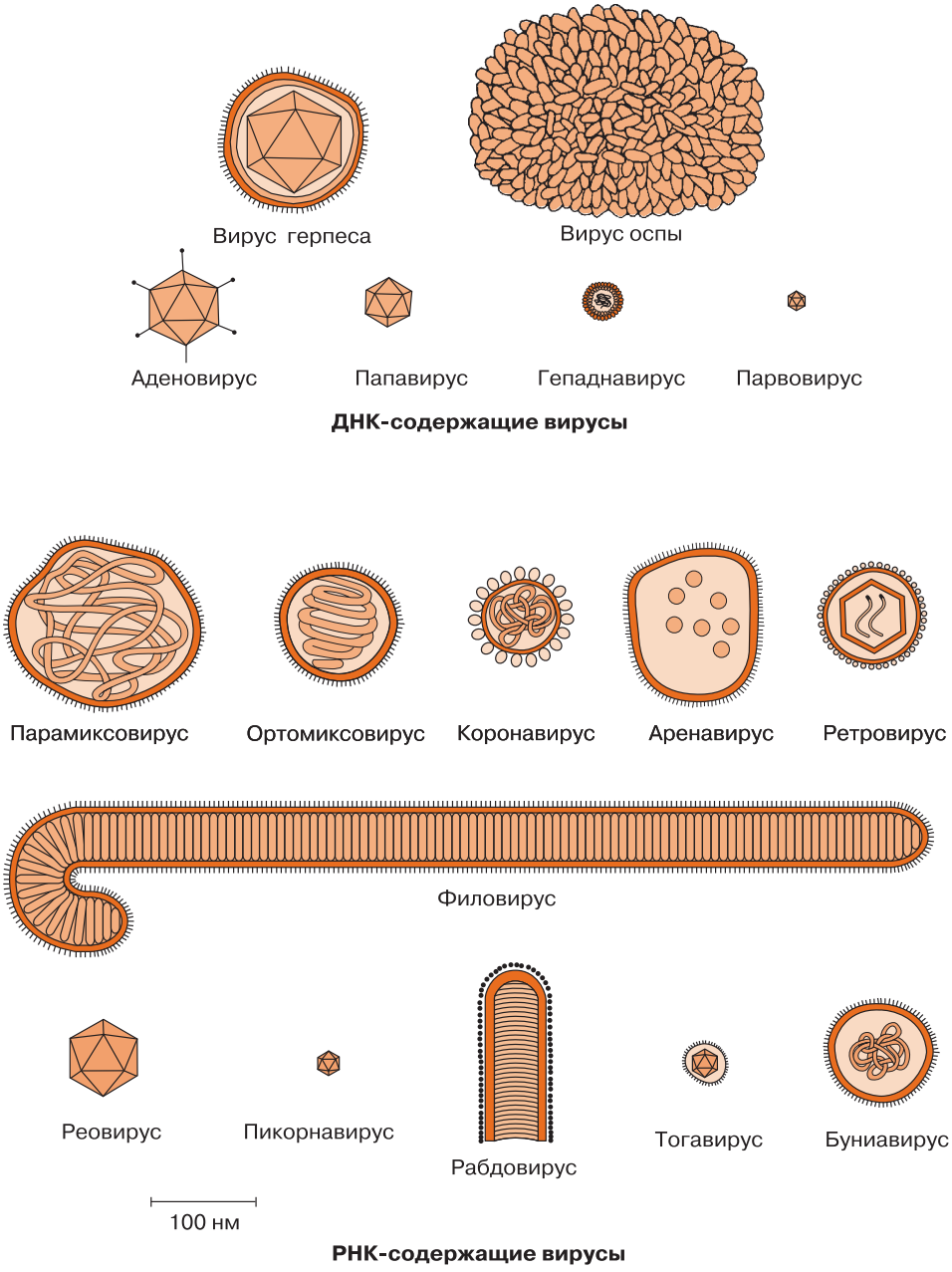


Рис. 28–1. Форма и размеры основных вирусов, имеющих клиническое значение. (С разрешения из: Fenner F, White DO. *Medical Virology*. 4th ed. Academic Press. Copyright 1994 Elsevier.)

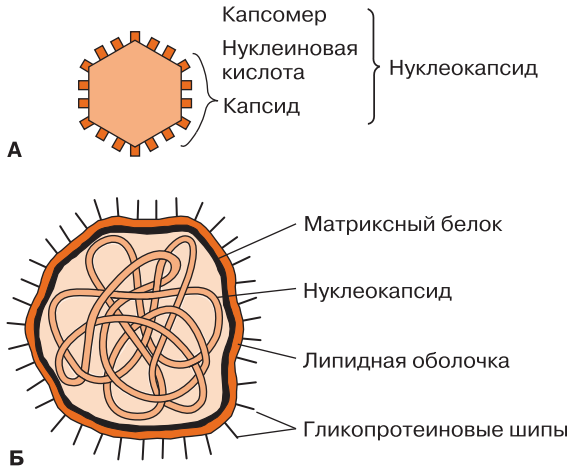


Рис. 28–2. Поперечный срез вирусных частиц двух типов. **А:** Вирус без оболочки с двадцатигранным капсидом. **Б:** Вирус с оболочкой со спиральным нуклеокапсидом. (С разрешения из: Brooks GF *et al*. *Medical Microbiology*. 20th ed. Впервые опубликовано Appleton & Lange. Copiright 1995 by McGraw-Hill.)

приблизительно похожую на сферу и (2) **спиральную**, при которой капсомеры сгруппированы в свободную спираль, по форме похожую на палочку. Спираль может быть либо жесткой, либо гибкой. Все вирусы человека, имеющие спиральный нуклеокапсид, вложены в наружную мембрану, которая называется **оболочкой**. Вирусы, имеющие двадцатигранный нуклеокапсид, могут быть либо с оболочкой, либо без (рис. 28–2).

Преимущество строения вирусных частиц перед идентичными белковыми субъединицами двойное: (1) такое строение снижает необходимость в генетической информации и (2) оно способствует самопостроению, так как не требует наличия ферментов или синтеза энергии. Фактически функционирующие вирусные частицы удается собирать в пробирке при смешивании пурифицированной нуклеиновой кислоты с пурифицированными белками в отсутствие клеток, источника энергии и ферментов.

Белки вирусов

Белки вирусов выполняют несколько важных функций. Белки наружного капсида **защищают** генетический материал и **опосредуют прикрепление** вируса к специфическим рецепторам на поверхности клетки хозяина. Взаимодействие белков вирусов с рецепторами клеток является основным признаком видовой и органной **специфичности**. Наружные белки вирусов служат важными антигенами. Они индуцируют нейтрализацию антител и активируют цитотоксичные Т-клетки, убивающие инфицированные вирусом клетки. Эти наружные белки вирусов не только индуцируют образование антител, но и являются целевыми антигенами, т. е. антитела связываются с этими белками вирусов и препятству-

ют («нейтрализуют») проникновению вируса в клетку и его размножению. Наружные белки индуцируют эти иммунные реакции как после естественного инфицирования, так и после иммунизации (см. ниже).

Некоторые из внутренних вирусных белков выполняют структурную функцию (например, белки капсида оболочечных вирусов), другие являются ферментами (например, полимеразами, синтезирующими вирусную мРНК). Внутренние белки у разных вирусов различны. У некоторых из них ДНК- или РНК-полимераза прикреплена к геному, у других — нет. Если у вируса имеется оболочка, то у него есть и белок матрикса, опосредующий взаимодействие между белками капсида и белками оболочки.

Некоторые вирусы вырабатывают белки, действующие как «суперантигены», по своему действию похожие на «суперантигены», вырабатываемые бактериями, такими как токсин синдрома токсического шока *Staphylococcus aureus* (см. гл. 15 и 58). К вирусам, продуцирующим суперантигены, относятся два члена семейства вирусов герпеса, а именно вирус Эпштейна–Барр и цитомегаловирус, и ретровирус опухоли молочных желез мышей. Современная гипотеза объясняет выработку этими вирусами суперантигенов активацией CD4+ Т-клеток, необходимых для того, чтобы произошла репликация этих вирусов.

Некоторые вирусы содержат регулирующие белки в вирионе, в структуре, которая называется **тегумент**, и расположена между нуклеокапсидом и оболочкой. К регуляторным белкам относятся факторы транскрипции и трансляции, контролирующие либо вирусные, либо клеточные процессы. Члены семейства вирусов герпеса, такие как вирус простого герпеса и цитомегаловирус, имеют заметный, очень характерный тегумент.

Оболочка вируса

Кроме капсида и внутренних белков существуют два других типа белков, оба связанные с оболочкой. **Оболочка** — это **липопротеиновая** мембрана, состоящая из липидов, образованных из мембраны клеток хозяина, и вирус-специфических белков. Более того, часто имеются еще гликопротеины в форме шипообразных выступов на поверхности, которые прикрепляются к рецепторам клеток хозяина во время проникновения вируса. Другой белок, белок **матрикса**, опосредует взаимодействие между белками капсида и оболочкой.

Оболочка у вируса появляется, когда он выходит из клетки в процессе почкования (см. гл. 29). Оболочка большинства вирусов образуется из наружной мембраны клеток, с исключением для вирусов герпеса: их оболочки образуются из мембраны клеточного ядра.

В целом присутствие оболочки придает вирусу **нестабильность**. Такие вирусы более чувствительны к нагреванию, высушиванию, моющим средствам и растворителям жиров, например спирту и эфиру, чем вирусы без оболочки (нуклеокапсидные), которые состоят только из нуклеиновых кислот и капсидных белков.

Интересна клиническая корреляция этого наблюдения: практически все вирусы, передающиеся фекально-оральным путем (которые должны выживать в окружающей среде) *не* имеют оболочки. К ним относятся такие вирусы, как вирус гепатита А, полиовирус, вирус Коксаки, эховирус, вирус Норуолк и ротавирус. Напротив, вирусы с оболочкой чаще всего передаются при прямом контакте, через кровь или при половом контакте. Примерами могут служить вирус иммунодефицита человека, вирус простого герпеса 2-го типа и вирусы гепатита В и С. Другие оболочечные вирусы передаются непосредственно при укусах насекомых, например вирус желтой лихорадки и вирус лихорадки Западного Нила, или укусах животных, например вирус бешенства.

Многие другие вирусы, покрытые оболочкой, передаются от человека к человеку воздушно-капельным путем, такие как вирусы гриппа, кори, краснухи, респираторный синцитиальный вирус и вирус опоясывающего лишая. Если не произошло прямого воздушно-капельного инфицирования, капли могут высохнуть в окружающей среде и эти вирусы быстро инактивируются. Следует обратить внимание, что риновирусы, передающиеся воздушно-капельным путем, не имеют оболочки и могут выживать в окружающей среде достаточно долго. В связи с этим они передаются через руки, имевшие контакт с контаминированными поверхностями.

Поверхностные белки вирусов, относятся ли они к капсидным белкам или гликопротеинам оболочки, являются принципиальными антигенами, против которого хозяин строит свой иммунный ответ на вирусы. Они также определяют тип специфичности (часто называемый **серотип**). Например, полиовирусы 1-, 2- и 3-го типа отличаются по антигенности их капсидных белков. Важно знать число серотипов вируса, так как вакцина должна содержать превалирующие серотипы. Перекрестная защита между различными серотипами часто незначительна. Вирусы, имеющие множество серотипов, т. е. имеющие различную антигенность, обладают повышенной способностью преодолевать нашу иммунную защиту, поскольку антитела против одного серотипа не защищают от серотипа другого.

Атипичные вирусоподобные агенты

Из описанных выше вирусов есть четыре исключения.

(1) **Дефектные** вирусы состоят из вирусной нуклеиновой кислоты и белков, но не могут реплицироваться без вируса-«помощника», обеспечивающего выполнение недостающей функции. Дефективные вирусы обычно имеют мутации или выпадения части их генетического материала. Во время роста большинства вирусов человека дефективных вирусных частиц продуцируется значительно больше, чем инфицирующих. Соотношение дефективных к инфицирующим вирусным частицам может достигать 100:1. Поскольку эти дефективные частицы могут влиять на рост инфицирующих, было высказано предположение о том, что дефективные вирусы могут помочь в излечении инфекции, ограничивая возможность инфицирующих частиц к росту.

(2) **Псевдовирусы** содержат в капсиде ДНК клетки хозяина вместо ДНК вируса. Они образуются в процессе инфицирования определенными вирусами, когда ДНК клеток хозяина фрагментируется и эти фрагменты встраиваются в капсидный белок. Псевдовирусы могут инфицировать клетки, но не способны к репликации.

(3) **Вироиды** состоят только из одной молекулы кольцевой РНК без белкового слоя или оболочки. Существует обширная гомологичность между основаниями вироидной РНК, ведущая к образованию больших двухцепочечных зон. РНК очень мала (молекулярная масса 1×10^5) и, очевидно, не кодирует никакие белки. Тем не менее вироиды реплицируются, и этот механизм пока не ясен. Они вызывают несколько заболеваний у растений, но ни одного заболевания у человека.

(4) **Прионы** — инфекционные частицы, состоящие полностью из белка, т. е. не содержащие определяемого количества нуклеиновой кислоты. Они служат причиной определенных «медленных» заболеваний, так называемых **инфекционных губчатых энцефалопатий**, в которые входят болезнь Крейтцфельдта–Якоба у людей и баранья трясучка у овец (см. гл. 44). Поскольку ни ДНК, ни РНК у прионов не найдены, они, несомненно, отличаются от вирусов (табл. 28–1). Более того, при электронной микроскопии выявляются скорее жгутики, чем вирусные частицы. Прионы значительно более устойчивы к инактивации ультрафиолетовыми лучами и нагреванию, чем вирусы. Они существенно устойчивы к воздействию формальдегида и нуклеаз, тем не менее инактивируются гипохлоритом, NaOH и автоклавированием. Гипохлорит используется для стерилизации хирургических инструментов и другого медицинского оборудования, которое невозможно автоклавировать.

Прионы состоят из одиночного гликопротеина с молекулярным весом от 27 000 до 30 000. При исследовании прионов бараньей трясучки в качестве модели было установлено, что этот белок закодирован в одиночном **клеточном** гене. Одинаковые количества этого гена находят в клетках как инфицированных, так и неинфицированных животных. Более того, количество мРНК прионового белка в инфицированных и неинфицированных клетках одинаково. Исходя из этих находок, было высказано предположение о том, что **посттрансляционные** модификации прионового белка являются важным отличием, обнаруживаемым в инфицированных и не инфицированных клетках.

Есть свидетельства того, что изменения конформации с нормальной альфа-спиральной формы (известной как PrP^C, или прионовая белковая клеточная) на аномальную форму бета-листа (известной как PrP^{SC}, или прионовая белковая овечьей трясучки) является важной модификацией. Аномальная форма далее рекрутирует дополнительные нормальные формы для изменения их конформации, и число аномальных патогенных частиц растет. Хотя прионы состоят только из белков, специфические клеточные РНК усиливают конверсию нормальных альфа-спиральных форм в патологическую форму бета-сложенного листа.

Свидетельства того, что рекрутирование является принципиально важным этапом, пришло из наблюдения за «нокаутированными» мышами, у которых

ген, отвечающий за прионовый белок, не функционирует и прионовый белок не образуется. Эти мыши не заболевали бараньей трясучкой, несмотря на инъекцию патогенного прионового белка.

Функция нормального прионового белка не ясна. Есть некоторые свидетельства того, что это один из сигнальных трансдукционных белков в нейронах и белок, связывающий медь. Нокаутированные мыши, у которых генное кодирование прионового белка инактивировано, выглядят нормальными. Прионовые белки в нормальных клетках чувствительны к протеазе, тогда как прионовые белки в инфицированных клетках к протеазе устойчивы, возможно, в связи с изменением конфигурации.

Наблюдение того, что прионовый белок — продукт нормального клеточного гена, может объяснить, почему против этого белка не формируется **иммунный ответ**, т. е. имеет место толерантность. Аналогично этому в инфицированной ткани мозга нет воспалительной реакции. Можно видеть вакуолизацию (**губчатость**) без воспалительных клеток. Прионовые белки в инфицированной ткани мозга формируют палочкообразные частицы, которые морфологически и гистохимически неотличимы от **амилоида**, вещества, обнаруживаемого в ткани мозга лиц с различными заболеваниями центральной нервной системы (как и заболеваниями других органов).

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Размер и структура вирусов

- Размер вирусов варьирует от размера больших белков (~20 нм) до самых мелких клеток бактерий (~300 нм). При электронной микроскопии большинство вирусов имеют форму сфер или палочек.
- Вирусы содержат **либо ДНК**, **либо РНК**, **но не обе одновременно**.
- Все вирусы имеют белковый слой, называемый капсидом, покрывающий геном. Капсид состоит из повторяющихся субъединиц, называемых капсомерами. У некоторых вирусов капсид является внешней поверхностью, но у других вирусов капсид покрыт липопротеиновой **оболочкой**, которая в этом случае становится внешней поверхностью. Структура, состоящая из нуклеиновой кислоты генома и белков капсида, называется **нуклеокапсидом**.
- Повторяющиеся субъединицы капсида придают вирусу симметричный вид, что помогает классифицировать вирусы. Некоторые нуклеокапсиды вирусов имеют **сферическую** (**двадцатигранную**) **симметрию**, другие — **спиральную**.
- Все вирусы человека со спиральным нуклеокапсидом имеют оболочку.

Нуклеиновые кислоты вирусов

- Геном некоторых вирусов представлен ДНК, других — РНК. ДНК- и РНК-геномы могут быть либо **одноцепочечными**, либо **двухцепочечными**.
- У некоторых РНК-вирусов, таких как вирус гриппа и ротавирус, геном сегментированный, т. е. состоит из нескольких частей.

- У всех вирусов есть одна копия их генома (они гаплоидны), за исключением ретровирусов, у которых копий две (они диплоидны).

Белки вирусов

- Поверхностные белки вирусов опосредуют **прикрепление к рецепторам клеток хозяина**. Это взаимодействие **определяет специфичность хозяина** и **органную специфичность** вируса.
- Поверхностные белки являются **мишенями антител**, т. е. антитела связываются с поверхностными белками, препятствуя прикреплению вирусов к рецепторам клетки. Это «нейтрализует» (ингибирует) репликацию вируса.
- У вирусов есть также внутренние белки, часть из которых являются **ДНК-** или **РНК-полимеразами**.
- **Матриксный белок** опосредует взаимодействие между белками нуклеокапсида вируса и белками оболочки.
- Некоторые вирусы продуцируют **антигенные варианты** своих поверхностных белков, что позволяет вирусам проскользнуть через нашу иммунную защиту. Антитела против одного антигенного варианта (**серотип**) не нейтрализуются другим серотипом. У некоторых вирусов один серотип, у других их несколько.

Оболочка вируса

- **Оболочка** вируса состоит из мембраны, содержащей липиды, полученные из клетки хозяина, и белки, закодированные вирусным геномом. Обычно оболочка появляется при выходе вируса из клетки в процессе под названием **почкование**.
- Вирусы, имеющие оболочку, менее стабильны, т. е. они легче инактивируются, чем вирусы без оболочки. В целом покрытые оболочкой вирусы передаются при прямом контакте с кровью или жидкостями организма, тогда как вирусы, лишенные оболочки, могут достаточно долго выживать в окружающей среде и передаваться непрямым образом, например фекально-оральным путем.

Прионы

- **Прионы** — инфекционные частицы, состоящие полностью из белка. У них нет ни ДНК, ни РНК.
- Прионы вызывают у людей такие заболевания, как болезнь Крейтцфельдта–Якоба и куру, и баранью трясучку у животных. Эти заболевания называются **инфекционными губчатыми энцефалопатиями**. Термин «губчатый» отражает специфический, похожий на губку вид мозга при этих заболеваниях. Поры «губки» — вакуоли, образующиеся в результате гибели нейронов. Данные заболевания описаны в гл. 44.
- Прионовые белки **закодированы геномом клетки**. При **нормальной**, **альфа-спиральной конформации**, **они не патогенны**, но когда конформация меняется на **бета-лист**, **они собираются в амилоиды**,

нарушающие функционирование нейронов, что и вызывает появление симптомов болезни.

- Прионы **высоко резистентны к инактивации ультрафиолетом**, **нагреванием** и другими средствами. В результате они непреднамеренно передавались с гормоном роста человека и хирургическими инструментами.
- **Поскольку прионы являются нормальными белками человека**, **они не провоцируют воспалительного ответа или реакции антител** у людей.

Практические вопросы:

USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Основы вирусологии», с. 1065) и Части XIII (с. 1141).

29

Репликация вирусов

Цикл размножения вирусов описан ниже двумя разными способами. Первый подход — кривая роста, показывающая количество вирусов, продуцируемое в разное время после инфекции. Второй — поэтапное описание специфических событий, происходящих внутри клетки в процессе роста вируса.

Кривая роста вирусов

Кривая роста, представленная на рис. 29–1, показывает, что, когда один **вирион** (одна вирусная частица) инфицирует клетку, он может реплицироваться приблизительно 10 ч, продуцируя внутри этой клетки сотни новых вирионов. Столь существенное умножение количества объясняет скорость, с которой вирусы распространяются из одной клетки в другую. Следует обратить внимание на то,

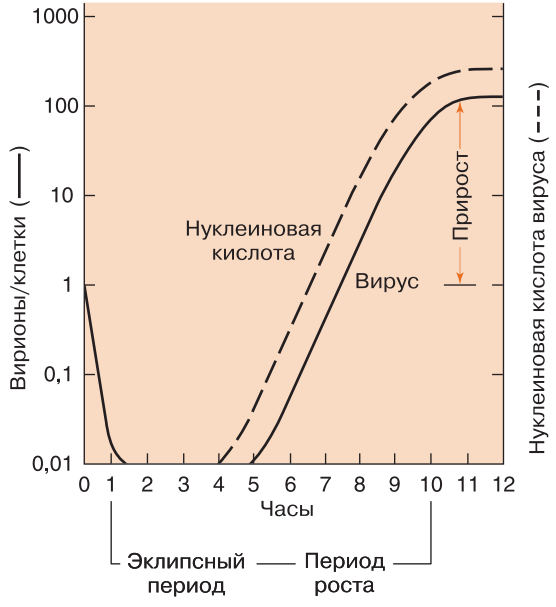


Рис. 29–1. Кривая роста вирусов. Проникновение в клетку одной вирусной частицы (вириона) во время инфицирования приводит к появлению через 6 ч 100 инфицирующих вирионов, что составляет значительное увеличение их числа. Следует обратить внимание, что в эклипсный период инфицирующие вирусы в инфицированной клетке не выявляются. На этой кривой роста количество инфицирующих вирусов составляет 1 вирион/клетку, т. е. 1 инфицирующая единица/клетку. (С разрешения из: Joklik WK *et al*. *Zinsser Microbiology*. 20th ed. Впервые опубликовано Appleton & Lange. Copyright 1992 by McGraw-Hill.)

что время, необходимое для цикла роста варьирует; это минуты для некоторых бактериальных вирусов и часы для некоторых вирусов человека.

Первое событие, показанное на рис. 29–1, весьма удивительно: вирус исчезает, что выражается падением сплошной линии до оси *x*. Хотя вирусных частиц как таковых более нет, вирусные нуклеиновые кислоты продолжают функционировать и начинают накапливаться внутри клетки, на что указывает пунктирная линия. Время, в течение которого вирус внутри клетки не обнаруживается, называется **эклипсный период**. Этот период заканчивается с появлением вируса (сплошная линия). **Латентный период**, напротив, определяется как время с момента инфицирования до появления вируса вне клетки. Следует обратить внимание, что инфекция начинается с одной вирусной частицы и заканчивается продукцией нескольких сотен; этот тип репродукции уникален для вирусов.

Перестройка морфологии клетки, сопровождаемая заметным расстройством ее функции, начинается к концу латентного периода. Кульминацией этого **цитопатического эффекта** (ЦПЭ) становится лизис и гибель клетки. ЦПЭ можно наблюдать при световой микроскопии и его выявление становится важным первым шагом в лабораторной диагностике вирусной инфекции. Не все вирусы вызывают ЦПЭ, некоторые могут реплицироваться, вызывая лишь незначительные морфологические или функциональные изменения в клетке.

Специфические события в цикле роста

В обобщенном виде эти события описаны в табл. 29–1 и представлены в виде диаграммы на рис. 29–2. Инфицирующая родительская вирусная частица прикрепляется к клеточной мембране и затем проникает в клетку хозяина. Геном вируса «раздевается», сбрасывая капсидные белки, что делает его свободным для функционирования. Сначала синтезируются мРНК и белки; **первые — ферменты**, используемые для репликации вирусного генома. Затем синтезируются поздние мРНК и белки. Эти **поздние белки представляют собой структурные капсидные белки**. Дочерние вирионы собираются из реплицированного гене-

Таблица 29–1. Стадии цикла роста вируса

Прикрепление и проникновение родительского вириона
Сброс оболочки вирусного генома
Ранний[1] синтез[2] вирусной мРНК
Ранний синтез вирусного белка
Репликация вирусного генома
Поздний синтез вирусной мРНК
Поздний синтез вирусного белка
Сборка дочернего вириона
Выход вириона из клетки

[1] Термин «ранний» определяет период перед репликацией генома. Не все вирусы демонстрируют различие между ранней и поздней функциями. В общем, ранние белки являются ферментами, поздние — структурными компонентами вируса.

[2] В некоторых случаях вирусный геном функционально эквивалентен мРНК; в этом случае нет необходимости в синтезе мРНК.

тического материала и вновь синтезированных капсидных белков и выходит из клетки.

Другой, более общий, способ описания цикла роста выглядит следующим образом: (1) ранние события, т. е. **прикрепление**, **пенетрация** и **сброс защитного слоя;** (2) события середины цикла, т. е. **экспрессия гена** и **репликация генома** и (3) поздние события, т. е. **сборка** и **выход**. В соответствии с этой последовательностью каждая стадия будет описана более детально.

Прикрепление, пенетрация и сброс защитного слоя

Белки на поверхности вириона прикрепляются к специальным белковым рецепторам на поверхности клеток через слабую нековалентную связь. **Специфичность** прикрепления определяется **диапазоном хозяев** вируса. У некоторых вирусов этот

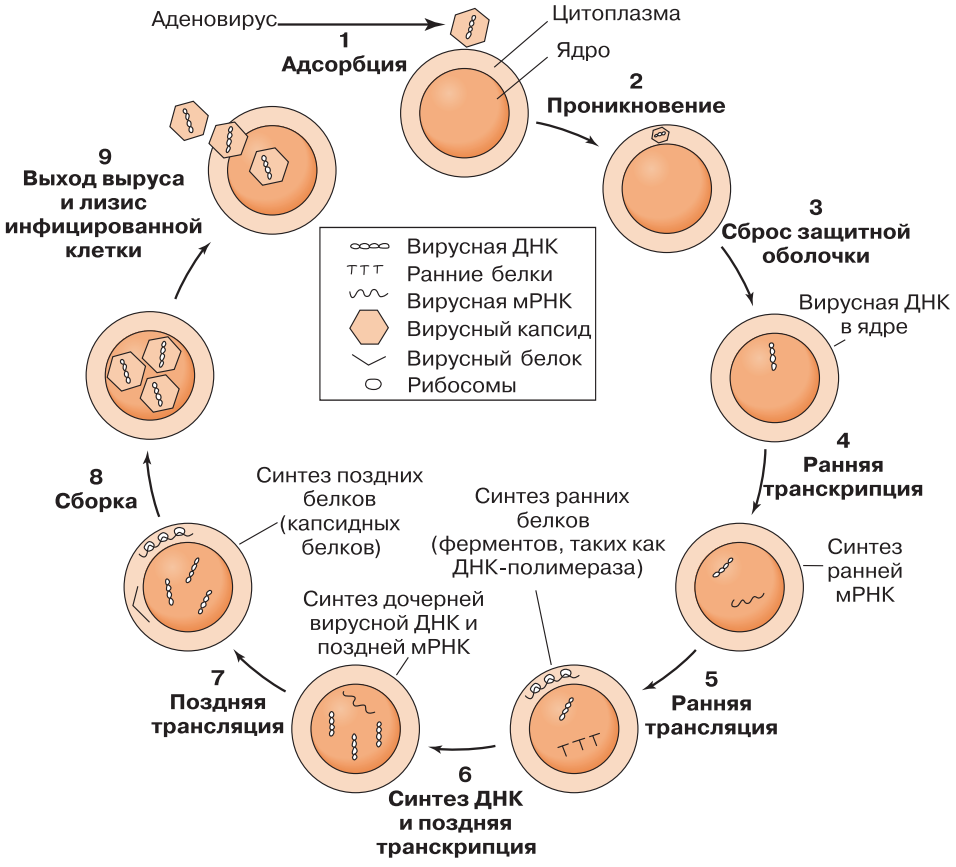


Рис. 29–2. Цикл роста вирусов. Показан цикл роста аденовируса, ДНК-содержащего вируса без оболочки. (С разрешения из: Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA; *Review of Medical Microbiology*. 16th ed. Впервые опубликовано Appleton & Lange. Copiright 1984 by McGraw-Hill.)

диапазон узкий, у других — очень широкий. Например, полиовирус может проникать только в клетки человека и других приматов, тогда как вирус бешенства может проникать в клетки всех млекопитающих. Органная специфичность вирусов управляется также взаимодействием с рецептором. Идентифицированные рецепторы клеток являются поверхностными белками и выполняют ряд других функций. Например, вирус простого герпеса 1-го типа прикрепляется к рецепторам фактора роста фибробластов, вирус бешенства — к ацетилхолиновым рецепторам и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) — к белку CD4 на лимфоцитах Т-хелперах. Вирусные частицы проникают будучи втянутыми в пузырьки пиноцитоза, в которых начинается процесс сброса защитной оболочки. Разрыв пузырька или слияние наружного слоя вируса с пузырьком мембраны перемещает внутреннее содержимое вируса в цитоплазму.

Рецепторами для вирусов на поверхности клеток являются белки, предназначенные для других функций в жизни клетки. По-видимому, лучше других известен белок CD4, который служит одним из рецепторов для ВИЧ, но в нормальные функции которого входит связь с белками MHC класса II, участвующими в активации клеток Т-хелперов. Иллюстрацией могут служить несколько других примеров: вирус бешенства связывается с ацетилхолиновыми рецепторами, вирус Эпштейна–Барр связывается с рецепторами комплемента, вакциния вирус связывается с рецепторами эпидермального фактора роста и риновирус — с интегрином ICAM-I.

Определенные вирусы бактерий (бактериофаги) обладают специальным механизмом проникновения в бактерию, не имеющим аналога ни среди вирусов человека, ни среди вирусов животных и растений. Некоторые из бактериофагов Т-группы инфицируют *Escherichia coli*, прикрепляя несколько хвостиков волокон к поверхности клетки и затем при помощи лизоцима, выделяемого этими хвостиками, разрушая часть клеточной стенки. В этой точке оболочка хвостика сокращается, направляя кончик внутреннего его содержимого сквозь стенку клетки. Затем ДНК вируса входит в клетку по внутреннему просвету хвостика, при этом капсидные белки остаются снаружи.

В этой точке целесообразно описать феномен **инфекционной нуклеиновой кислоты**, поскольку она обеспечивает переход от концепции специфичности хозяина, описанной выше, к функционированию раннего генома, описываемому ниже. Следует обратить внимание на то, что мы обсуждаем инфекционность очищенного генома. Все вирусы «инфекционны» в человеке или в культуре клеток, но не все очищенные геномы инфекционны.

Инфекционная нуклеиновая кислота — это очищенная вирусная ДНК или РНК (без каких-либо белков), которая может индуцировать полный цикл роста с продукцией полноценных вирусных частиц. Это интересно с трех точек зрения:

(1) Наблюдение факта того, что очищенная нуклеиновая кислота инфекционна, определенно доказывает: именно она, а не белок, является генетическим материалом.
(2) Инфекционная нуклеиновая кислота может обходить диапазон специфичности хозяина, обусловленный взаимодействием вирусного белка с клеточным рецептором. Например, хотя интактный вирус полиомие-

лита может расти только в клетках приматов, его очищенная РНК может проникать в клетки неприматов, проходить через обычный цикл роста и продуцировать нормальный полиовирус. Этот вирус, выработанный в клетках неприматов, может инфицировать клетки только приматов, поскольку теперь у него есть его капсидные белки. Такое наблюдение указывает на то, что внутренние функции клеток неприматов способны поддерживать рост вируса после его проникновения в клетку.

(3) Только определенные вирусы продуцируют инфицирующие нуклеиновые кислоты. Причина этого обсуждена ниже. Следует обратить внимание на то, что инфекционны все вирусы, но инфекционны не все очищенные РНК и ДНК вирусов (геномы).

Экспрессия гена и репликация генома

Первый шаг в экспрессии вирусного гена — **синтез мРНК**. С этой точки вирусы идут разными путями, в зависимости от природы их нуклеиновых кислот и части клетки, в которой они реплицируются (рис. 29–3).

ДНК-вирусы, за одним исключением, **реплицируются в ядре** и используют для синтеза своей мРНК ДНК-зависимую РНК-полимеразу клетки хозяина. Исключением являются вирусы оспы, которые реплицируются в цитоплазме, где они не имеют доступа к РНК-полимеразе клетки хозяина. В связи с этим внутри вирусной частицы они несут собственную полимеразу. **Геном всех ДНК-вирусов состоит из двухцепочечной ДНК, за исключением парвовирусов, геном которых состоит из одноцепочечной ДНК** (табл. 29–2).

У большинства РНК-вирусов весь цикл репликации происходит в цитоплазме. Двумя принципиальными исключениями являются ретровирусы и вирусы гриппа, у которых важные этапы репликации происходят в ядре. Ретровирусы встраивают копию ДНК их генома в ДНК клетки хозяина, а вирусы гриппа синтезируют свои дочерние геномы в ядре. Кроме того, мРНК вируса гепатита дельта также синтезируется в ядрах гепатоцитов.

Геном всех РНК-вирусов состоит из одноцепочечной РНК, за исключением членов семейства реовирусов, геном которых состоит из двухцепочечной РНК. В семействе реовирусов к важным патогенам человека относятся ротавирусы.

РНК-вирусы делятся на четыре группы с очень различными способами синтеза мРНК (табл. 29–3).

(1) Иллюстрацией самого простого способа может служить полиовирус, у которого генетическим материалом служит его **одноцепочечная смысловая РНК**. Эти вирусы используют свой РНК-геном прямо в качестве мРНК.

(2) Вторая группа имеет **одноцепочечную антисмысловую РНК** в качестве генетического материала. Смысловая мРНК должна быть переписана с использованием антисмысловой цепочки в качестве матрицы. Поскольку в клетке нет РНК-полимеразы, способной использовать РНК в качестве матрицы, вирус несет свою собственную **РНК-зависимую РНК-полимеразу**. Существуют две подкатегории РНК-вирусов с антисмысловой РНК: те, у которых РНК состоит из одного фрагмента, на-

пример, вирус кори (парамиксовирус) и вирус бешенства (рабдовирус), и те, у которых РНК состоит из нескольких фрагментов, например вирус гриппа (миксовирус).

Определенные вирусы, такие как аренавирусы и буниавирусы, имеют сегментированный РНК-геном, большинство сегментов которого антисмысловые, но есть и смысловые зоны. Сегменты РНК, содержащие как смысловые, так и антисмысловые области, называются **амбисенсными**.

(3) Генетический материал третьей группы представлен **двухцепочечной РНК**. Поскольку в клетке нет ферментов, способных транскрибировать эту РНК в мРНК, вирусы несут свою собственную полимеразу. Следует об-

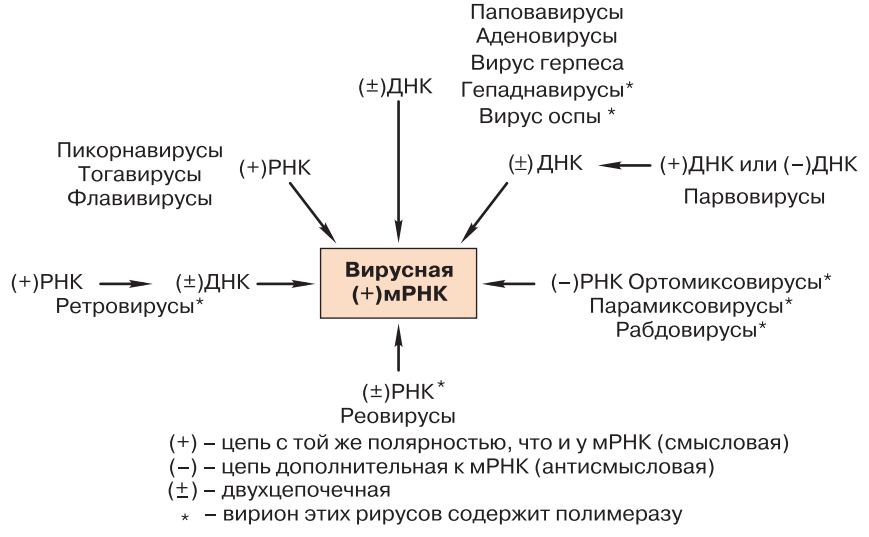


Рис. 29–3. Синтез вирусной мРНК вирусами, имеющими клиническое значение. Следующий процесс начинается сверху рисунка и продолжается по часовой стрелке: вирусы с одноцепочечным ДНК-геномом, например паповавирусы, такие как вирусы папилломы человека, используют РНК-полимеразу клетки хозяина для синтеза вирусной мРНК. Следует обратить внимание, что гепаднавирусы, например вирус гепатита В, содержат в вирионе ДНК-полимеразу, которая синтезирует пропущенную часть ДНК генома, но вирусная мРНК синтезируется РНК-полимеразой клетки хозяина. Парвовирусы используют ДНК-полимеразу клетки хозяина для синтеза двухцепочечной ДНК вируса и РНК-полимеразу клетки хозяина для синтеза вирусной мРНК. Вирусы с одноцепочечным антисмысловым РНК-геномом, например ортомиксовирусы, такие как вирус гриппа, используют РНК-полимеразу вириона для синтеза вирусной мРНК. Вирусы с двухцепочечным РНК-геномом, например реовирусы, используют РНК-полимеразу вириона для синтеза вирусной мРНК. Некоторые вирусы с одноцепочечным смысловым РНК-геномом, например ретровирусы, используют ДНК-полимеразу вириона для синтеза ДНК-копии РНК-генома, но РНК-полимеразу клетки хозяина для синтеза вирусной мРНК. Некоторые вирусы с одноцепочечным смысловым РНК-геномом, например пикорнавирусы, используют сам РНК-геном в качестве своей мРНК. (С разрешения из: Ryan K *et al*. *Sherris Medical Microbiology*. 3rd ed. Впервые опубликовано Appleton & Lange. Copiright 1994 by McGraw-Hill.)

ратить внимание, что смысловую цепочку в двухцепочечной РНК невозможно использовать в качестве мРНК, поскольку она образует водородные связи с антисмысловой цепочкой. Ротавирус, важная причина диареи у детей, имеет 11 сегментов **двухцепочечной** РНК.

Таблица 29–2. Важные свойства ДНК-вирусов

ДНК-геном	Место репликации	Полимераза вириона	Инфекционность генома	Прототип вируса человека
Одноцепочечный	Ядро	Нет[1, 2]	Да	Парвовирус B19
Двухцепочечный				
Кольцевой	Ядро	Нет[1]	Да	Папилломавирус
Кольцевой, частично одноцепочечный	Ядро	Да[3]	Нет	Вирус гепатита B
Линейный	Ядро	Нет[1]	Да	Вирус герпеса, аденовирус
Линейный	Цитоплазма	Да	Нет	Вирус оспы, вакциниа вирус

[1] мРНК синтезируется РНК-полимеразой клетки хозяина в ее ядре.
[2] Одноцепочечный ДНК-геном конвертируется в двухцепочечный ДНК-полимеразой клетки хозяина. Затем закодированная геномом вируса ДНК-полимераза синтезирует дочернюю ДНК.
[3] Вирус гепатита B использует закодированную геномом вируса РНК-зависимую ДНК-полимеразу для синтеза дочерних ДНК с полномасштабной мРНК в качестве матрицы. Этот фермент представляет собой «обратную транскриптазу», но функционирует на другой стадии репликационного цикла, чем обратная транскриптаза ретровирусов.
Примечание: все ДНК-вирусы кодируют свою собственную ДНК-полимеразу, реплицирующую геном. Они не используют ДНК-полимеразу клетки хозяина (с небольшим исключением в виде парвовирусов, как упоминалось выше).

Таблица 29–3. Важные свойства РНК-вирусов

РНК-геном	Полярность	Полимераза вириона	Источник мРНК	Инфекционность генома	Прототип вируса человека
Одноцепочечный несегментированный	+	Нет	Геном	Да	Вирус полиомиелита
Одноцепочечный					
Несегментированный			Транскрипция	Нет	Вирусы оспы, бешенства
Сегментированный			Транскрипция	Нет	Вирус гриппа
Двухцепочечный сегментированный	±	Да	Транскрипция	Нет	Ротавирус
Одноцепочечный диплоидный	+	Да[1]	Транскрипция[2]	Нет[3]	HTLV, ВИЧ[4]

[1] Ретровирусы содержат РНК-зависимую ДНК-полимеразу.
[2] мРНК транскрибируется с ДНК-посредника.
[3] РНК-геном ретровируса не инфекционен, ДНК-посредник — инфекционен.
[4] HTLV — Т-лимфотропный вирус человека.

ВИРУСНАЯ мРНК

Интересны четыре аспекта вирусной мРНК и ее экспрессии в клетках эукариот. (1) Вирусная мРНК имеет три свойства, общие с клеточными мРНК: на 5'-конце есть метилированный ГТФ кэп, связанный «инвертированной» (3'-к-5') связью вместо обычной связи 5'-к-3'; на 3'-конце есть хвост из 100–200 аденозиновых остатков [поли (А)]; и мРНК генерируется сращением более крупных копий генома. Практически эти три модификации сначала были обнаружены в исследованиях вирусных мРНК и только затем были показаны на мРНК клетки. (2) Некоторые вирусы полностью: используют свой генетический материал, образуют более одного типа мРНК из одного и того же фрагмента ДНК, сдвигая рамку считывания. Это делается запуском транскрипции на 1-м или 2-м основании вниз от оригинальной точки начала. (3) Некоторые ДНК-вирусы имеют временной контроль над зоной генома, которая транскрибируется в мРНК. Во время начальных стадий цикла роста до начала репликации ДНК транскрибируются только ранние зоны генома и, таким образом, образуются лишь определенные ранние белки. Один из ранних белков является репрессором поздних генов; это удерживает транскрипцию до тех пор, пока не наступит подходящее время. (4) Для выработки моноцистронных мРНК, которые будут кодировать одиночные белки из полицистронного вирусного генома, используются три разных процесса.

(1) Индивидуальные мРНК транскрибируются с началом от многих специфических точек по длине генома — механизм, который не отличается от используемого клетками эукариот и вирусами герпеса, аденовирусами, а также ДНК и РНК опухолевыми вирусами.
(2) У реовирусов и вирусов гриппа геном сегментирован на множество фрагментов, каждый из которых кодирует одиночную мРНК.
(3) У полиовирусов весь РНК-геном транслируется в один длинный полипептид, который затем расщепляется протеазой на специфические белки.

Четвертая группа, представленная ретровирусами, имеет одноцепочечную смысловую РНК, скопированную в двухцепочечную ДНК при помощи РНК-зависимой ДНК-полимеразы (**обратной транскриптазой**), носимой вирусом. Эта ДНК-копия затем транскрибируется обычной РНК-полимеразой клетки хозяина (полимераза II). Ретровирусы — единственное семейство вирусов, являющихся диплоидами, т. е. имеющих две копии РНК-генома.

Эти различия объясняют то, почему одни вирусы обладают инфицирующими нуклеиновыми кислотами, а другие — нет. Вирусы, которым не нужна полимераза в вирионе, могут продуцировать инфицирующую ДНК или РНК. В противоположность этому, такие вирусы как вирусы оспы, РНК-вирусы, имеющие антисмысловую РНК-цепь, двухцепочечные РНК-вирусы и ретровирусы, которым нужна полимераза вириона, не могут иметь в результате инфицирующую нуклеиновую кислоту. Еще несколько свойств вирусной мРНК описаны в разделе «Вирусная мРНК».

Следует обратить внимание на то, что два семейства вирусов используют обратную транскриптазу (РНК-зависимую ДНК-полимеразу) во время своего цикла размножения, но назначения у фермента во время цикла различны. Как описано в табл. 29–4, ретровирусы, такие как ВИЧ, используют свою геномную РНК в качестве матрицы для синтеза ДНК-посредника на ранней стадии цикла размножения. Тем не мене гепаднавирусы, такие как вирус гепатита В (HBV), используют РНК-посредник как матрицу для продукции своего ДНК-генома на поздней стадии цикла репликации.

Как только синтезирована вирусная мРНК либо с ДНК, либо с РНК вируса, она транслируется рибосомами клетки хозяина в вирусные белки, некоторые из которых относятся к **ранним белкам**, т. е. **ферментам**, необходимым для репликации вирусного генома, другие же — к **поздним белкам**, т. е. **структурным белкам** дочерних вирусов. (Термин «ранние» означает происходящее до репликации генома, и «поздние» — после репликации генома.) Наиболее важным из ранних белков для многих РНК вирусов является полимераза, которая будет синтезировать множество копий вирусного генетического материала для дочерних вирусных частиц. Не важно, как вирусы синтезируют свою мРНК, большинство из них производят закодированную в геноме вируса полимеразу (**репликазу**), которая реплицирует геном, т. е. производит множество копий родительского генома, которые станут геномами дочерних вирионов. В табл. 29–5 описано, какие вирусы кодируют собственную репликазу и какие используют полимеразы клетки хозяина для репликации своего генома.

Таблица 29–4. Сравнение работы обратной транскриптазы ВИЧ (ретровирус) и вируса гепатита В (гепаднавирус)

Тип вируса	РНК-матрица для обратной транскриптазы	ДНК-продукт обратной транскриптазы	Фаза репликации, в которую активна обратная транскриптаза
ВИЧ (ретровирус)	Геном	Не геном	Ранняя
Вирус гепатита В (гепаднавирус)	Не геном	Геном	Поздняя

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека.

Таблица 29–5. Происхождение генов, кодирующих полимеразу, реплицирующую вирусный геном

Тип полимеразы	Полимераза закодирована	Клинически значимые вирусы
ДНК	Клетка	Парвовирус B19, вирус папилломы человека
ДНК	Вирус	Вирусы герпеса (ВПГ, ВВО, ЦМВ, ВЭБ), аденовирус, вирус гепатита В, вирус оспы
РНК	Клетка	ВИЧ, HTLV
РНК	Вирус	Полиовирус, HAV, HCV, вирус гриппа, вирус кори, респираторный синцитиальный вирус, вирус бешенства, вирус краснухи, ротавирус, вирус Эбола, аренавирус, хантавирус

ВПГ — вирус простого герпеса, ВВО — вирус ветряной оспы, ЦМВ — цитомегаловирус, ВЭБ — вирус Эпштейна–Барр, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, HTLV — Т-лимфотропный вирус человека, HAV — вирус гепатита А, HCV — вирус гепатита С.

Некоторые вирусные мРНК транслируются в **полипептиды-предшественники**, **которые должны быть расщеплены протеазами** для выработки функциональных структурных белков (рис. 29–4 и табл. 29–6), тогда как другие вирусные мРНК транслируются прямо в структурные белки. Удивительный пример первого варианта имеет место во время репликации пикорнавирусов (например, полиовирусов, риновирусов и вируса гепатита А), в которой геном РНК, действуя как мРНК, транслируется в **одиночный полипептид**, который потом расщепляет-

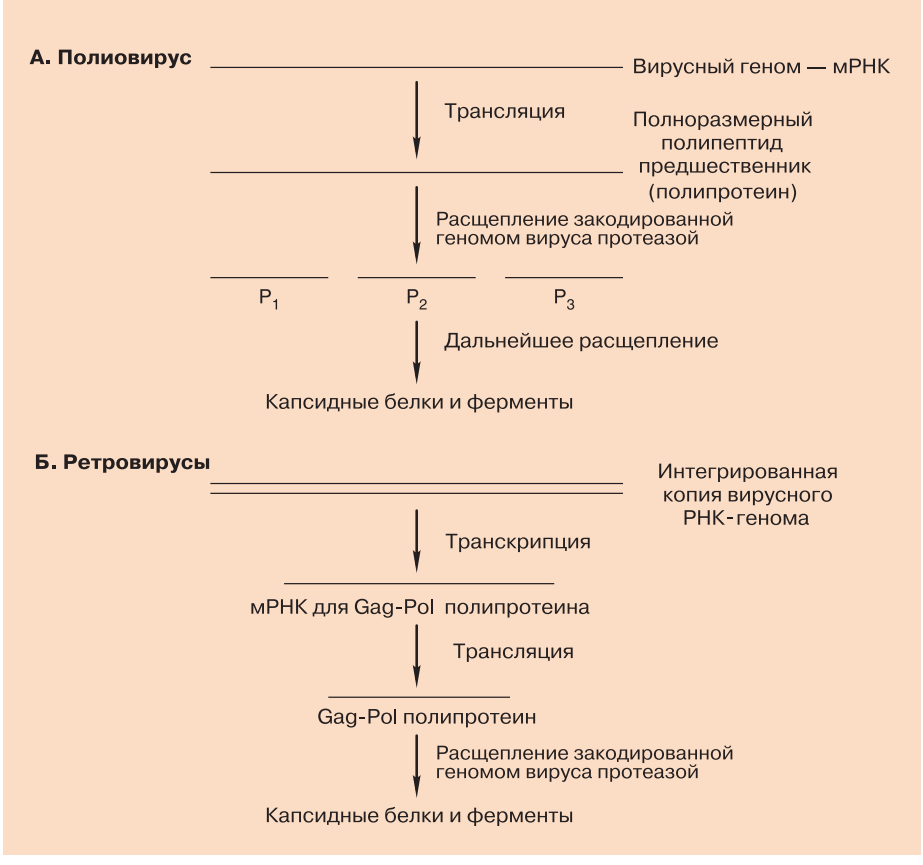


Рис. 29–4. Синтез вирусных полипептидов предшественников. **А:** мРНК полиовируса транслируется в полноразмерный полипептид-предшественник, который расщепляется закодированной вирусным геномом протеазой на функциональные вирусные белки. **Б:** мРНК ретровируса транслируется в полипептид-предшественник, который расщепляется закодированной вирусным геномом протеазой на функциональные вирусные белки. Расщепление Gag-Pol полипротеина-предшественника протеазой вириона происходит в юных вирионах, после того как они отпочковались из клеточной мембраны. В результате расщепления образуются капсидный белок (p24), матриксный белок (p17) и ферменты, такие как обратная транскриптаза и интеграза. Расщепление Env-полипротеина выполняется протеазой клетки, но не протеазой вириона. Ингибиторы протеазы вириона являются эффективными препаратами для лечения вируса иммунодефицита человека.

ся закодированной в геноме вируса протеазой на различные белки. Эта протеаза — один из белков одиночного полипептида, интересный пример протеазы, действующей по своему собственному полипептиду.

Другое важное семейство вирусов, в котором синтезируются полипептиды-предшественники, семейство ретровирусов. Например, гены *gag* и *pol* ВИЧ транслируются в полипептид-предшественник, который затем расщепляется закодированной вирусным геномом протеазой. Именно эту протеазу ингибируют лекарства, классифицируемые как **ингибиторы протеазы**. Флавивирусы, такие как вирус гепатита С и вирус желтой лихорадки, также синтезируют полипептиды-предшественники, которые для формирования функциональных белков необходимо расщепить. Другие вирусы, такие как вирусы гриппа и ротавирусы, напротив, имеют сегментированные геномы, и в каждом сегменте закодирован скорее специфический функциональный полипептид, чем полипептид-предшественник.

Репликация вирусного генома управляется по принципу **комплементарности**, который требует, чтобы цепочка синтезировалась с комплементарной последовательностью оснований; такая цепочка затем служит матрицей для синтеза собственно вирусного генома. Это должны прояснить следующие примеры из табл. 29–7: (1) полиовирусы синтезируют антисмысловые посредники, которые служат матрицей для смыслового генома; (2) вирусы гриппа, кори и бешенства образуют смысловые посредники, которые служат матрицей для антисмыслового генома; (3) ротавирусы синтезируют смысловую цепь, которая действует одновременно как мРНК и как матрица для антисмысловой цепи в двухцепочечном геноме РНК; (4) ретровирусы используют антисмысловую цепь ДНК посредника для формирования смысловой дочерней РНК; (5) вирус гепатита В использует свою мРНК в качестве матрицы для формирования дочерней двухцепочечной ДНК; и (6) другие двухцепочечные ДНК-вирусы реплицируют свои ДНК по тому же полуконсервативному процессу, по которому синтезируется клеточная ДНК.

Таблица 29–6. Протеазы, закодированные в вирусах, имеющих клиническое значение

Семейство вирусов	Природа белка	Место протеолитического расщепления	Вирусы, имеющие клиническое значение
Пикорнавирусы	Одиночный полипептид, сформированный в результате трансляции РНК всего генома	Цитоплазма	Полиовирус, риновирус, вирус гепатита А, вирус Коксаки
Флавивирусы	Одиночный полипептид, сформированный в результате трансляции РНК всего генома	Цитоплазма	Вирус гепатита С, вирус желтой лихорадки, вирус денге
Тогавирусы	Более одного полипептида, сформированы в результате трансляции субгеномной мРНК	Цитоплазма	Вирусы восточного и западного лошадиного энцефалита, вирус краснухи
Коронавирусы	Более одного полипептида, сформированы в результате трансляции субгеномной мРНК	Цитоплазма	Коронавирус
Ретровирусы	Более одного полипептида, сформированы в результате трансляции субгеномной мРНК	Почкующийся вирион	Вирус иммунодефицита человека, вирус Т-клеточной лейкемии человека

Таблица 29–7. Комплементарность репликации вирусного генома

Вирус прототип	Родительский геном[1]	Промежуточная форма	Дочерний геном
Полиовирус	+ оцРНК	– оцРНК	+ оцРНК
Вирусы гриппа, кори, бешенства	– оцРНК	+ оцРНК	– оцРНК
Ротавирус	дцРНК	+ оцРНК	дцРНК
Ретровирус	+ оцРНК	дцДНК	+ оцРНК
Парвовирус B19	оцДНК	дцДНК	оцДНК
Вирус гепатита B	дцДНК	+ оцРНК	дцДНК
Паповавирус, аденовирус, вирусы герпеса и оспы	дцДНК	дцДНК	дцДНК

[1] Сокращения: оц — одноцепочечная, дц — двухцепочечная, + смысловая цепь, – антисмысловая цепь.

В процессе репликации вирусного генома структурные капсидные белки используются для синтеза дочерних вирусных частиц. В некоторых случаях вновь реплицированные вирусные геномы могут служить матрицей для поздней мРНК при производстве этих капсидных белков.

Сборка и выход

Сборка дочерних частиц представляет собой упаковку вирусной нуклеиновой кислоты в капсид. О точных деталях этапов процесса сборки известно мало. Удивительно, но некоторые вирусы можно собрать *in vitro* с использованием только очищенных РНК и белка. Это указывает на то, что за специфичность взаимодействия отвечают РНК и белок, при этом ни расход энергии, ни работа ферментов не нужны.

Вирусные частицы выходят из клетки по одному из двух механизмов. Один механизм — разрыв клеточной мембраны и выброс юных частиц; так обычно

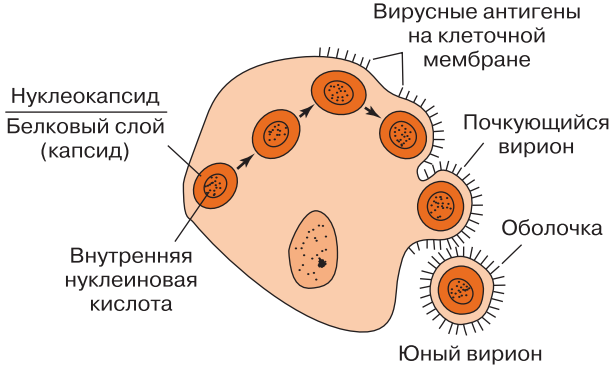


Рис. 29–5. Почкование. Большинство вирусов, покрытых оболочкой, получают свою липопротеиновую оболочку из клеточной мембраны. Матриксный белок опосредует взаимодействие между вирусным нуклеокапсидом и вирусной оболочкой. (С разрешения из: Mims CA. The Pathogenesis of infectious disease. 3rd ed, Academic Press. Copyright 1987 Elsevier.)

происходит у вирусов без оболочки. У вирусов, покрытых оболочкой, выход происходит **почкованием** наружной клеточной мембраны (рис. 29–5). (Исключение составляют вирусы семейства герпеса, члены которого получают свои оболочки из ядерных мембран чаще, чем из наружной клеточной мембраны.) Процесс почкования начинается, когда вирус-специфический белок проникает через клеточную мембрану в специфических точках. Далее происходит взаимодействие вирусного нуклеокапсида со специфической точкой мембраны, опосредуемое **матриксным белком**. Клеточная мембрана в этом месте выпячивается, и находящаяся в этой оболочке частица отпочковывается от мембраны. Почкование часто не повреждает клетку, которая в определенных случаях выживает, продуцируя почкованием большое количество вирусных частиц.

Лизогения

Типичный репликативный цикл чаще всего происходит, когда вирус инфицирует клетку. Однако некоторые вирусы могут использовать альтернативный путь, так называемый лизогенный цикл, при котором ДНК вируса интегрируется в хромосому клетки хозяина и в это время дочерних вирусных частиц не образуется (рис. 29–6). Нуклеиновая кислота вируса продолжает функционировать в интегрированном состоянии различными способами.

Одна из наиболее важных функций лизогении с медицинской точки зрения — синтез нескольких экзотоксинов в бактериях, таких как **дифтерия**, **ботулизм**, **холера** и **эритрогенные токсины**, закодированные в генах интегрированного бактериофага (**профага**). **Лизогенная конверсия** — термин, применяемый к новым свойствам, которые бактерия приобретает в результате экспрессии интегрированных генов профага (рис. 29–7). Лизогенная конверсия опосредуется трансдукцией бактериальных генов от донорской бактерии к бактерии реципиенту бактериофагами. **Трансдукция** — термин, описывающий перенос генов с одной бактерии на другую вирусами (см. рис. 29–7 и 29–8 на с. 18).

Лизогенный или «умеренный» цикл описан для λ-бактериофага, поскольку это наиболее понятная модель системы (рис. 29–8). Некоторые аспекты инфицирования опухолевыми вирусами и вирусами герпеса похожи на события лизогенного цикла лямбда-фага.

Инфицирование *E. coli* λ-фагом начинается с инъекции линейного двухцепочечного ДНК-генома через хвостик фага внутрь клетки. Линейная ДНК становится кольцевой, поскольку имеет одноцепочечные комплементарные фрагменты на концах. Лигаза сшивает молекулу в кольцо. Это важно, в клетку хозяина интегрируется именно кольцевая форма.

Выбор между путем, ведущим к лизогении, и путем, ведущим к полной репликации происходит в момент начала синтеза раннего белка. Проще говоря, выбор зависит от баланса двух белков: **репрессора**, кодируемого геном *c*-I, и его **антагониста**, кодируемого геном *cro* (рис. 29–9). Если доминирует репрессор, транскрипция других ранних генов прекращается и начинается лизогения. Транскрипцию ингибирует репрессор, связываясь с двумя зонами операторами, контролирующими синтез ранних белков. Если продукция гена *cro* препят-

ствует синтезу достаточного количества репрессора, результатом может стать гибель и лизис клетки. Одним из коррелятов лизогенного состояния является то, что репрессор может так же препятствовать репликации дополнительных λ-фагов, впоследствии инфицирующих. Такой «иммунитет» специфически на-

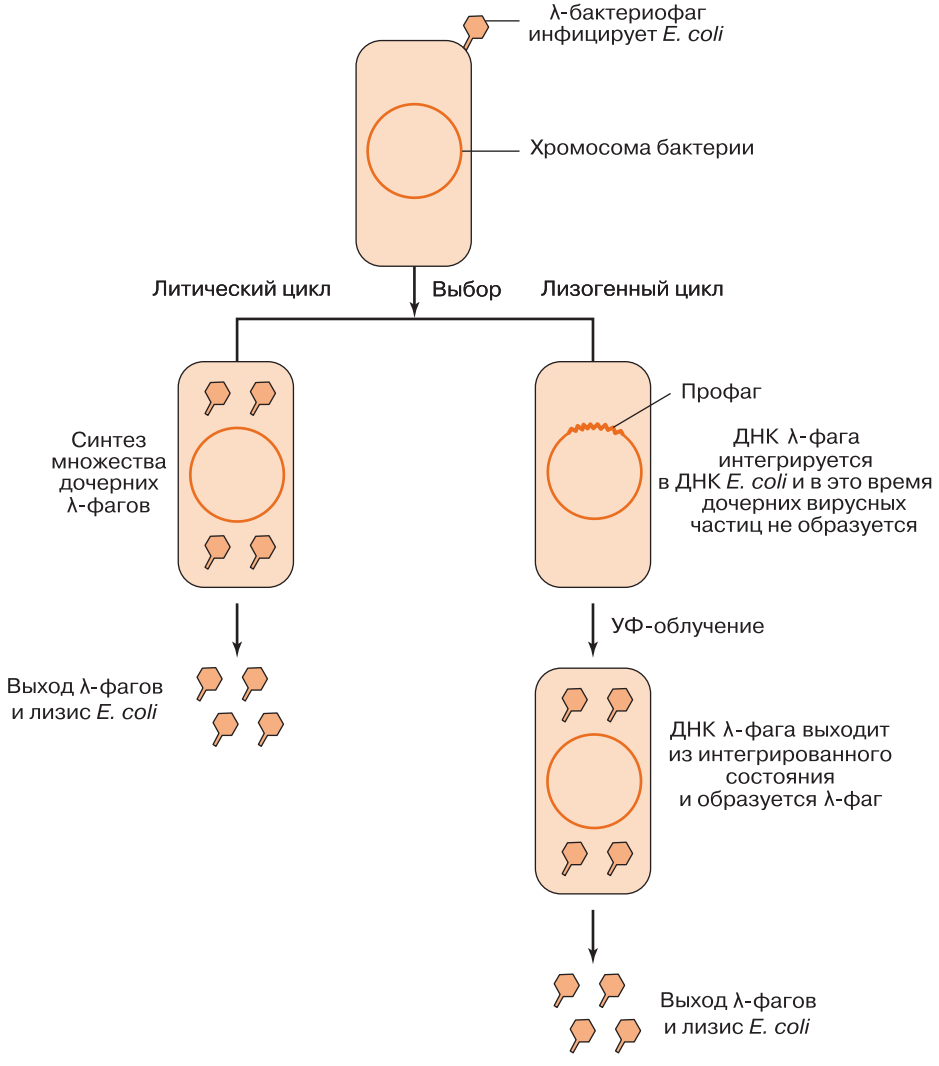


Рис. 29–6. Сравнение литического и лизогенного цикла репликации бактериофагов (фагов). В литическом цикле репликация фага завершается без перерыва. В лизогенном цикле репликация фага прерывается и ДНК фага интегрируется в ДНК бактерии. Интегрированная ДНК называется профагом и может оставаться в интегрированном состоянии длительное время. Если на бактерию воздействуют определенные активаторы, такие как УФ-облучение, ДНК профага выходит из бактериальной ДНК и фаг вступает в литический цикл, который заканчивается образованием дочернего фага.

правлен против λ-фагов, поскольку репрессор связывается только с оперонными зонами на λ-ДНК; другие патогены не повреждаются.

Следующий важный шаг лизогенного цикла — **интеграция** вирусной ДНК в клеточную ДНК. Она происходит при совпадении специфических зон прикрепления на λ-ДНК с гомологичными зонами на ДНК *E. coli* и интеграции (расщепление и восстановление) двух ДНК, опосредуемой закодированным в геноме фага рекомбинирующим ферментом. После интеграции вирусная ДНК называется **профагом**. Большинство лизогенных фагов интегрируются в одной или немногих нескольких специфических зонах, но некоторые, такие фаги как Мю (или мутатор), могут интегрировать свои ДНК во многих точках, и другие фаги, такие как Pl-фаг, никогда на самом деле не интегрируются, но остаются в «умеренном» состоянии вне хромосом, как это бывает у плазмиды.

Поскольку интегрированная ДНК вируса реплицируется параллельно с ДНК клетки, каждая дочерняя клетка наследует копию. Однако профаг интегрирован не постоянно. Он может быть индуцирован на запуск своего репликативного цикла под действием УФ-облучения и определенных химических веществ, повреждающих ДНК. УФ-облучение индуцирует синтез протеазы, расщепляющей репрессор. Затем начинают функционировать ранние гены, включая гены, ко-

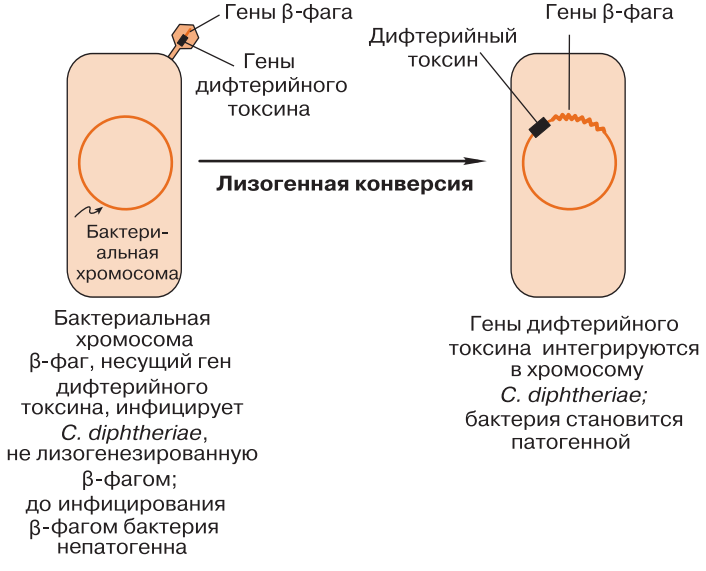


Рис. 29–7. Лизогенная конверсия. На левой панели трансдукция гена дифтерийного токсина β-бактериофагом приводит к лизогенной конверсии нелизогенизированной непатогенной *Corynebacterium diphtheriae*. На правой панели лизогенизированная бактерия-реципиент теперь может вырабатывать дифтерийный токсин и вызывать заболевание дифтерией. Обратите внимание на то, что внутри бактерии не образуется дочерних фагов, поскольку ген дифтерийного токсина замещает некоторые гены β-фага, необходимые для репликации. Таким образом, репликация β-фага становится невозможной. Лизогенезированную бактерию фаги не убивают и она может размножаться, вырабатывая дифтерийный токсин и вызывая заболевание.

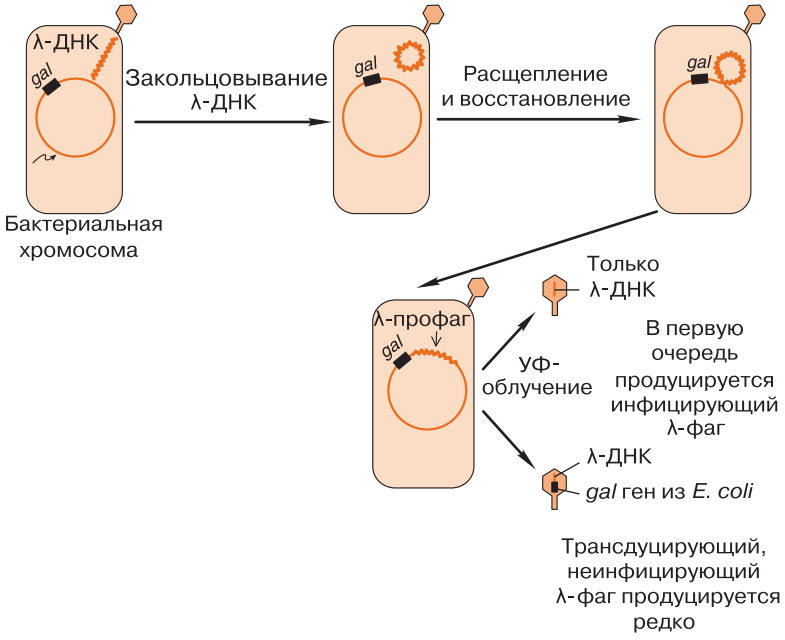


Рис. 29–8. Лизогения. Линейная ДНК λ-фага инъецируется в бактерию, закольцовывается и затем интегрируется в ДНК бактерии. После интеграции ДНК фаг называется профагом. Когда профаг индуцируется на вступление в репликативный цикл, может произойти искаженное отсечение ДНК фага, т. е. отсекаются часть ДНК фага и часть бактериальной ДНК, включая прилежащий *gal*-ген. Теперь *gal*-ген может быть трансдуцирован (перенесен) в другую бактерию. Трансдукция описана на рис. 4–4. (С разрешения из: Jawetz E *et al*. *Review of Medical Microbiology*. 17th ed. Впервые опубликовано Appleton & Lange. Copyright 1986 by McGraw-Hill.)

Интеграция генов	*c*-III	*N*	P_L	O_L	*c*-I	P_{RM}	O_R	P_R	*cro*	*c*-II	Репликация ДНК и генов капсидных протеинов

Рис. 29–9. Контроль лизогении. Вскоре после инфицирования начинается транскрипция генов *N* и *cro*. N-белок является антитерминатором, который делает возможной транскрипцию *c*-II и *c*-III и генов на *c*-II и *c*-III. Белок *c*-II усиливает продукцию белка репрессора *c*-I. *c*-I выполняет две важные функции: (1) он ингибирует транскрипцию на P_RO_R и P_LO_L, таким образом предупреждая репликацию фага и (2) является позитивным регулятором своего собственного синтеза путем связывания с P_{RM}. Точкой ключевого решения в лизогении является связывание либо *c*-I репрессора, либо *cro* белка с O_R точкой. Если *c*-I репрессор оккупирует OR, происходит лизогения, если O_R оккупирует белок *cro*, происходит репликация вируса. *N* — ген антитерминатор; *c*-I — ген репрессор; *c*-II и *c*-III — гены, влияющие на продукцию *c*-I; P_LO_L — левый промоутер и оператор; P_RO_R — правый промоутер и оператор; P_{RM} — промоутер поддержки репрессора; *cro* — ген, антагонизирующий репрессор *c*-I.

дирующие ферменты, которые вырезают профаги из ДНК клетки. Затем вирус завершает свой репликативный цикл, что ведет к продукции дочерних вирусов и лизису клетки.

Взаимоотношения лизогенности в бактериях с латентностью в человеческих клетках

Члены семейства вирусов герпеса, такие как вирус простого герпеса (HSV), вирус опоясывающего лишая, цитомегаловирус (ЦМВ) и вирус Эпштейна–Барр обладают латентностью — феноменом, при котором вирусы продуцируются в очень небольшом количестве или не продуцируются совсем сразу после первичной инфекции, но через некоторое время происходит реактивация и полная репликация вируса. Сходство с лизогенностью бактериофага очевидна.

Что известно о том, как вирусы герпеса инициируют и поддерживают латентное состояние? Вскоре после инфицирования нейронов HSV синтезируется комплект **ассоциированных с латентностью транскриптов** (LATS). Это не кодирующие регуляторные РНК, подавляющие репликацию вируса. Точный механизм этого действия не известен. Реактивация репликации вирусов наступает через какое-то время, когда исчезают гены, кодирующие LATS.

ЦМВ использует другие механизмы. В геноме ЦМВ закодирована микроРНК, ингибирующая трансляцию мРНК, необходимых для репликации вируса. Кроме того, в геноме ЦМВ закодированы белок и РНК, которые ингибируют апоптоз в инфицированных клетках. Это способствует выживанию инфицированных клеток.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Кривая роста вирусов

- Один вирион инфицирует клетку и в течение нескольких часов продуцируются сотни дочерних вирионов. Это значительное увеличение численности объясняет скорость распространения вирусов от одной клетки к другой.
- **Эклипсный период**: время, в которое вирусные частицы в инфицированной клетке не определяются. Оно наступает вскоре после инфицирования клетки.
- **Цитопатический эффект** (ЦПЭ): термин, используемый для описания повреждений, как морфологических, так и функциональных, вызываемых в клетке вирусом. В клинической лаборатории наличие вируса во взятой у человека пробе часто определяется по обнаружению ЦПЭ в культуре клеток.

Цикл роста вируса

- **Прикрепление**: взаимодействие белков на поверхности вируса со специфическими белковыми рецепторами на поверхности клетки является основным признаком как **видовой**, так и **органной специфичности** вируса.

- **Инфицирующая нуклеиновая кислота:** вирусный ДНК-геном или РНК-геном, полностью свободна от всех белков, может проходить полный репликативный цикл внутри клетки и продуцировать дочерние инфицирующие вирусы. Поскольку инфицирующая нуклеиновая кислота не имеет ассоциированного белка, она может проникать в клетку и там размножаться, на что не способен интактный вирион.
- **Полярность генома РНК-вируса:** геном РНК, имеющий такую же последовательность оснований, как и у мРНК, по определению является смысловой РНК. Большинство смысловых геномов транслируются в вирусные белки, не нуждаясь в полимеразе вириона. Исключение составляют ретровирусы, которые используют обратную транскриптазу в вирионе для переноса генома РНК в ДНК. Геном РНК, последовательность оснований которого дополняет мРНК, называется антисмысловым. Вирус с антисмысловым РНК-геномом должен иметь РНК-полимеразу в вирионе для синтеза его мРНК.
- **Экспрессия генов вируса:** всем вирусам для синтеза вирусоспецифических белков требуется вирусоспецифическая матричная РНК.
- **РНК-вирусы:** некоторые РНК-вирусы, такие как полиовирусы, имеют смысловой РНК-геном, который служит им мРНК, т. е. геном и есть мРНК. Другие вирусы, такие как вирусы гриппа, имеют антисмысловой РНК-геном и РНК-полимеразу в вирионе, которая синтезирует вирусную мРНК. Ротавирусы имеют двухцепочечный ДНК-геном и РНК-полимеразу в вирионе, которая синтезирует вирусную мРНК. Ретровирусы, такие как ВИЧ, имеют смысловой РНК-геном и ДНК-полимеразу в вирионе, которая синтезирует копию ДНК в РНК-геном. Эта ДНК служит матрицей, которую полимераза клетки хозяина использует для синтеза вирусной мРНК.
- **ДНК-вирусы:** большинство ДНК-вирусов, таких как вирусы герпеса, аденовирусы и вирусы папилломы имеют двухцепочечный ДНК-геном и используют РНК-полимеразу клетки хозяина для синтеза вирусной мРНК. Вирусы оспы имеют и двухцепочечный ДНК-геном, и РНК-полимеразу в вирионе, которая синтезирует вирусную мРНК. Вирусы оспы имеют РНК-полимеразу в вирионе, поскольку их репликация происходит в цитоплазме и они не имеют доступа к ДНК-полимеразе клетки хозяина, расположенной в ядре.
- **Репликация вируса:** репликация всех ДНК-вирусов происходит в ядре, за исключением вируса оспы, которая происходит в цитоплазме. Репликация всех РНК-вирусов происходит в цитоплазме за исключением ретровирусов, вирусов гриппа и гепатита D, которым необходим внутриядерный этап в цикле их размножения. Во многих вирусах закодирована репликаза, которая является ДНК- или РНК-полимеразой и синтезирует множество копий дочерних вирусных геномов.
- **Вирусный геном:** геном всех ДНК-вирусов двухцепочечный, за исключением парвовирусов, у которых он одноцепочечный. Геном всех РНК-вирусов одноцепочечный, за исключением реовирусов, например ротавирусов, у которых он двухцепочечный.

- **Вирусные белки:** ранние белки — типичные ферменты, применяемые для синтеза компонентов вируса, тогда как поздние белки — типичные структурные белки дочерних вирусов. Некоторые вирусы, такие как полиовирусы и ретровирусы, транслируют свою мРНК в полипротеины-предшественники, которые для продукции функциональных белков необходимо расщеплять.
- **Сборка и выход из клетки:** все вирусы, покрытые оболочкой, приобретают ее при почковании через наружную мембрану клетки, когда они из нее выходят, за исключением вируса герпеса, который приобретает оболочку при почковании через наружную мембрану ядра. Матрикс-белки опосредуют взаимодействие нуклеокапсида с оболочкой.
- **Лизогения:** процесс, при помощи которого вирусная ДНК интегрируется в ДНК клетки хозяина, репликация прекращается и дочерних вирусов не появляется. Позднее, если ДНК повреждена, например, УФ-облучением, вирусная ДНК вырезается из ДНК клетки хозяина и продукция дочерних вирусов возобновляется. Интегрированная вирусная ДНК называется **профагом**. Бактериальные клетки, несущие профаг, могут приобретать новые свойства, такие как способность продуцировать экзотоксины (например, дифтерийный токсин). **Трансдукция** — процесс, при котором вирусы переносят гены от одной клетки к другой. **Лизогенная конверсия** — процесс приобретения клеткой новых свойств в результате интеграции профага.

Практические вопросы:

USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Основы вирусологии», с. 1065) и Части XIII (с. 1141).

30

Генетика и генная терапия

Исследования генетики вирусов можно разделить на два основные направления: (1) изучение мутаций и других влияний на репликацию и патогенез и (2) изучение взаимодействия двух генетически различных вирусов, инфицирующих одну и ту же клетку. Кроме того, вирусы служат **векторами (переносчиками)** при генной терапии и в рекомбинантных вакцинах, два очень многообещающих направления в лечении генетических заболеваний и предупреждении инфекционных заболеваний.

Мутации

Мутации вирусных ДНК и РНК происходят по тем же механизмам замены оснований, делеций и смещения рамки, что описаны для бактерий в гл. 4. Возможно, наиболее важным практическим применением мутаций является производство вакцин, содержащих живые, ослабленные вирусы. Эти ослабленные мутанты теряют свою патогенность, но сохраняют антигенные свойства — таким образом индуцируют иммунитет, не вызывая заболевания.

Имеется два интересных вида мутантов. Первый — антигенные варианты, такие как часто возникающие у вирусов гриппа, имеющие измененный поверхностный белок, в связи с чем их не обезвреживают уже присутствующие у человека антитела. Антигенный мутант, таким образом, может вызывать заболевание, тогда как оригинал вида — нет. Устойчивые к лекарствам мутанты второго вида не чувствительны к противовирусным препаратам, поскольку мишень для лекарства, обычно вирусный фермент, была изменена.

Кондиционные летальные мутации крайне важны для определения функции вирусных генов. Эти мутации происходят нормально в разрешающих условиях, но теряют способность к репликации или экспрессии гена мутанта в запрещающих условиях. Например, чувствительные к температуре кондиционные летальные мутанты экспрессируют свой фенотип обычно при низкой (разрешающей) температуре, но при высокой (запрещающей) продукция гена мутанта инактивируется. В качестве специфического примера можно привести вирус саркомы Роу, который может трансформировать клетку в злокачественную при разрешающей температуре 37 °С. Если трансформированные клетки растут при запрещающей температуре 41 °С, их фенотип возвращается к нормальному виду. При восстановлении разрешающей температуры восстанавливается и злокачественный фенотип.

Следует отметить, что применение чувствительных к температуре мутантов в настоящее время введено в клиническую практику. Чувствительные к температуре мутанты вируса гриппа применяются для производства вакцин, поскольку этот вирус будет расти в более прохладных условиях верхних дыхательных путей, где он вызывает незначительную симптоматику и индуцирует антитела,

но он не будет расти в более теплых условиях ниже расположенных отделов дыхательных путей, где он может вызвать пневмонию.

Некоторые делеционные мутанты обладают необычными свойствами, будучи **дефектными интерферирующими вирусными частицами**. Они дефектны потому, что не способны к репликации, если делеция не поддерживается вирусом-хелпером. Такие частицы интерферируют с ростом нормальных вирусов, если они инфицировали первыми и заранее завладели необходимыми функциями клетки. Дефектные взаимодействующие частицы могут играть роль в лечении вирусных инфекций; они мешают продукции дочерних вирусов, ограничивая, таким образом, распространение вирусов на другие клетки.

Взаимодействие

Если клетку инфицируют два генетически различных вируса, возможно развитие трех разных процессов.

(1) **Рекомбинация** — обмен генами между двумя хромосомами, основанный на перекрещивании зон со значительной гомологичностью последовательности оснований. Рекомбинацию можно легко продемонстрировать на вирусах с двухцепочечной ДНК в качестве генетического материала, используемого для определения их генетической карты. Однако рекомбинация РНК-вирусов происходит с очень низкой частотой — если происходит вообще. **Пересортировка** — процесс, возникающий у вирусов с сегментированными геномами, таким как вирус гриппа, при котором они обмениваются сегментами. Обычно это приводит к значительно более высокой частоте обменов, чем при рекомбинации. Пересортировка сегментов РНК-вируса гриппа обусловливает частое антигенное изменение вируса, которое является причиной повторных эпидемий гриппа.

(2) **Комплементация** возможна, когда либо один, либо оба вируса, инфицирующих клетку, имеют мутацию, результатом которой становится нефункционирующий белок (рис. 30–1). Не мутировавший вирус дополняет другой, мутировавший, продуцируя функциональный белок, служащий обоим вирусам. Комплементация — важный способ, при помощи которого вирус-хелпер делает возможной репликацию дефективного вируса. Клинически важным примером комплементации может служить вирус гепатита В, предоставляющий свой поверхностный антиген вирусу гепатита дельта, который дефективен и не способен продуцировать свой собственный наружный белок.

Этот феномен становится основой комплементационного теста, который можно использовать для определения того, как много генов существует в геноме вируса. Для его выполнения необходимо определить, может ли вирус мутант А дополнять вирус мутант В. Если может, две мутации произошли в разных генах, поскольку они образуют разные комплементарные белки. Если не может, две мутации произошли в одном и том же гене и оба белка не функционируют.

Выполняя множество таких парных тестов с различными мутантами, можно определить функциональные домены комплементационных групп, соответствующих генам. Во избежание влияний рекомбинации необходим соответствующий контроль.

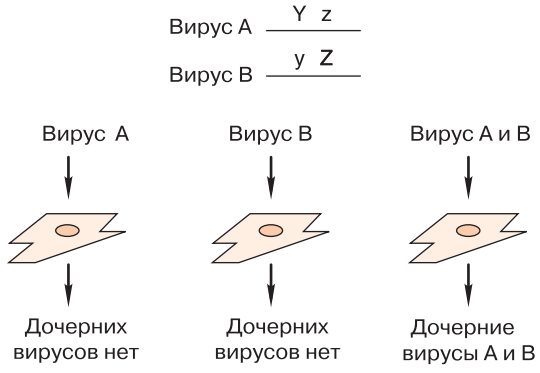


Рис. 30–1. Комплементация. Если *либо* вирус A, *либо* вирус B инфицируют клетку, продукции вирусов не происходит, поскольку у каждого имеется мутировавший ген. Если клетку инфицируют *и* вирус A, *и* вирус B, продукция белка гена Y вируса A, будет замещать вирус B, продукция белка гена Z вируса B будет замещать вирус A, результатом чего будет выработка дочерних вирусов как вируса A, так и B. Следует обратить внимание, что рекомбинации не происходит и потомство вируса A будет содержать мутировавший z-ген и потомство вируса B — ген-мутант y. Y, Z — функциональные гены, y, z — мутировавшие нефункциональные гены.

(3) При **фенотипическом смешивании** поверхностные белки типа B могут покрывать геном вируса типа A (рис. 30–2). Инфицирование клеток этим фенотипически смешанным вирусом теперь определяется его белковым покрытием типа B. Однако дочерние вирусы, образующиеся в результате этой инфекции, имеют покрытие типа A; только это закодировано в их генетическом материале типа A. Интересным примером фенотипического смешивания могут служить **псевдотипы**, состоящие из нуклеокапсида одного вируса и оболочки другого. Псевдотипы, составленные из нуклеокапсида вируса везикулярного стоматита (рабдовирус) и оболочки вируса иммунодефицита человека (ВИЧ, ретровирус), в настоящее время используются для изучения иммунной реакции на ВИЧ.

Генная терапия и рекомбинантные вакцины

В настоящее время вирусы используются в качестве вектора (переносчика) генетического материала двумя способами: (1) для доставки новых функциональных генов пациентам с генетическими заболеваниями (генная терапия) и (2) для производства новых вирусных вакцин, содержащих рекомбинантные вирусы, несущие гены нескольких различных вирусов, индуцирующих таким образом иммунитет к нескольким заболеваниям за одну иммунизацию.

Генная терапия

В настоящее время ретровирусы используются в качестве векторов (переносчиков) гена, кодирующего адениндеаминазу (ADA) с иммунодефици-

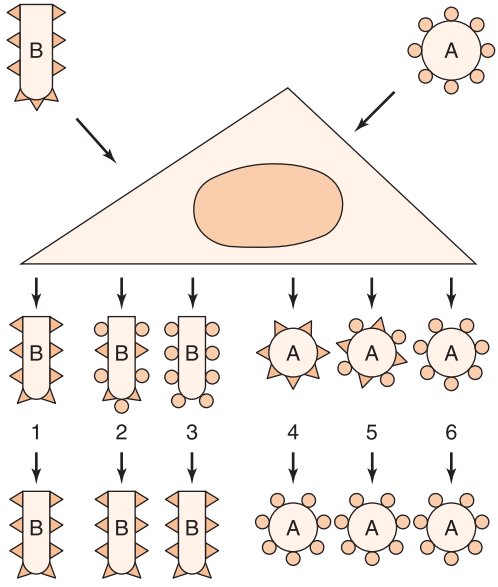


Рис. 30–2. Фенотипическое смешивание. Ретровирус (A) и рабдовирус (B) инфицируют одну и ту же клетку. В дочерние вирусы входят фенотипически смешанные частицы (2, 3, 4 и 5) и нормальные прогенные вирионы (1 и 6). Допустим, что вирус A может инфицировать клетки человека, но не клетки цыпленка (свойство, определяемое кольцевыми поверхностными белками) и что вирус B может инфицировать клетки цыпленка, но не клетки человека (свойство, определяемое треугольными поверхностными белками). Однако оба этих вируса могут инфицировать клетки мышей. Как показано на рисунке, шесть типов дочерних вирусов могут образовываться, когда оба вируса, A и B, инфицируют клетки мыши. Дочерний вирус 1 фенотипически не смешан и может инфицировать клетки цыпленка, но не клетки человека, поскольку у него есть треугольные поверхностные белки. Если дочерний вирус 1 инфицирует клетки цыпленка, дочерний вирус этой инфекции определяется геномом B и будет идентичен родительскому вирусу B. Дочерний вирус 2 фенотипически смешан и может инфицировать клетки цыпленка и клетки человека, поскольку у него есть как треугольные, так и кольцевые поверхностные белки. Следует обратить внимание: когда дочерний вирус 2 инфицирует либо клетки цыпленка, либо клетки человека, потомство этой инфекции определяется геномом B и будет идентично родительскому вирусу B. Дочерний вирус 3 фенотипически смешан и может инфицировать клетки человека, но не клетки цыпленка, поскольку у него есть кольцевые поверхностные белки. Следует обратить внимание: когда дочерний вирус 3 инфицирует клетки человека, потомство этой инфекции определяется геномом B и будет идентично родительскому вирусу B. (Интерпретацию дочерних вирусов 1, 2 и 3 можно использовать для понимания свойств потомства вирусов 4, 5 и 6.) (С разрешения из: Boettiger D. Animal virus pseudotypes. *Prog Med Virol*. 1979;25:37.)

том, причиной которого является дефект ADA-гена. Ретровирусы — прекрасные переносчики, поскольку ДНК-копия их РНК-генома стабильно интегрирована в ДНК клетки хозяина и интегрированные гены экспрессируются эффективно. Ретровирусы-переносчики получаются при удалении из вируса генов, кодирующих несколько вирусных белков и замещении их нужными генами человека, например геном ADA. Вирусные частицы продуцируются в клетках-хелперах, содержащих делетированные гены вируса и, таким образом, могут при помощи комплементации снабжать недостающими вирусными белками, необходимыми для репликации вируса. Ретровирусы, произведенные клетками-хелперами, могут инфицировать клетки пациента и внедрять человеческий ген в клетки, но вирусы не способны к репликации из-за недостатка нескольких вирусных генов. Эта неспособность вирусов к репликации есть важное достоинство генной терапии человека.

Рекомбинантные вакцины

Рекомбинантные вирусные вакцины содержат вирусы, созданные средствами генной инженерии для переноса генов других вирусов. Вирусы с крупными геномами, например вакциния вирус, — прекрасные кандидаты на эту роль. В отличие от рекомбинантного вируса любой ген вируса вакцинии, не являющийся критически важным для репликации, удаляется и внедряются гены из других вирусов, в которых закодирован антиген, извлекающий нейтрализующие антитела. Например, ген поверхностного антигена вируса гепатита В может быть внедрен в вирус вакцинии и экспрессирован в инфицированные клетки. Рекомбинантные вакцины в клинике пока не доступны, но вакцины этого типа обещают значительно повысить эффективность наших программ иммунизации.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Мутации в вирусном геноме могут продуцировать антигенные и устойчивые к лекарствам варианты. Кроме того, мутации могут продуцировать **ослабленные** варианты, которые не вызывают заболевания, но сохраняют свою антигенность и полезны в качестве вакцин.
- Чувствительные к температуре мутанты способны к репликации при низкой (разрешающей) температуре. Чувствительные к температуре мутанты вируса гриппа используются в качестве одной из вакцин против этого заболевания.
- **Пересортировка** (обмен) сегментов в геноме РНК-вируса гриппа важна для патогенеза мировых эпидемий, вызываемых этим вирусом.
- **Комплементация** происходит, когда один вирус продуцирует белок, который может быть использован другим вирусом. Клинически важным примером служит вирус гепатита D, использующий поверхностный антиген гепатита В как свой наружный покровный белок.

- **Фенотипическое смешивание** происходит когда два различных вируса инфицируют одну и ту же клетку и дочерние вирусы содержат белки обоих вирусов родителей. Это может наделять дочерние вирусы способностью инфицировать клетки видов, которые родительские клетки обычно инфицировать не могут.

Практические вопросы:

USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Основы вирусологии», с. 1065) и Части XIII (с. 1141).

31

Классификация вирусов, имеющих клиническое значение

Классификация вирусов основана на химических и морфологических критериях. Для классификации важны два основных компонента вирусов: (1) нуклеиновая кислота (ее молекулярный вес и структура) и (2) капсид (его размер, симметрия, наличие оболочки). Классификационная схема, основанная на этих факторах, приведена в табл. 31–1 и 31–2 для ДНК- и РНК-вирусов, соответственно. Эта схема была упрощена по сравнению с полной классификацией, чтобы выделить микроорганизмы, имеющие клиническое значение. Перечислены только семейства вирусов; подсемейства описаны в главах, посвященных соответствующим вирусам.

ДНК-содержащие вирусы

Семейства ДНК-вирусов описаны в табл. 31–1. Четыре семейства **простых безоболочечных** двадцатигранных вирусов — парвовирусы, аденовирусы, вирусы полиомы и папилломы — представлены в порядке увеличения размера частиц, так же как и три семейства вирусов с **оболочками**. Семейство гепаднавирусов, в которое входит и вирус гепатита В, и семейство вирусов герпеса относятся к оболочечным двадцатигранным вирусам. Самые большие вирусы, вирусы оспы, имеют сложную внутреннюю симметрию.

Парвовирусы

Это очень маленькие (22 нм в диаметре), безоболочечные двадцатигранные вирусы с одноцепочечной линейной ДНК. Существуют два типа парвовирусов: дефектные и недефектные. Дефектным парвовирусам, т. е. адено-ассоциированным вирусам, для репликации нужны вирусы-помощники. ДНК дефектных парвовирусов необычна, поскольку смысловую, или плюс-цепочечную ДНК и антисмысловую, или минус-цепочечную ДНК несут разные частицы. Лучшей иллюстрацией недефективных парвовирусов является вирус В19, который связан с апластическими кризами при серповидноклеточной анемии и инфекционной эритемой — не опасной детской болезнью, для которой характерна сыпь, похожая на «след пощечины».

Полиомавирусы

Это лишенные оболочки двадцатигранные вирусы (45 нм в диаметре) с двухцепочечной кольцевой плотно скрученной ДНК. Два полиомавируса человека — вирус JC, выделенный у пациентов с прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией, и вирус BK, выделенный из мочи пациентов с иммуно-

Таблица 31–1. Классификация ДНК-содержащих вирусов

Семейство вирусов	Наличие оболочки	Симметрия капсида	Размер вириона (нм)	МВ[4] ДНК ($\times 10^6$)	Структура ДНК[1]	Клинически значимые вирусы
Парвовирус	Нет	ДГ[3]	22	2	ОЦ, линейная	Вирус B19
Вирус полиомы	Нет	ДГ	45	3	ДЦ, кольцевая, туго скрученная	Вирусы JC и BK
Вирус папилломы	Нет	ДГ	55	5	ДЦ, кольцевая, туго скрученная	Вирус папилломы человека
Аденовирус	Нет	ДГ	75	23	ДЦ, линейная	Аденовирус
Гепаднавирус	Да[2]	ДГ	42	1,5	ДЦ, незамкнутая кольцевая	Вирус гепатита B
Вирус герпеса	Да	ДГ	100[2]	100–150	ДЦ, линейная	Вирус простого герпеса, вирус варицелла–зостер, ЦМВ, вирус Эпштейна–Барр
Вирус оспы	Да	Сложная	250×400	125–185	ДЦ, линейная	Вирус оспы и контагиозного моллюска

[1] ОЦ — одноцепочечная, ДЦ — двухцепочечная.
[2] Нуклеокапсид вируса герпеса достигает 100 нм, но размер оболочки варьирует. Размер вируса с оболочкой может достигать 200 нм в диаметре.
[3] ДГ — двадцатигранная.
[4] МВ — молекулярный вес.

суппрессией после пересадки почки. Полиомавирус и вакуолизирующий вирус обезьян 40 (вирус SV40) являются полиомавирусами мышей и обезьян соответственно, индуцирующими развитие злокачественных опухолей у разных видов.

Папилломавирусы

Это лишеные оболочки двадцатигранные вирусы (55 нм в диаметре) с двухцепочечной плотно скрученной ДНК. Патогенным для человека в этом семействе является вирус папилломы человека (HPV). Он вызывает папилломы (бородавки) на многих участках тела, определенные штаммы вызывают карциному шейки матки. Многие виды животных инфицируются вирусом папилломы, но эти вирусы видоспецифичны и не инфицируют человека.

Аденовирусы

Это безоболочечные двадцатигранные вирусы (75 нм в диаметре) с двухцепочечной линейной ДНК. Они вызывают фарингиты, заболевания верхних и нижних дыхательных путей и ряд других, менее распространенных инфекций. Существует около 40 антигенных типов, часть из которых вызывает саркомы у животных, но не вызывает опухолей человека.

Гепаднавирусы

Это вирусы (42 нм в диаметре) с двадцатигранным капсидом, покрытым оболочкой. ДНК двухцепочечная, кольцевая, что необычно, поскольку полная цепочка не является ковалентно замкнутым кругом и другая цепочка утрачивает приблизительно 25% своей длины. Патогеном для человека в этом семействе является вирус гепатита В.

Вирусы герпеса

Это оболочечные вирусы (100 нм в диаметре) с двадцатигранным нуклеокапсидом и двухцепочечной линейной ДНК. Они характерны тем, что вызывают латентные инфекции. Из них пять относятся к важным патогенам человека: вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов, вирус варицелла–зостер, цитомегаловирус и вирус Эпштейна–Барр (вызывающий инфекционный мононуклеоз).

Вирусы оспы

Это самые большие вирусы с похожей на кирпичи формой, необычного вида оболочкой и капсидом сложной симметрии. Название получили по виду поражения кожи (оспинам), которое они вызывают. Вирус ветряной оспы и контагиозного моллюска — важные члены семейства.

РНК-содержащие вирусы

14 семейств РНК-вирусов представлены в табл. 31–2. Сначала перечислены три семейства **безоболочечных двадцатигранных** вирусов, за ними три **оболочечных двадцатигранных** вируса. Остальные восемь семейств относятся к оболочечным спиральным вирусам; первые пять в качестве генома имеют одноцепочечную линейную ДНК, остальные три одноцепочечную кольцевую РНК.

Пикорнавирусы

Это самые маленькие РНК-вирусы (28 нм в диаметре). Они имеют одноцепочечную, линейную, несегментированную смысловую РНК в двадцатигранном капсиде без оболочки. Название «пикорна» происходит от *pico* (маленький), содержащий *RNA* (РНК). Два из них патогенны для человека: (1) энтеровирусы, такие как полиовирус, вирус Коксаки, эховирус и вирус гепатита А и (2) риновирусы.

Калицивирусы

Это три вируса без оболочки (38 нм в диаметре) с двадцатигранным капсидом. Они имеют одноцепочечную, линейную, несегментированную смысловую РНК. Два из них патогенны для человека: (1) вирусы Норуолк и гепатита Е. Таксономисты недавно переместили вирус гепатита Е в свой собственный род гепевирусов.

Реовирусы

Это вирусы, лишеные оболочки (75 нм в диаметре), с двумя двадцатигранными капсидными слоями. Они имеют 10 или 11 сегментов двухцепочечной линейной РНК. Название происходит от англ. *respiratory enteric orphan* — респираторно-энтеральная сирота, поскольку впервые реовирусы были обнаружены в дыхательном и желудочно-кишечном трактах и не ассоциировались ни с одним из заболеваний человека. Основной патоген человека — ротавирус, который вызывает диарею, главным образом у грудных детей. Геном ротавируса состоит из 11 сегментов двухцепочечной РНК.

Флавивирусы

Это вирусы, покрытые оболочкой, с двадцатигранным капсидом и одноцепочечной линейной несегментированной смысловой РНК. Флавивирусы включают вирусы гепатита С, желтой лихорадки, денге, Западного Нила, а также вирусы Св. Луиса и японского энцефалита.

Тогавирусы

Это оболочечные вирусы с двадцатигранным капсидом и одноцепочечной линейной несегментированной смысловой РНК. Для человека патогенны две основные группы: альфавирусы и рубивирусы. Группа альфавирусов включает вирусы восточного и западного энцефалита; группа рубивирусов состоит только из вируса краснухи.

Ретровирусы

Это оболочечные вирусы с двадцатигранным капсидом и двумя идентичными цепочками (выше упоминавшийся «диплоид») одноцепочечной линейной смысловой РНК. Термин «ретро» отражает обратную транскрипцию РНК-генома в ДНК. Клиническое значение имеют две группы: (1) группа онковирусов, в которую входят вирусы саркомы и лейкемии, например, вирус Т-клеточной лейкемии человека (HTLV) и (2) группа лентивируса («медленный вирус»), в которую входит вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и некоторые патогены животных, например вирус висна. Третья группа, спумавирусы, описана в гл. 46.

Ортомиксовирусы

Эти вирусы (миксовирусы) покрыты оболочкой, со спиральным нуклеокапсидом, имеют восемь сегментов одноцепочечной линейной антисмысловой РНК. Термин «миксо» отражает аффинитет этих вирусов к муцинам, а «орто» добавлено, чтобы отличить их от парамиксовирусов. Основной патоген человека — вирус гриппа.

Парамиксовирусы

Это оболочечные вирусы со спиральным нуклеокапсидом и одноцепочечной линейной несегментированной антисмысловой РНК. Важными патогенами человека являются вирусы кори, эпидемического паротита, парагриппа и респираторный синцитиальный вирус.

Рабдовирусы

Это цилиндрообразные вирусы, покрытые оболочкой, со спиральным нуклеокапсидом и одноцепочечной линейной несегментированной антисмысловой РНК. Одним из важных патогенов человека является вирус бешенства.

Филовирусы

Это вирусы, покрытые оболочкой со спиральным нуклеокапсидом и одноцепочечной линейной несегментированной антисмысловой РНК. По форме это высоко плеоморфные длинные жгутики, имеющие 80 нм в диаметре и до нескольких тысяч нанометров в длину. Термин «фило» означает «нить» и отражает длину жгутика. Патогенами человека являются вирусы Эбола и Марбург.

Коронавирусы

Это вирусы, покрытые оболочкой, со спиральным нуклеокапсидом и одноцепочечной линейной несегментированной смысловой РНК. Термин «корона» отражает наличие ореола из шипов, выступающих из оболочки. Коронавирусы вызывают инфекции дыхательных путей, такие как типичная простуда и тяжелый острый респираторный синдром у человека.

Аренавирусы

Это оболочечные вирусы со спиральным нуклеокапсидом и одноцепочечной кольцевой антисмысловой РНК и двумя сегментами. (Частью каждого сегмента является смысловой РНК и для описания этого необычного генома используется термин «амбисенс-РНК».) Термин «арена» означает «песок»: гранулы на поверхности вириона являются нефункционирующими рибосомами. Патогенны для человека вирусы лимфоцитарного хориоменингита и лихорадки Ласса.

Буниавирусы

Это вирусы, покрытые оболочкой со спиральным нуклеокапсидом и одноцепочечной кольцевой антисмысловой РНК и тремя сегментами. Некоторые буниавирусы содержат в своем геноме амбисенсные РНК (см. Аренавирусы). Термин «буниа» относится к прототипу, вирусу Буниамвера, названному по месту в Африке, где он был выделен. Эти вирусы вызывают энцефалит и различные лихорадки, такие как корейская геморрагическая лихорадка. Хантавирусы, такие как вирус Син Номбре (см. гл. 46), являются членами этого семейства.

Дельтавирус

Вирус гепатита дельта (HDV) — единственный член этого рода. Это покрытый оболочкой вирус с одноцепочечным, ковалентно замкнутым в кольцо антисмысловым РНК-геномом. Симметрия нуклеокапсида не определена. Это дефектный вирус, поскольку он не способен к репликации, если в этой же клетке нет вируса гепатита В (HBV). Последний нужен, поскольку в нем закодирован поверхностный антиген гепатита В (HBsAg), который служит наружным белковым слоем для HDV. РНК-геном HDV кодирует только один белок, белок внутренней среды, так называемый дельта-антиген.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Классификация вирусов основана в первую очередь на природе генома и наличии у вируса оболочки.
- Вирусы оспы, герпеса и гепаднавирусы — ДНК-вирусы, покрытые оболочкой, тогда как аденовирусы, полиомавирусы и парвовирусы — ДНК-вирусы без оболочек. Парвовирусы имеют одноцепочечную ДНК, у всех остальных семейств ДНК-вирусов ДНК двухцепочечная. ДНК гепаднавирусов (вируса гепатита В) в основном двухцепочечная, но имеет одноцепочечную зону.
- Пикомавирусы, калицивирусы и реовирусы — безоболочечные РНК-вирусы, тогда как у всех остальных семейств РНК-вирусов есть оболочка. Реовирусы имеют двухцепочечную РНК; у всех остальных семейств РНК-вирусов РНК одноцепочечная. Реовирусы и вирусы гриппа имеют сегментированную РНК; у всех остальных семейств РНК-вирусов РНК не сегментирована. Пикомавирусы, калицивирусы, флавивирусы, тогавирусы, ретровирусы и коронавирусы несут смысловую РНК; у всех остальных семейств РНК антисмысловая.

Практические вопросы:

USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Основы вирусологии», с. 1065) и Части XIII (с. 1141).

32

Патогенез вирусов

Способность вирусов вызывать заболевания можно рассматривать с точки зрения: (1) изменений, происходящих в отдельной клетке и (2) процессов, происходящих в организме инфицированного человека.

Инфицированная клетка

Результатом действия на клетку вирусной инфекции может быть: (1) смерть, (2) слияние клеток с образованием клеток многоядерных, (3) злокачественная трансформация и (4) отсутствие видимых морфологических или функциональных изменений.

Смерть клетки возможна вследствие подавления синтеза макромолекул. Сначала нередко происходит подавление синтеза белков клетки хозяина и это, по-видимому, наиболее важный эффект. Подавление синтеза ДНК и РНК может быть вторичным эффектом. Важно отметить, что синтез **клеточных** белков подавлен, но синтез **вирусных** белков продолжается. Например, полиовирус ингибирует фактор инициации, необходимый для трансляции клеточной мРНК в клеточные белки, но вирусная мРНК имеет специальную рибосом-инициирующую зону, позволяющую ей обходить фактор инициации и сохранять возможность синтеза вирусных белков.

Инфицированные клетки часто содержат **тельца включения**, которые представляют собой дискретные зоны, где содержатся вирусные белки или вирусные частицы. Для них характерно внутриклеточное или внутриплазматическое расположение, а внешний вид зависит от типа вируса. Одним из ярких примеров телец включения может служить клинический диагноз по **тельцам Негри**, эозинофильным цитоплазматическим включениям, обнаруживаемым в нейронах, инфицированных вирусом бешенства. Другой типичный пример — **включения «глаза филина»**, наблюдаемые в ядрах клеток, инфицированных цитомегаловирусом. Электронная микрофотография телец включения может способствовать диагностике при визуализации вирусных частиц типичной морфологии.

Слияние инфицированных вирусом клеток приводит к образованию **многоядерных гигантских клеток**, которые обычно образуются после инфицирования **вирусами герпеса** или **парамиксовирусами**. Слияние происходит в результате изменений клеточной мембраны, которые, по-видимому, обусловлены включением в мембрану вирусных белков. Клинической диагностике инфицирования кожи вирусом герпеса помогает обнаружение многоядерных гигантских клеток с эозинофильными внутриядерными включениями в соскобах кожи.

Признаком инфицирования клетки вирусом является **цитопатический эффект** (ЦПЭ). Это изменение внешнего вида инфицированной клетки начина-

ется с округления и потемнения клетки, кульминацией же становится либо лизис (дезинтеграция), либо формирование гигантской клетки. Выявление вируса в клинической пробе часто основывается на появлении ЦПЭ в культуре клеток. Кроме того, ЦПЭ является основой дискового теста (набора реагентов), важного метода количественного определения вирусов в пробе.

Инфицирование определенными вирусами вызывает злокачественную трансформацию, для которой характерны неограниченный рост, длительная выживаемость и морфологические изменения, такие как фокальные зоны округленных, нагроможденных клеток. Эти изменения более детально описаны в гл. 43.

Инфекция клеток, сопровождаемая продукцией вирусов возможна и **без** морфологических или больших функциональных изменений. Этот факт высвечивает обширность вариантов природы взаимодействия вируса с клеткой, от быстрого разрушения клетки до симбиоза, при котором клетка выживает и размножается, несмотря на репликацию вируса.

Инфицированный пациент

Патогенез инфицированного пациента включает: (1) трансмиссию вируса и его проникновение в хозяина; (2) репликацию вируса и повреждение клетки; (3) распространение вируса на другие клетки и органы; (4) иммунную реакцию, как в виде защиты хозяина, так и в виде дополнения к формированию определенного заболевания и (5) персистирование вируса в некоторых случаях.

Стадии типичной вирусной инфекции не отличаются от описанных в гл. 7 для бактериальных инфекций, а именно: **инкубационный период**, во время которого симптоматики нет, **продромальный период**, во время которого появляются неспецифические симптомы, **специфический период заболевания**, во время которого появляются характерные симптомы и **период восстановления**, во время которого заболевание исчезает и восстанавливается нормальное здоровье пациента. У некоторых пациентов инфекция персистирует и складывается состояние хронического носительства или латентной инфекции (см. ниже).

Трансмиссия и входные ворота

Вирусы могут попадать к человеку различными путями и через разные входные ворота (табл. 32–1). Например, передача от человека к человеку происходит с мокротой, слюной, кровью, спермой или контаминированными фекалиями пищевыми продуктами или водой. Передача с кровью происходит либо во время трансфузии, либо при использовании общей иглы инъекционными наркоманами, может содержать различные вирусы (и бактерии). Скрининг донорской крови на вирус иммунодефицита человека, Т-клеточный лимфотропный вирус, вирусы гепатита С и вирус Западного Нила (а равно и *Treponema pallidum*) значительно снизили риск инфицирования этими патогенами.

Передача вируса возможна от матери к ребенку через плаценту, во время родов или при грудном вскармливании (табл. 32–2). (Передача от матери к ребенку называется **вертикальной трансмиссией**. Передача от человека к человеку (не от матери ребенку) называется **горизонтальной трансмиссией**.)

Передача от животного к человеку возможна либо непосредственно при укусе хозяином резервуара, как при бешенстве, либо непрямым образом, при укусе насекомым вектором, например москитами, переносящими вирус от животного-резервуара человеку. Зоонозные заболевания, вызываемые вирусами, представлены в табл. 32–3. Кроме того, активация латентных, нереплицирующихся вирусов в активно реплицирующуюся форму возможна в самом человеке, без передачи из внешнего источника.

Таблица 32–1. Основные входные ворота главных патогенных вирусов

Входные ворота	Вирус	Заболевание
Дыхательные пути[1]	Вирус гриппа	Грипп
	Риновирус	Обычная простуда
	Респираторный синцитиальный вирус	Бронхиолит
	Вирус Эпштейна–Барр	Инфекционный мононуклеоз
	Вирус варицелла–зостер	Ветряная оспа
	Вирус простого герпеса 1-го типа	Герпес лабиалис
	Цитомегаловирус	Мононуклеозный синдром
	Вирус кори	Корь
	Вирус эпидемического паротита	Свинка
	Вирус краснухи	Краснуха
	Хантавирус	Пневмония
	Аденовирус	Пневмония
Желудочно-кишечный тракт[2]	Вирус гепатита A	Гепатит A
	Полиовирус	Полиомиелит
	Ротавирус	Диарея
Кожа	Вирус бешенства[3]	Бешенство
	Вирус желтой лихорадки[3]	Желтая лихорадка
	Вирус денге[3]	Денге
	Вирус папилломы человека	Папилломы (бородавки)
Половые пути	Вирус папилломы человека	Папилломы (бородавки)
	Вирус гепатита B	Гепатит B
	Вирус иммунодефицита человека	СПИД
	Вирус простого герпеса 2-го типа	Герпес гениталий и новорожденных
Кровь	Вирус гепатита B	Гепатит B
	Вирус гепатита C	Гепатит C
	Вирус гепатита D	Гепатит D
	Вирус иммунодефицита человека	СПИД
	Цитомегаловирус	Мононуклеозный синдром или пневмония
Через плаценту	Цитомегаловирус	Врожденные аномалии
	Краснуха	Врожденные аномалии

[1] Передача этих вирусов обычно происходит при вдыхании аэрозолей или со слюной.
[2] Передача этих вирусов обычно происходит фекально-оральным путем с контаминированной пищей или водой.
[3] Передача этих вирусов обычно происходит при укусе инфицированным животным.

Таблица 32–2. Вирусы, часто вызывающие перинатальные инфекции

Тип передачи	Вирус
Трансплацентарный[1]	Цитомегаловирус
	Парвовирус B19 вирус
	Вирус краснухи
Во время родов[2]	Вирус гепатита B
	Вирус гепатита C
	Вирус иммунодефицита человека[3]
	Вирус простого герпеса 2-го типа
	Вирус папилломы человека
При грудном вскармливании	Цитомегаловирус
	Т-клеточный лимфотропный вирус человека

[1] Обратите внимание, существуют бактерии, а именно *Treponema pallidum* и *Listeria monocytogenes*, и простейшие, а именно *Toxoplasma gondii*, которые также передаются трансплацентарно.
[2] Обратите внимание, существуют бактерии, а именно *Neisseris gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, и стрептококки группы B, которые также передаются с грудным молоком.
[3] ВИЧ также передается трансплацентарно и с грудным молоком.

Таблица 32–3. Клинически значимые вирусы, имеющие резервуар среди животных

Вирус	Животное-резервуар	Тип передачи	Заболевание
Вирус бешенства	В США — скунсы, еноты и летучие мыши; в развивающихся странах — собаки	Обычно через укус инфицированным животным, а также вдыхание аэрозоля или слюну	Бешенство
Хантавирус[1]	Оленьи мыши	Через вдыхание аэрозоля с сухим пометом	Хантавирусный легочный синдром (пневмония)
Вирус желтой лихорадки	Обезьяны	Укус москита *Aedes*	Желтая лихорадка
Вирус денге	Обезьяны	Укус москита *Aedes*	Денге
Вирусы энцефалита[2]	Дикие птицы, например воробьи	Укусы разных москитов	Энцефалит
ТОРС[3]-коронавирусы	Виверра	Вдыхание частиц аэрозоля	ТОРС
Вирус птичьего гриппа (HSN1)	Куры и другие птицы	Вдыхание частиц аэрозоля, помет	Грипп

[1] Вирус Син Нобре — клинически значимый вирус для США.
[2] Вирусы энцефалита, важные для США, включают вирусы восточного и западного лошадиного энцефалита, вирус Западного Нила и вирус энцефалита Св. Луиса.
[3] ТОРС — тяжелый острый респираторный синдром.

Локализованная или диссеминированная инфекция

Большинство вирусных инфекций либо **локализуются** во входных воротах, либо распространяются по организму **системно**, с кровью. Ярким примером локализованной инфекции может служить обычная простуда, вызываемая риновирусами, которая поражает только верхние дыхательные пути. Грипп локализуется в первую очередь в верхних и нижних дыхательных путях. Респираторные виру-

сы имеют короткий инкубационный период, поскольку размножаются прямо в слизистой, но у системных инфекций, таких как полиомиелит и корь, инкубационный период длительный, поскольку нужны виремия и вторичные зоны репликации.

Одна из наиболее понятных системных вирусных инфекций — паралитический полиомиелит (рис. 32–1). После попадания вируса полиомиелита в ЖКТ он инфицирует клетки тонкой кишки и в них размножается, а затем распростра-

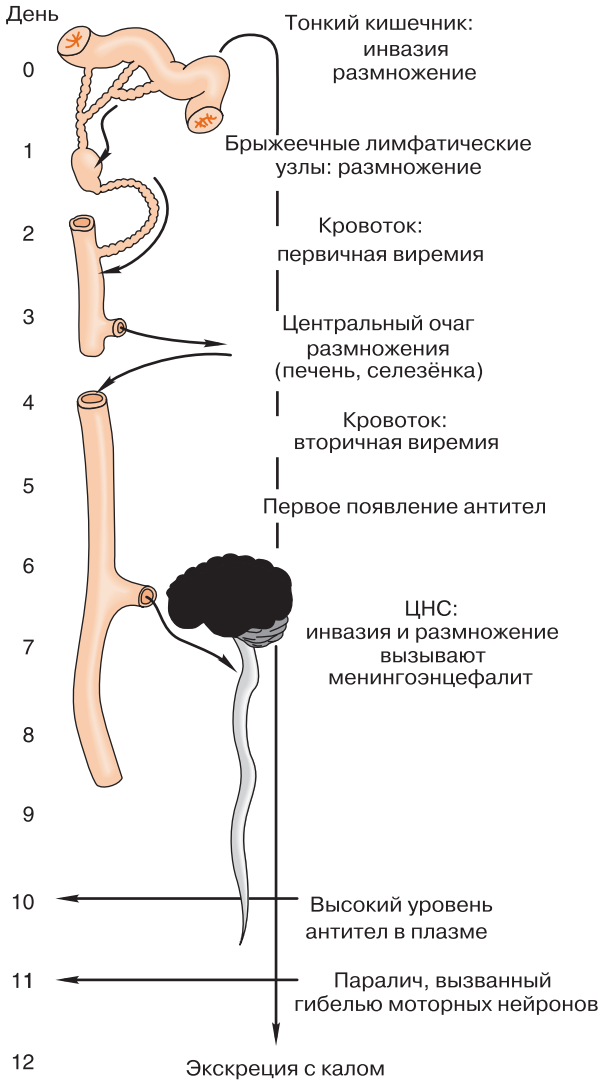


Рис. 32–1. Системная инфекция вирусом полиомиелита, вызывающая паралитический полиомиелит. (С разрешения из: Brooks GF, *et al*. *Medical Microbiology*. 20th ed. Впервые опубликовано Appleton & Lange. Copyright 1995 by McGraw-Hill.)

няется по брыжеечным лимфатическим узлам, где снова размножается. Затем он попадает в кровоток и переносится в центральную нервную систему, где повреждает клетки передних рогов спинного мозга, что ведет к формированию характерного мышечного паралича. Именно во время этой обязательной виремии циркулирующие IgG антитела, индуцированные полиовакциной, могут предупредить инфицирование вирусом центральной нервной системы. В результате репликации вируса в желудочно-кишечном тракте вирусы полиомиелита присутствуют в кале, что способствует дальнейшему их распространению.

Некоторые вирусные инфекции распространяются системно, не через кровоток, но скорее через ретроградный аксональный транспорт внутри нейронов. Так происходит у четырех важных патогенов человека: вирусы бешенства, простого герпеса 1-го и 2-го типов и вируса опоясывающего лишая. Например, вирус бешенства попадает в организм в месте укуса животным. Вирус инфицирует локальные чувствительные нейроны и передвигается к центральной нервной системе с ретроградным аксональным транспортом, где и вызывает энцефалит.

Некоторые молекулярные детерминанты патогенеза были выявлены при использовании реовирусной инфекции у мышей в качестве системной модели. Этот вирус имеет три различных наружных капсидных белка, каждый из которых играет определенную роль в течение инфекции. Один из них связывается со специфическими рецепторами на поверхности клетки и, таким образом, определяет тропность ткани. Второй белок передает резистентность к протеолитическим ферментам желудочно-кишечного тракта и действует как антиген, стимулирующий клеточную иммунную реакцию. Третий белок ингибирует синтез клеточной РНК и белков, что ведет к гибели клетки. В качестве альтернативы этот третий белок может играть роль в инициировании персистирующей вирусной инфекции.

Патогенез и иммунопатогенез

Симптоматика большинства вирусных заболеваний очевидна из-за гибели клеток в результате индуцированного вирусом подавления синтеза молекул. Гибель инфицированных вирусом клеток приводит к утрате функции и развитию симптоматики. Например, когда полиовирус убивает моторные нейроны, развивается паралич мышц, иннервируемых этими нейронами. Кровотечения, вызываемые вирусом Эбола, — следствие повреждения клеток сосудистого эндотелия, вызванного оболочечным гликопротеином вируса.

Однако есть заболевания, не обусловленные вирусным повреждением или гибелью инфицированных клеток. Например, ротавирусная диарея, вызывается в первую очередь стимуляцией нервной системы кишечника. Считается, что инфицированные ротавирусом энтероциты вырабатывают цитокины, которые стимулируют нейроны кишечника, что приводит к избыточной секреции жидкости и электролитов в просвет кишечника.

Есть и другие заболевания, при которых в патогенезе гибели клеток играет роль **иммунная атака**. В иммунопатогенезе принимают участие как цитотоксические Т-клетки, так и антитела.

(1) Лучше других систем изучен лимфоцитарный хориоменингит (ЛХМ) у мышей; ЛХМ возможен и у людей, но встречается очень редко. Когда вирус ЛХМ попадает в мозг взрослой мыши, происходит его размножение и затем мышь погибает. Однако когда вирус ЛХМ попадает в мозг новорожденной или иммунокомпрометированной взрослой мыши, животное остается здоровым, несмотря на интенсивную репликацию вируса. Когда иммунные лимфоциты попадают к этим инфицированным, но в остальном здоровым мышам, мышь погибает. Представляется более вероятным, что причиной гибели клеток становится иммунная атака цитотоксических Т-клеток на новый вирусный антиген в клеточной мембране, чем угнетение вирусом клеточных функций.

(2) Цитотоксические Т-клетки участвуют в патогенезе гепатитов A, B и C. Эти вирусы не вызывают цитопатического эффекта и повреждают гепатоциты в результате распознавания вирусных антигенов на поверхности гепатоцитов при помощи цитотоксических Т-клеток. Сыпь при кори аналогичным образом становится следствием атаки этих клеток на инфицированный эндотелий сосудов кожи.

(3) Иммуноопосредуемый патогенез также имеет место при формировании комплексов вирус-антитело-комплемент и происходит в различных тканях. Это происходит при гепатите B, при котором иммунные комплексы играют роль в развитии артритов, характерных для ранних стадий заболевания гепатитом B. Иммунные комплексы вызывают также артриты, наблюдаемые при инфекции парвовирусом B19 и вирусом краснухи. Патогенез пневмонии, которую вызывает респираторный синцитиальный вирус у грудных детей, относят на счет иммунных комплексов, формируемых IgG матери и вирусными антигенами.

Вирулентность

Разные вирусы существенно отличаются по способности вызывать заболевания. Например, существуют виды вируса полиомиелита, мутировавшие настолько, что утратили способность вызывать полиомиелит у иммунокомпрометированных лиц, т. е. они **ослаблены**. Эти виды используются в вакцинах. Гены вирусов, контролирующие их вирулентность и процесс вирулентности, изучены плохо.

Преодоление иммунной защиты

Преодолевать нашу иммунную защиту вирусы могут несколькими способами. Эти процессы часто называют **иммунная эвазия**. Во многих вирусах закодированы рецепторы для различных медиаторов иммунитета, таких как интерлейкин-1 (ИЛ-1) и фактор некроза опухоли (ФНО). Например, в геноме вируса вакцинии закодирован белок, связывающийся с ИЛ-1, а в вирусе фибромы закодирован белок, связывающийся с ФНО. После выхода из инфицированной вирусом клетки эти белки связываются с медиаторами иммунитета и блокируют их способность взаимодействовать с рецепторами их потенциальных целей, наших иммунных клеток, опосредующих иммунную защиту против вирусных ин-

фекций. При снижении нашей иммунной защиты вирулентность вируса растет. Закодированные геномом вируса белки, блокирующие медиаторы иммунной защиты, часто называют **подсадными цитокинами**.

Кроме того, некоторые вирусы (например, ВИЧ, ЦМВ) могут понижать экспрессию белков MHC класса I, таким образом ослабляя способность цитотоксичных Т-клеток убивать инфицированные вирусом клетки. Другие (например, вирус простого герпеса) ингибируют комплемент. Несколько вирусов (например, вирус Эпштейна–Барр, аденовирус и ВИЧ) синтезируют РНК, которые блокируют фосфорилирование фактора инициации (eIF-2), что снижает способность интерферона блокировать репликацию вируса (см. гл. 33). В геноме цитомегаловируса (ЦМВ) закодирована микроРНК, которая связывается с мРНК на поверхности клетки лиганда для естественных клеток-киллеров. Связывание с мРНК предупреждает синтез лиганда, что предупреждает уничтожение инфицированных ЦМВ клеток клетками-киллерами. Совокупность этих факторов вирулентности вирусов называется **вирокинез**.

Третий важный способ преодоления вирусами нашей иммунной защиты — обладание множеством антигенных типов (известном также как множественные серотипы). Клиническое значение вирусов, обладающих множеством серотипов, в том, что пациент может быть инфицирован одним серотипом, выздороветь и иметь антитела, которые защитят его от инфицирования этим серотипом в будущем; однако этот человек может быть инфицирован другим серотипом этого же вируса. Классическим примером вируса с множеством серотипов может служить риновирус, имеющий более 100 серотипов. Это объясняет, почему «типичная простуда», вызываемая риновирусом, столь типична. У вируса гриппа также множество серотипов, и тяжелые эпидемии гриппа возникают в связи с появлением нового антигенного типа. ВИЧ и вирус гепатита С имеют множество серотипов, в связи с чем трудно получить против них вакцину. Следует обратить внимание, что только некоторые вирусы имеют множество серотипов. Многие важные патогены человека (такие как вирусы кори, краснухи, опоясывающего лишая и бешенства) имеют только один серотип, некоторые всего несколько (например, у вируса полиомиелита три серотипа).

Персистирующая вирусная инфекция

При большинстве вирусных инфекций после клинического выздоровления пациента вирус не остается в его организме сколько-нибудь длительное время. Однако в определенных случаях вирус персистирует долго, либо в интактном виде, либо в виде субвирусных компонентов, например генома. Механизмы, которые могут играть роль в персистирующей вирусной инфекции, включают (1) интеграцию ДНК провируса в ДНК клетки хозяина, как это бывает с ретровирусами; (2) наличие иммунной толерантности, поскольку не формируются нейтрализующие антитела; (3) формирование комплексов антиген–антитело, которые остаются инфицирующими; (4) локализацию в иммунологически защищенном «убежище», например головном мозге; (5) быстрое антигенное варьирование; (6) передача от клетки к клетке без внеклеточной фазы, т. е. без попадания под действие антител и (7) иммуносупрессию, как при СПИДе.

Есть три типа персистирующей вирусной инфекции, имеющие клиническое значение. Они отличаются в первую очередь по времени появления вируса, симптомов заболевания и по тому, продуцируется ли обычно вирус инфицированными клетками.

Хроническое носительство инфекций

Некоторые пациенты, инфицированные определенными вирусами, продолжают длительное время выделять значительное количество вирусов. Такое **состояние носительства** может наступить после бессимптомных инфекций, равно как и после реального заболевания, и могут сами быть либо бессимптомными, либо протекать в виде хронического заболевания. Яркими клиническими примерами могут служить носители хронического гепатита С и инфицирование новорожденных вирусом краснухи и ЦМВ, при которых носители продолжают выделять вирусы годами.

Латентные инфекции

При таких инфекциях, лучшей иллюстрацией которых могут служить вирусы группы герпеса, пациент выздоравливает от первичной инфекции и продукция вируса прекращается. В последующем возможно **рецидивирование** симптоматики с возобновлением продукции вирусов. При инфицировании вирусом простого герпеса вирус в латентном состоянии проникает в клетки сенсорных ганглиев. Молекулярная природа латентного состояния неизвестна. Вирус простого герпеса 1-го типа, вызывающий инфекции главным образом глаз и лица, в тройничном ганглии латентен, тогда как вирус простого герпеса 2-го типа, вызывающий инфекции главным образом гениталий, латентен в поясничном и крестцовом ганглиях. Вирус варицелла–зостер, другой член семейства вирусов герпеса, вызывает ветрянку (ветряную оспу) в качестве первичной манифестации, а затем остается латентным, главным образом в клетках тройничных или торакальных ганглиев. Он может рецидивировать в форме болезненных везикул опоясывающего лишая, обычно на лице или туловище.

Медленные вирусные инфекции

Термин «медленные» отражает **затяжной период** между первичной инфекцией и развитием заболевания, который измеряется годами. В случаях, в которых причину удалось идентифицировать, цикл роста вируса оказывался нормальным, не затяжным; затяжными скорее были инкубационный период и прогрессирование заболевания. Два из этих заболеваний вызывают традиционные вирусы, а именно подострый склерозирующий панэнцефалит, развивающийся через несколько лет после перенесенной инфекции вирусом кори, и прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ), которую вызывает вирус JC, паповавирус. ПМЛ в первую очередь поражает людей, имеющих лимфомы или подавленный иммунитет. Другие медленные инфекции у людей, например, болезни Крейтцфельдта–Якоба и куру, могут быть вызваны нетрадиционными возбудителями, так называемыми **прионами** (см. гл. 28). Медленные вирусные инфекции описаны в гл. 44.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Инфицированная клетка

- Причиной гибели инфицированных клеток, вероятно, служит подавление синтеза клеточных белков. Трансляция вирусной мРНК в вирусные белки занимает рибосомы, препятствуя синтезу клеточных белков.
- **Тельца включения** — скопления вирионов в специфических местах клетки, что помогает лабораторной диагностике. Два важных примера: **тельца Негри** в цитоплазме клеток, инфицированных вирусом бешенства и **включения глаза филина** в ядрах клеток, инфицированных цитомегаловирусом.
- При инфицировании клеток определенными вирусами формируются гигантские многоядерные клетки, например, вирусами герпеса и парамиксовирусы, такой как респираторный синцитиальный вирус.
- **Цитопатический эффект** (ЦПЭ) — визуальные или функциональные изменения инфицированных клеток, обычно с последующей их гибелью.
- Злокачественная трансформация происходит, когда клетка инфицируется онкогенным вирусом. Трансформированные клетки способны к неограниченному росту.
- Некоторые инфицированные вирусом клетки визуально и функционально выглядят нормальными, продуцируя, тем не менее, большое количество дочерних вирусов.

Инфицированный пациент

- Вирусная инфекция у человека обычно проходит четыре стадии: инкубационный период, продромальный период, период специфического заболевания и период восстановления.
- Основными входными воротами служат дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, половые пути, но возможно проникновение через кожу, с кровью и через плаценту.
- Передача от матери к ребенку называется **вертикальной трансмиссией**; все другие виды передачи, т. е. фекально-оральный, воздушно-капельный и вследствие укусов насекомых называются **трансмиссией горизонтальной**. Различают передачу от человека к человеку или от животного к человеку.
- Наиболее серьезными вирусными инфекциями являются системные, при которых вирус проходит от входных ворот с кровью через разные органы. Однако некоторые локализуются в области входных ворот, такие как типичная простуда, вовлекающая только верхние дыхательные пути.

Патогенез

- Симптоматика вирусных заболеваний обычно обусловлена **гибелью инфицированных клеток с последующей утратой функции**. Например, полиовирус убивает нейроны, что ведет к параличу.

- **Иммунопатогенез** — процесс, который вызывает симптоматику вирусных заболеваний в большей степени, чем прямая гибель клеток под действием вируса. Один тип иммунопатогенеза — **атака цитотоксических Т-клеток**, которые распознают вирусные антигены на поверхности клетки и убивают **инфицированные вирусом клетки**. Повреждение печени, вызываемое вирусами гепатита, происходит по этому механизму. Другой тип — **формирование комплексов вирус–антитело**, **которые откладываются в тканях**. Артриты, сопровождающие инфицирования парвовирусом B19 или вирусом краснухи, развиваются по этому механизму.
- Вирулентность вирусов заметно отличается от одного вируса к другому и даже среди разновидностей одного вируса. Генетическая основа этих различий не вполне понятна. Виды с ослабленной вирулентностью часто используют в качестве вакцин.
- Вирусы могут преодолевать иммунную защиту, продуцируя **множество антигенов**, избегая инактивации антителами, а также **ингибируя синтез MHC белков I класса**, снижая способность клеток представлять вирусные антигены и ослабляя способность цитотоксических Т-клеток убивать инфицированные вирусом клетки. Вирусы также продуцируют рецепторы для иммуномедиаторов, таких как ИЛ-1 и ФНО, таким образом, ограничивая способность этих медиаторов активировать антивирусные процессы.

Персистирующие вирусные инфекции

- **Состояние носительства** характерно для людей, выделяющих вирусы в течение длительного периода времени и являющихся источником инфекции для других. Ярким клиническим примером может служить состояние носительства, часто сопровождающее инфицирование вирусом гепатита С.
- Латентные инфекции — инфекции, при которых не продуцируются вирусы в настоящее время, но которые могут реактивироваться в последующем. Ярким клиническим примером служит латентная инфекция, часто сопровождающая инфицирование вирусом простого герпеса.
- Медленные вирусные инфекции означают заболевания с длительным инкубационным периодом, часто измеряемым годами. Некоторые, такие как прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, вызываются вирусами, тогда как другие, такие как болезнь Крейцфельдта–Якоба, вызывается прионами. Основная локализация таких болезней — головной мозг.

Практические вопросы:

USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Основы вирусологии», с. 1065) и Части XIII (с. 1141).

33

Иммунная защита

Иммунную защиту от вирусов можно разделить на: (1) **неспецифическую**, в которой наиболее важны интерфероны и естественные клетки-киллеры, и (2) **специфическую**, включающую иммунитет, как гуморальный, так и клеточный. Интерфероны являются защитой первой линии, ранней, тогда как гуморальный и клеточный иммунитет становятся активными позднее, поскольку для индукции реакции их звена необходимо несколько дней.

Описание того, как вирусы преодолевают нашу иммунную защиту, представлено в гл. 32 (см. с. 407).

Неспецифическая защита

1. Интерфероны

Интерфероны представляют собой группу гликопротеинов, продуцируемых клетками человека после вирусных инфекций (или после воздействия других индуцирующих факторов). Они подавляют рост вирусов, **блокируя трансляцию вирусных белков**. Интерфероны делятся на три группы по природе клеток, а именно: лейкоциты, фибробласты и лимфоциты. Известны альфа-, бета- и гамма-интерфероны соответственно. Альфа- и бета-интерфероны индуцируют вирусы, тогда как гамма-интерфероны (иммунные Т-клетки) индуцируются антигенами и являются одним из эффекторов клеточного иммунитета (см. гл. 58). Интерфероны являются цитокинами, ингибирующими рост некоторых раковых клеток, бактерий и простейших, но здесь мы обратим внимание на их действие, подавляющее рост вирусов. Последующее обсуждение альфа- и бета-интерферонов сфокусировано на индукции и действии их антивирусного эффекта (рис. 33–1).

Индукция альфа- и бета-интерферонов

Мощными индукторами этих интерферонов являются вирусы и двухцепочечные РНК. Индукция не специфична для конкретного вируса; многие ДНК- и РНК-вирусы человека, животных, растений и бактерий похожи, хотя и различаются по эффективности. Открытие того, что хорошим индуктором является именно двухцепочечная РНК, но не одноцепочечные ДНК или РНК, породило гипотезу о том, что двухцепочечная РНК синтезируется как часть репликативного цикла всех индуцируемых вирусов. Двухцепочечная РНК полиовируса (rI-rC) — один из самых мощных индукторов и рассматривалась как антивирусный агент, но токсические побочные эффекты не позволили использовать ее в клинике. К слабым индукторам, представляющим микробиологический интерес, отно-

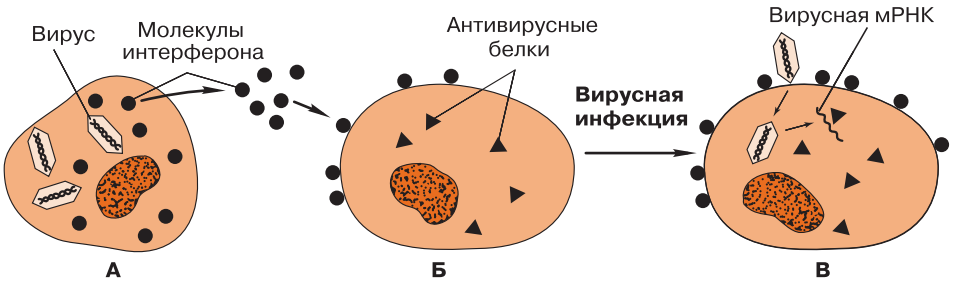


Рис. 33–1. Индукция и действие интерферона. **А**: Вирусная инфекция индуцирует синтез интерферона, который затем покидает инфицированную клетку. **Б**: Интерферон связывается с рецептором на поверхности неинфицированной клетки и индуцирует синтез трех новых кодированных клеткой ферментов (антивирусных белков). **В**: Новые вирионы проникают в клетку, но трансляция мРНК вируса подавляется индуцированными интерфероном антивирусными белками. Один из этих антивирусных белков является рибонуклеазой, которая разрушает мРНК вируса, а другой — киназой, которая фосфорилирует фактор инициации, ингибирующий синтез белка. (С разрешения из: Tortora G, Funk B, Case C. *Microbiology. An Introduction*. 5th ed. Benjamin/Cummings; 1995.)

сятся ряд внутриклеточных бактерий и простейших, а равно и определенные вещества, вырабатываемые бактериями, такие как эндотоксины.

Столь обширный перечень индукторов делает понятным, что **индукция** этих интерферонов **неспецифична**. Так же **неспецифично** и их ингибирующее **действие** на любой конкретный вирус. Однако они, как правило, специфичны в отношении **видов хозяина**, в которых они действуют; например, интерфероны, выработанные клетками человека, активны в клетках человека, но значительно менее эффективны в клетках других видов. Понятно, таким образом, что невозможно использовать каких-либо животных в качестве источников интерферонов для лечения человека. Но гены человеческого интерферона удалось клонировать, и в настоящее время интерферон для медицинского применения получают при помощи методик генной инженерии.

Действие альфа- и бета-интерферонов

Интерфероны ингибируют внутриклеточную репликацию **широкого спектра** как ДНК, так и РНК вирусов, но на метаболизм нормальных клеток оказывают мало влияния, т. е. они обладают замечательной степенью **селективного ингибирования**. Избирательность происходит из-за присутствия двухцепочечной РНК в инфицированных вирусом клетках, чего нет неинфицированных в клетках.

Интерфероны действуют, индуцируя синтез трех кодируемых клеткой белков, которые ингибируют трансляцию вирусной мРНК. Эти белки: (1) 2,5-олигонуклеотидсинтетаза, которая синтезирует аденинтринуклеотид [2,3-олиго (А)], (2) **рибонуклеаза**, которую активирует 2,3-олиго (А) и которая разрушает вирусные мРНК, и (3) протеинкиназа, которая фосфорилирует фактор инициации синтеза белка (eIF-2), таким образом инактивируя его. Эти три белка активируются двухцепочечной РНК, синтезированной во время репликации ви-

руса, в связи с чем эти белки эффективны в инфицированных вирусом клетках и не эффективны в неинфицированных.

Интерфероны не имеют **прямого влияния** на вирусные частицы вне клетки. Интерфероны не проникают в клетку, но действуют через связывание с рецептором на поверхности клетки, что становится для нее сигналом для синтеза рибонуклеазы и других антивирусных белков.

Поскольку интерфероны продуцируются в течение нескольких часов после начала репликации вируса, они могут действовать на ранней стадии вирусного заболевания и ограничивать распространение вируса. В противоположность этому, антитела появляются в крови только через несколько дней после инфицирования.

Альфа-интерферон был разрешен к применению у пациентов с остроконечными кондиломами и хроническим активным гепатитом, вызванным вирусом гепатита С. Гамма-интерферон снижает рецидивирование инфекции у пациентов с хроническим гранулематозным заболеванием (см. гл. 68). Интерфероны также используют клинически у пациентов с такими онкологическими заболеваниями, как саркома Капоши и волосато-клеточный лейкоз.

2. Естественные клетки-киллеры

Естественные клетки-киллеры (NK-клетки) — важная часть врожденной защиты против инфицированных вирусами клеток. Они называются «естественными» клетками-киллерами потому, что действуют без необходимости в воздействии вируса в прошлом и не специфичны ни для одного из вирусов. NK-клетки представляют собой Т-лимфоциты, но не имеют антигенных рецепторов. Они распознают инфицированные вирусами клетки по отсутствию белков MHC класса I на поверхности инфицированных вирусами клеток. NK-клетки убивают инфицированные вирусами клетки, секретируя перфорины и гранзимы, которые вызывают апоптоз инфицированных клеток. (Более подробную информацию см. на с. 773.)

3. Фагоциты

Макрофаги, в частности макрофаги, фиксированные в ретикулоэндотелиальной системе, и альвеолярные макрофаги, являются важным типом клеток, ограничивающим вирусную инфекцию. В отличие от них, полиморфно-ядерные лейкоциты являются основой защиты клеток от бактериальной инфекции.

4. α-Дефенсины

α-Дефенсины — это семейство положительно заряженных белков с антивирусной активностью. (Они обладают и антибактериальной активностью; см. гл. 8.) Эти белки взаимодействуют с вирусом иммунодефицита человека, связываясь с рецептором CXCR4 и блокируя проникновение вируса в клетку. Выработка α-дефенсинов может объяснить, почему у некоторых ВИЧ-инфицированных пациентов заболевание длительное время «не прогрессирует».

5. Аполипопротеин B-РНК-редактирующий фермент (APOBEC3G)

APOBEC3G — важный компонент врожденной иммунной защиты против ретровирусной инфекции, особенно против ВИЧ. APOBEC3G — это фермент, вызывающий гипермутации ДНК ретровирусов, дезаминируя цитозины как в мРНК, так и в ДНК ретровирусов, таким образом инактивируя эти молекулы и снижая инфекционную активность. ВИЧ сам защищает себя от этой врожденной иммунной защиты, продуцируя Vif (белок вирусной инфекционности), который противостоит APOBEC3G, препятствуя таким образом, развитию гипермутации.

6. Лихорадка

Повышение температуры тела может играть роль в иммунной защите, но ее значение не определено. Лихорадка может действовать двумя способами: (1) высокая температура тела может прямо инактивировать вирусные частицы, которые более чувствительны к нагреванию, чем вирусы без оболочки; (2) репликация некоторых вирусов снижается при высокой температуре; таким образом лихорадка может ингибировать репликацию.

7. Мукоцилиарное очищение

Механизм мукоцилиарного очищения дыхательных путей может защитить хозяина. Его нарушение происходит, например, в результате курения или частых вирусных инфекций дыхательных путей, особенно гриппа.

8. Обрезание

Есть данные о том, что обрезание предупреждает инфицирование тремя вирусами, передающимися половым путем: ВИЧ, вирусом папилломы человека (ВПЧ) и вирусом простого герпеса 2-го типа (ВПГ-2).

9. Факторы, модифицирующие иммунную защиту

Несколько факторов влияют на иммунную защиту неспецифическим или мультифакторным образом.

(1) Возраст существенно влияет на исход вирусной инфекции. В целом, у новорожденных и пожилых инфекции протекают тяжелее, чем у детей более старшего возраста и молодых взрослых. Например, грипп обычно протекает тяжелее у пожилых, чем у молодых взрослых, а инфекции, вызванные вирусом простого герпеса, протекают более тяжело у новорожденных, чем у взрослых.

(2) Повышенный уровень кортикостероидов предрасполагает к более тяжелому течению инфекций, вызванных некоторыми вирусами, такими как вирус варицелла–зостер; топическое применение кортизона при герпетическом кератите может усилить поражение глаз. Не ясно, как реализуются эти эффекты, поскольку кортикостероиды могут вызывать ряд эффектов,

которые могут иметь к этому отношение, например, лизис лимфоцитов, ослабление мобилизации моноцитов, подавление продукции интерферона и стабилизация лизосом.

(3) Плохое питание ведет к более тяжелому течению вирусных инфекций, так, в развивающихся странах летальность в результате кори значительно выше, чем в развитых странах. Недостаточное питание вызывает снижение продукции иммуноглобулинов и активности фагоцитов, а равно и целостности кожных покровов и слизистых оболочек.

Специфический иммунитет

Есть данные о существовании естественной резистентности к некоторым вирусам определенных видов, которая, по-видимому, основана на отсутствии рецепторов на клетках резистентных видов. Например, некоторые люди резистентны к ВИЧ-инфекции потому, что у них нет одного из хемокиновых рецепторов, опосредующих проникновение вируса в клетку. Однако до сих пор наиболее важным типом защиты остается **приобретенный иммунитет**, либо приобретенный активно, в результате воздействия вируса, либо пассивно, с иммунизированной плазмой. Активный иммунитет может развиться в процессе реального заболевания, во время бессимптомной инфекции или в результате вакцинации.

1. Активный иммунитет

Активный иммунитет, в форме как антител, так и цитотоксических Т-клеток, очень важен для предупреждения вирусных заболеваний. Первое воздействие вируса, будь оно вызвано бессимптомным или реальным заболеванием, стимулирует продукцию антител и активацию цитотоксических Т-клеток. Роль, которую играют эти антитела и цитотоксические Т-клетки в восстановлении от первой инфекции, не определена и может быть разной у разных вирусов, но ясно, что они играют принципиальную роль в защите от заболеваний при инфицировании тем же вирусом в будущем.

Длительность защиты варьирует; диссеминированная вирусная инфекция, такая как корь и эпидемический паротит, создают пожизненный иммунитет к рецидивам, но локальные инфекции, такие как типичная простуда, обычно создают кратковременный иммунитет, всего на несколько месяцев. IgA создает защиту от вирусов, проникающих через слизистую оболочку дыхательных путей или ЖКТ, а IgM и IgG защищают от вирусов, проникающих через кровь или распространяющихся с кровотоком. Пожизненная защита от системных вирусных инфекций, таких как детские болезни корь и ветрянка, — функция анамнестической (вторичной) реакции IgG. У определенных респираторных вирусов, таких как парагрипп и респираторный синцитиальный вирус, титр IgA в мокроте из дыхательных путей коррелирует с защитой, тогда как титр IgG — нет. К сожалению, защита IgA против большинства вирусов дыхательных путей обычно длится менее 5 лет.

Роль активного иммунитета в выздоровлении после вирусных инфекций не определена. Поскольку выздоровление наступает раньше появления опре-

деляемых гуморальных антител, иммуноглобулины могут не играть важной роли. Так же и дети с агаммаглобулинемией выздоравливают от кори нормально, и их можно успешно иммунизировать против кори, что указывает на важную роль клеточного иммунитета. В пользу этого свидетельствует и то, что дети с врожденным Т-клеточным дефицитом склонны к тяжелому течению инфекции, вызванной вирусами кори и герпеса. Т-клетки играют важную роль в выздоровлении после многих — но не всех — вирусных заболеваний.

Защита, создаваемая активным иммунитетом, может быть нарушена феноменом **первоначального антигенного нарушения**. Этот термин появился в результате наблюдения за тем, что когда человек подвергается воздействию вируса, перекрестно реагирующего с другим вирусом, инфекцию которым этот человек уже перенес в прошлом, против первоначального вируса может быть выработано больше антител, чем против текущего. Иммунологическая память клеток может реагировать на первоначальное антигенное воздействие в большей степени, чем на последующее. Люди с антителами к вирусу гриппа типа A_1 при воздействии вируса типа A_2 продуцировали больше антител к A_1, но очень мало к A_2. Это служит основной причиной тяжелой геморрагической лихорадки денге (см. гл. 42). Данный феномен имеет еще два последствия: (1) попытки вакцинировать людей против различных типов гриппа могут быть менее эффективными, чем ожидалось; (2) результаты эпидемиологических исследований, основанных на измерении титров антител, могут вводить в заблуждение.

Как антитела подавляют вирусы? Есть два основных механизма. Первый — это **нейтрализация** вирулентности вируса при связывании антител с белками на наружной поверхности вируса. Это связывание имеет два эффекта: (1) оно может предупредить взаимодействие вируса с клеточными рецепторами и (2) перекрестно связать вирусные белки и стабилизировать вирус, в результате чего не происходит сброса белкового слоя. Таким образом блокируется репликация вируса. Более того, «облепленный» антителами вирус быстрее подвергается фагоцитозу, чем нормальные вирусы, процесс похож на опсонизирующий эффект антител на бактерии. Антитела не разрушают вирусные частицы; инфекционность вируса может полностью восстановиться после его диссоциации из комплекса вирус–антитело. Неполные, так называемые «блокированные», антитела могут вредить нейтрализации и формировать иммунные комплексы, играющие важную роль в патогенезе определенных заболеваний. Некоторые вирусы, такие как вирусы герпеса, могут передаваться от одной клетки к другой через межклеточные контакты, ускользая, таким образом, от нейтрализующего действия антител.

Антитела, препятствующие прикреплению (абсорбции и пенетрации) вирусов к поверхности клетки, называются нейтрализующими антителами. Следует обратить внимание на то, что нейтрализующие антитела направлены против поверхностных белков вирусов, обычно — против белков, вовлеченных во взаимодействие вирусов с рецепторами на поверхности клетки хозяина. Антитела, образовавшиеся против внутренних компонентов вируса, например антигена вируса гепатита В, инфекционность вируса не нейтрализуют.

Второй основной механизм подавления вирусов — это **лизис инфицированных вирусом клеток** в присутствии антител и компонентов комплемента. Антитела связываются с новыми вирус-специфическими антигенами на поверхности

клетки и затем с комплементом, который ферментативно разрушает мембрану клетки. Поскольку клетка погибает до полного завершения продукции вируса, распространение вируса значительно снижается.

Лизис инфицированных вирусом клеток также вызывают цитотоксические Т-лимфоциты. Эти CD8+ Т-клетки распознают вирусный антиген, только если он присутствует вместе с белками MHC I класса (см. гл. 58). Они убивают инфицированные вирусом клетки тремя способами: (1) выделяя **перфорины**, которые проделывают отверстия в мембране инфицированных клеток; (2) выделяя в инфицированную клетку протеолитические ферменты (**гранзимы**), где они разрушают ее содержимое, и (3) активируя **FAS-белок**, вызывающий программированную смерть клеток (**апоптоз**).

Не все вирусные инфекции вызывают появление антител. Толерантность к вирусным антигенам возможна, когда вирусная инфекция развивается у плода или новорожденного. Моделью системы, демонстрирующей толерантность, является лимфоцитарный хориоменингит (ЛХМ) у мышей. Если вирус ЛХМ внедрить новорожденной мыши, начинается активная репликация вируса, но антитела не образуются на протяжении всей жизни животного. Вирус распознается как «безопасный», поскольку он присутствовал во время созревания иммунной системы. Если ЛХМ-вирус введен взрослой мыши, происходит нормальное формирование антител. Примеров тотальной толерантности к вирусам человека не существует; даже при врожденном синдроме краснухи, когда вирус инфицирует плод, некоторое количество антител к вирусу краснухи все же образуется. Однако продукция и выделение вируса могут продолжаться месяцами или годами.

Подавление клеточной реакции может произойти во время инфицирования некоторыми вирусами. Хорошо известный пример — утрата реакции туберкулинового кожного теста при инфицировании вирусом кори. Подавление может также вызвать инфицирование цитомегаловирусом или ВИЧ. Некоторые вирусы снижают количество белков MHC I и II классов, производимых клетками, что может быть механизмом, при помощи которого эти вирусы подавляют клеточный иммунитет.

2. Пассивный иммунитет

Введение человеческой плазмы, содержащей соответствующие антитела, быстро обеспечивает кратковременный иммунитет у лиц, подвергшихся воздействию определенных вирусов. Термин «пассивный» означает введение **заблаговременно созданных антител**. Для этой цели применяются два типа иммуноглобулиновых препаратов. Одни препараты обладают высоким титром антител против специфического вируса, а другие являются образцом плазмы доноров, содержащим гетерогенную смесь антител с низким титром. Иммуноглобулины готовят спиртовым фракционированием, которое удаляет из плазмы все вирусы. Три наиболее часто применяемых препарата с высоким титром назначают для предупреждения гепатита В, бешенства и ветрянки. Иммуноглобулины с низким титром используют главным образом для предупреждения гепатита А у людей, планирующих поездку в регионы, где эта инфекция гиперэндемична.

Два отдельных примера пассивной иммунизации включают передачу IgG от матери плоду через плаценту и передачу IgA от матери грудному ребенку с молозивом.

3. Массовый иммунитет

«Массовый иммунитет» (также известный как «коллективный иммунитет») — защита человека от инфекции за счет того, что другие члены общества (масса) становятся **неспособными передавать вирус человеку**. Массового иммунитета можно добиться, иммунизируя население вакциной, прерывающей передачу, такой как живая ослабленная вакцина против полиомиелита, но это невозможно посредством вакцины, которая не прерывает передачу, такой как убитая вакцина против полиомиелита (даже при том, что она защищает иммунизированного человека от заболевания). Следует заметить, что массовый иммунитет возникает под действием живой полиовакцины в первую очередь потому, что она индуцирует секрецию IgA в кишечнике, что подавляет инфекцию, вызванную вирулентными вирусами, таким образом предупреждая передачу их окружающим. Кроме того, живой вирус в вакцине сохраняет способность к репликации и распространяется на других членов популяции, таким образом увеличивая число защищенных людей. Однако при рассмотрении массового иммунитета важной чертой является индукция IgA, которая препятствует трансмиссии.

Массовый иммунитет возможен как в результате естественной инфекции, так и вакцинации. Например, вирусные заболевания, такие как корь, развиваются приблизительно у 90% группы, и если те, кто выздоровел, имели достаточный иммунитет для того, чтобы защитить себя от инфицирования, и служат источником вируса для окружающих, то оставшиеся 10% группы защищены массовым иммунитетом.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Интерфероны

- Интерфероны ингибируют репликацию вируса, блокируя продукцию вирусных белков, в первую очередь **разрушая вирусную мРНК**. Они **индуцируют синтез рибонуклеазы**, специфически расщепляющей вирусную мРНК, но не мРНК клетки.
- **Вирусы и двухцепочечная РНК являются наиболее мощными индукторами** интерферонов. Многие вирусы индуцируют интерфероны, и многие вирусы ингибируются интерферонами, т. е. ни индукция интерферонов, ни их действие не специфичны.
- Интерфероны действуют, связываясь с рецепторами на поверхности клеток, что для клетки становится сигналом для синтеза рибонуклеазы и других антивирусных белков. Интерфероны не проникают в клетку и не действуют на внеклеточные вирусы.
- Альфа- и бета-интерфероны обладают более мощной антивирусной активностью, чем гамма-интерферон. Последний действует главным образом как интерлейкин, активирующий макрофаги.

Другие виды неспецифического иммунитета

- Естественные клетки-киллеры (NK-клетки) — **лимфоциты**, **разрушающие клетки**, **инфицированные различными вирусами**,

т. е. они не специфичны. NK-клетки не имеют антигенных рецепторов на своей поверхности, в отличие от Т- и В-лимфоцитов. NK-клетки **распознают и разрушают клетки**, **поверхность которых не несет MHC-белки класса I**. Они убивают клетки по тому же механизму, что и цитотоксические Т-клетки, т. е. секретируя перфорины и гранзимы.

- Важными элементами защиты являются фагоцитоз макрофагами и выведение слизи реснитчатым эпителием дыхательных путей. Их повреждение предрасполагает к вирусной инфекции.
- Повышение уровней кортикостероидов подавляет различные элементы защиты и предрасполагает к тяжелой вирусной инфекции, особенно диссеминированной инфекции вирусом герпеса. Неполноценное питание предрасполагает к инфекции вирусом кори в развивающихся странах. У очень молодых и очень пожилых людей вирусные инфекции протекают особенно тяжело.

Специфический иммунитет

- **Активный иммунитет к вирусам осуществляется как антителами, так и цитотоксическими Т-клетками.** Он может быть создан либо под действием вируса, либо при помощи вирусной вакцины.
- **Пассивный иммунитет опосредован антителами**, **образовавшимися у других людей или животных**.
- **Активный иммунитет сохраняется значительно дольше**, **чем пассивный**. Активный иммунитет длится годами, тогда как пассивный сохраняется от нескольких недель до нескольких месяцев.
- **Пассивный иммунитет начинает действовать немедленно**, **тогда как активному иммунитету необходимо 7–10 дней на первичную реакцию** (или 3–5 дней для вторичной реакции) для стимуляции необходимого количества антител.
- **Массовый иммунитет** — защита человека в результате иммунизации многих других членов популяции (массы), что прерывает передачу вируса от человека к человеку. Массового иммунитета можно достигнуть либо иммунизацией, либо после естественного инфицирования достаточно высокого процента населения.

Практические вопросы:

USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Основы вирусологии», с. 1065) и Части XIII (с. 1141).

34

Лабораторная диагностика

Имеется пять подходов к диагностике вирусных заболеваний с использованием клинических проб: (1) идентификация вируса в культуре клеток; (2) идентификация при помощи микроскопии непосредственно в пробе; (3) серологические методики выявления роста титра антител или наличия IgM; (4) выявление вирусных антигенов в крови или других жидкостях организма; и (5) выявление вирусных нуклеиновых кислот в крови или клетках пациента.

Идентификация вируса в культуре клеток

Для роста вирусов необходимы культуры клеток, поскольку репликация вирусов возможна только в живых клетках, но не в бесклеточных средах, используемых для большинства бактерий. Поскольку многие вирусы инактивируются при комнатной температуре, важно ввести пробу в культуру клеток как можно скорее, приемлемы только короткая транспортировка или хранение при 4 °C.

Рост вируса в культуре клеток часто производит характерный **цитопатический эффект** (ЦПЭ), который помогает в **предположительной идентификации**. ЦПЭ — изменение вида инфицированных вирусом клеток. Изменения могут касаться размеров, формы или иметь вид слияния клеток с формированием многоядерных гигантских клеток (синцитии). ЦПЭ обычно проявляется у инфицированных вирусом клеток, мертвых или умирающих. Время, необходимое для развития видимого ЦПЭ, и тип клеток, в которых вирус его вызывает, — важные звенья предположительной идентификации.

Если вирус не вызывает ЦПЭ, его присутствие можно выявить несколькими другими способами.

(1) **Гемабсорбция**, т. е. прикрепление эритроцитов к поверхности инфицированных вирусом клеток. Применение этой методики ограничивается вирусами, имеющими в оболочке гемагглютинирующий белок, такими как вирусы эпидемического паротита, парагриппа и гриппа.

(2) **Интерференция** с формированием ЦПЭ вторым вирусом. Например, вирус краснухи, который не вызывает ЦПЭ, можно выявить по интерференции с образованием ЦПЭ с определенными энтеровирусами, такими как эховирус или вирус Коксаки.

(3) Снижение продукции кислоты инфицированными, умирающими клетками. Это можно определить визуально по изменению цвета фенолового красного (индикатор pH) в культуре среды. Индикатор остается красным (щелочная среда) в присутствии инфицированных вирусом клеток, но желтеет в присутствии клеток с нормальным метаболизмом — в результате продукции ими кислоты. Эту методику можно использовать для выявления определенных энтеровирусов.

Окончательная идентификация роста вирусов в клеточной культуре выполняется с использованием известных антител в одном из нескольких тестов. Чаще всего применяют тесты фиксации комплемента, подавления гемагглютинации и нейтрализации ЦПЭ. В специальных ситуациях используют и другие методики, такие как флуоресценция антител, радиоиммуноанализ, иммунноферментный анализ (ELISA) и иммуноэлектронная микроскопия. Ниже приведено краткое описание этих тестов. Более детально они описаны в разделе, посвященном иммунологии.

Фиксация комплемента

Если антиген (неизвестный вирус в жидкостной культуре) и известное антитело комплементарны, комплемент будет фиксирован (связан) с комплексом антиген–антитело. Это делает его недоступным для лизиса «индикаторной» системой, состоящей из сенситизированных эритроцитов.

Подавление гемагглютинации

Если вирус и антитело комплементарны, вирус блокируется от прикрепления к эритроцитам и гемагглютинации не происходит. Этим методом можно идентифицировать только те вирусы, которые агглютинируют эритроциты.

Нейтрализация

Если вирус и антитело комплементарны, антитело связывается с поверхностью вируса, блокируя его проникновение в клетку. Такое связывание нейтрализует инфекционность вируса, поскольку препятствует его репликации и последующему формированию ЦПЭ или инфицированию животных.

Метод флуоресцирующих антител

Если инфицированные вирусом клетки и флуоресцентно-меченые антитела комплементарны, при ультрафиолетовой (УФ) микроскопии в клетках наблюдается типичная флуоресценция цвета зеленого яблока.

Метод радиоиммунного анализа

Если вирус и антитело комплементарны, остается меньше антител, связанных с известным радиоактивно-меченым вирусом.

Иммуноферментный анализ

В тесте ELISA для идентификации вируса известное антитело связывают с поверхностью. Если в пробе пациента есть вирус, он будет связываться с антителом. Добавляется проба антител, связанных с ферментом, и определяется количество связанного фермента.

Иммуноэлектронная микроскопия

Если антитела комплементарны вирусу, агрегаты комплексов вирус–антитело наблюдаются при электронной микроскопии.

Микроскопическая идентификация

Вирусы можно обнаружить и идентифицировать при прямом микроскопическом исследовании клинических образцов, таких как биопсийный материал или соскобы кожи. Используют три различных методики. (1) Световая микроскопия помогает выявить характерные тельца включения или многоядерные гигантские клетки. Хорошим примером служит мазок по Цанку, который показывает индуцированные вирусом герпеса многоядерные гигантские клетки в везикулярных поражениях кожи. (2) УФ-микроскопия применяется для окрашивания флуоресцентными антителами вирусов в инфицированных клетках. (3) Электронная микроскопия выявляет вирусные частицы, которые можно охарактеризовать по размеру и морфологии.

Серологические методы

Рост титра[1] антител к вирусу можно использовать для диагностики текущей инфекции. **Сероконверсия** — термин, применяемый при обнаружении антител к вирусу (или любому микроорганизму) в плазме пациента, ранее антител не имевшего. Иными словами, плазма пациента из антителоотрицательной конвертируется в антителоположительную.

Пробу плазмы забирают при первом подозрении на вирусную этиологию (**острая фаза**) как можно скорее, вторую пробу берут **через 10–14 дней** (**фаза выздоровления**). Если титр антител в пробе плазмы в фазе выздоровления **не менее чем в 4 раза выше**, чем в острой фазе, пациент считается инфицированным. Например, если титр в острой фазе составляет 1/4, а в фазе выздоровления 1/16 или выше, рост титра антител пациента значителен, следовательно, он недавно был инфицирован. Если, однако, титр в фазе выздоровления 1/8, то это рост незначительный и его нельзя интерпретировать как признак недавно возникшей инфекции.

Важно понимать, что титр антител однократной пробы не позволяет отличить предшествовавшие инфекции от текущей. Титр антител можно определить при помощи множества иммунологических тестов, упомянутых выше. Такие серологические диагнозы обычно выставляются ретроспективно, поскольку к моменту получения результатов заболевание уже прошло.

При определенных вирусных заболеваниях присутствие IgM используется для диагностики текущей инфекции. Например, присутствие IgM-антител к внутренним антигенам указывают на инфекцию вирусом гепатита B.

[1] Титр — измерение концентрации антител в плазме пациента. Определяется как высшее разведение плазмы, дающее положительную реакцию на тест. Информация о титрах и серологических тестах более подробно изложена в гл. 64.

Существуют и другие серологические тесты. Например, гетерофильный антительный тест (Моноспот) применяется для диагностики инфекционного мононуклеоза (см. гл. 37).

Определение вирусных антигенов

Вирусные антигены можно определить в крови или биологических жидкостях пациента при помощи различных тестов, но чаще всего применяется ELISA. Типичные примеры такого подхода — тесты на антиген p24 ВИЧ и поверхностный антиген вируса гепатита B.

Определение вирусных нуклеиновых кислот

Вирусные нуклеиновые кислоты, т. е. либо вирусный геном, либо вирусная мРНК, можно определить в крови или тканях пациента с комплементарными ДНК или РНК (кДНК или кРНК) в качестве зонда. Если у пациента присутствует лишь небольшое количество вирусных нуклеиновых кислот, для его увеличения можно использовать полимеразную цепную реакцию. Анализ на РНК ВИЧ в крови пациента (вирусная нагрузка) типично применяется для мониторирования течения и прогнозирования исхода заболевания.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Идентификация в культуре клеток

- Присутствие вируса в пробе пациента можно выявить, наблюдая ЦПЭ в культуре клеток. ЦПЭ не специфичен, т. е. его вызывают многие вирусы. Специфическая идентификация вируса обычно включает основанный на антителах тест, такой как флуоресцирующие антитела, фиксация комплемента или ELISA.

Микроскопическая идентификация

- **Тельца включения**, образуемые агрегатами многих вирусных частиц, можно наблюдать либо в ядрах, либо в цитоплазме инфицированных клеток. Они неспецифичны. Двумя важными примерами могут служить ядерные включения, образуемые определенными вирусами герпеса, и цитоплазматические включения, образуемые вирусом бешенства (тельца Негри).
- **Многоядерные гигантские клетки**, образуемые несколькими вирусами, особенно определенными вирусами герпеса, респираторным синцитиальным вирусом и вирусом кори.
- Окраска флуоресцирующими антителами клеток, полученных от пациента, или клеток, инфицированных в культуре, может быстро обеспечить специфический диагноз.

- Электронная микроскопия для клинической диагностики применяется нечасто, но полезна для диагностики определенных вирусов, таких как вирус Эбола, который имеет характерный вид и который опасно выращивать в культуре.

Серологические методики

- **Присутствие IgM** можно использовать для **диагностики текущей инфекции**.
- **Присутствие IgG нельзя использовать для диагностики текущей инфекции**, поскольку антитела могут быть следствием инфекций, перенесенных в прошлом. С учетом этого следует анализировать пробы, взятые в острую фазу и фазу выздоровления. Титр антител в анализе пробы фазы выздоровления, в четыре или более раз превышающий титр в пробе острой фазы, можно использовать для диагностики текущей инфекции.

Определение вирусных антигенов и нуклеиновых кислот

- Для диагностики используют присутствие вирусных белков, таких как p24 ВИЧ и поверхностный антиген вируса гепатита B.
- Присутствие вирусных ДНК или РНК становится «золотым стандартом» диагностики вирусных заболеваний. Меченные пробы высокоспецифичны, а результат получается быстро. Небольшие количества нуклеиновых кислот можно увеличить при помощи обратной транскриптазы до получения количества, достаточного для определения пробами. Важным примером может служить анализ «вирусной нагрузки» РНК ВИЧ.

Практические вопросы:

USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Основы вирусологии», с. 1065) и Части XIII (с. 1141).

35

Противовирусные препараты

По сравнению с числом имеющихся препаратов для лечения бактериальных инфекций число противовирусных препаратов **очень невелико**. Основная причина этого отличия — **трудность достижения селективной токсичности** против вирусов; их репликация включена в нормальные процессы синтеза в клетке. Несмотря на эти затруднения, было идентифицировано несколько вирус-специфических этапов репликации, которые стали зоной действия эффективных антивирусных препаратов (табл. 35–1).

Другое ограничение антивирусных препаратов в том, что они относительно неэффективны в связи с большим количеством циклов репликации, происходящих во время инкубационного периода, когда пациент еще чувствует себя здоровым. Ко времени, когда системное вирусное заболевание становится распознаваемым, вирус уже распространился по организму и сдерживать его уже слишком поздно. Более того, некоторые вирусы, например вирусы герпеса, становятся латентными внутри клетки, и в настоящее время нет лекарств для их уничтожения.

Другой потенциально ограничивающий фактор — появление вирусов-мутантов, резистентных к препаратам. В настоящее время это не имеет решающего клинического значения. От пациентов были выделены мутировавшие вирусы герпеса, резистентные к ацикловиру, но они не препятствуют выздоровлению.

Таблица 35–1. Потенциальные точки антивирусной химиотерапии

Точка действия	Эффективные препараты
Ранние события (проникновение или удаление оболочки вируса)	Амантадин, римантадин, энфувиртид, маравирок
Синтез нуклеиновой кислоты ДНК- и РНК-полимеразами вируса	Ацикловир, ганцикловир, валацикловир, абакавир, вальганцикловир, пенцикловир, фамцикловир, цидофовир, видарабин, йододеоксиуридин, фоскарнет, трифлуридин, зидовудин (азидотимидин), диданозин (дидеоксиинозин), ставудин (d4T), ламивудин (3TC), невирапин, делавиридин, эфавиренц, рибавирин, адефовир, энтекавир, телбивудин, эмтрицитабин, тенофовир
Интеграза, интегрирующая ДНК ВИЧ в ДНК клетки	Релтагравир
Расщепление полипептидов-предшественников	Саквинавир, индинавир, ритонавир, нелфинавир, ампренавир, атазанавир
Синтез белка, направляемый мРНК вируса	Интерферон, фомивирсен, метисазон
Действие регуляторных белков вируса	Нет
Сборка вируса, включая матриксный белок	Нет
Выход вируса	Занамивир, оселтамивир

Подавление ранних событий

Амантадин (α-адамантанамин, Симметрел) — соединение, состоящее из трех колец (рис. 35–1), блокирующее репликацию вируса гриппа А. Он препятствует репликации, **подавляя удаление оболочки вирусов**, блокируя активность «ионных каналов» матриксного белка (белка М2) в вирионе. Абсорбция и пенетрация происходят нормально, но транскрипции РНК полимеразой вириона не происходит, поскольку невозможно удаление оболочки. Этот препарат специфически подавляет вирус гриппа А; на вирусы гриппа В и С он не действует.

Несмотря на эффективность по предупреждению гриппа, амантадин не получил широкого распространения в США, поскольку в популяции высокого риска вакцина предпочтительнее. Более того, большинство высевов становятся резистентными к амантадину. Основные побочные эффекты включают изменения со стороны ЦНС, такие как головокружение, атаксия и бессонница. Римантадин (Флумадин), производное амантадина, обладает таким же действием, но с меньшими побочными эффектами.

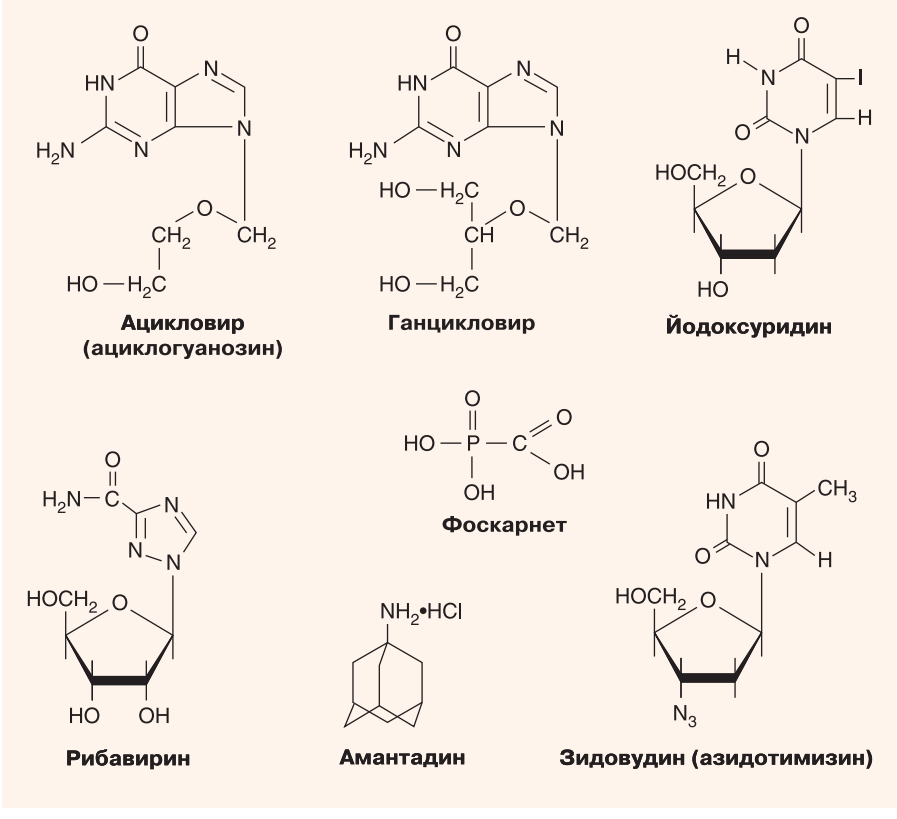


Рис. 35–1. Структура некоторых основных противовирусных препаратов.

Энфувиртид (Фузеон) — синтетический белок, связывающийся с gp41 на поверхности вириона и, таким образом, блокирующий проникновение ВИЧ в клетку. Это первый новый класс анти-ВИЧ-препаратов, известных как «ингибиторы слияния», т. е. препятствующих слиянию вирусной оболочки с клеточной мембраной.

Маравирок (Селзентри) блокирует связывание ВИЧ с CCR-5 — важным корецептором для штаммов ВИЧ, которые используют CCR-5 для проникновения в клетку. Препарат связывается с CCR-5 и блокирует взаимодействие gp120, белка оболочки ВИЧ с CCR-5 на поверхности клетки.

Ингибиторы синтеза вирусных нуклеиновых кислот

Ингибиторы вируса герпеса

Нуклеозидные ингибиторы

Эти препараты являются аналогами нуклеозида, ингибирующего ДНК-полимеразу одного или более членов семейства вируса герпеса. Например, ацикловир ингибирует ДНК-полимеразу вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1 и -2) и вируса варицелла–зостер (ВВЗ), но не цитомегаловируса (ЦМВ).

1. Ацикловир (ациклогуанозин, Зовиракс) — аналог нуклеозида, имеющий три углеродных фрагмента на месте нормального сахара рибозы с пятью атомами углерода (рис. 35–1). Он относительно не токсичен, поскольку активируется главным образом в инфицированных вирусом клетках. Это происходит благодаря **закодированной вирусным геномом тимидинкиназе**, которая фосфорилирует ацикловир значительно более эффективно, чем тимидинкиназа клеток. Поскольку киназа, эффективно фосфорилирующая ацикловир, закодирована только в вирусах простого герпеса 1-го и 2-го типов и вирусе варицелла–зостер, препарат активен в первую очередь против этих вирусов. Он не действует на ЦМВ. После того как тимидинкиназа фосфорилирует препарат до ацикловирамонофосфата, клеточная киназа синтезирует ацикловиртрифосфат, который ингибирует ДНК-полимеразу вируса более эффективно, чем ДНК-полимеразу клетки. Ацикловир прерывает синтез цепочки, поскольку у него нет гидроксильной группы в позиции 3'.

Подводя итог, можно сказать, что селективное действие ацикловира основано на двух его свойствах. (1) Ацикловир фосфорилируется до ацикловирмонофосфата более эффективно тимидинкиназой клеток, инфицированных вирусом герпеса, чем в неинфицированных клетках, благодаря чему препарат обладает относительно небольшими побочными эффектами. (2) Ацикловиртрифосфат ингибирует закодированную в вирусе герпеса ДНК-полимеразу более эффективно, чем ДНК-полимеразу клетки. Таким образом, он ингибирует синтез вирусной ДНК в значительно большей степени, чем синтез ДНК клетки (рис. 35–2).

Топическая форма ацикловира эффективна при лечении первичного генитального герпеса и снижает частоту рецидивов заболевания во время его применения. Однако он **не действует на латентность** или частоту рецидивов после

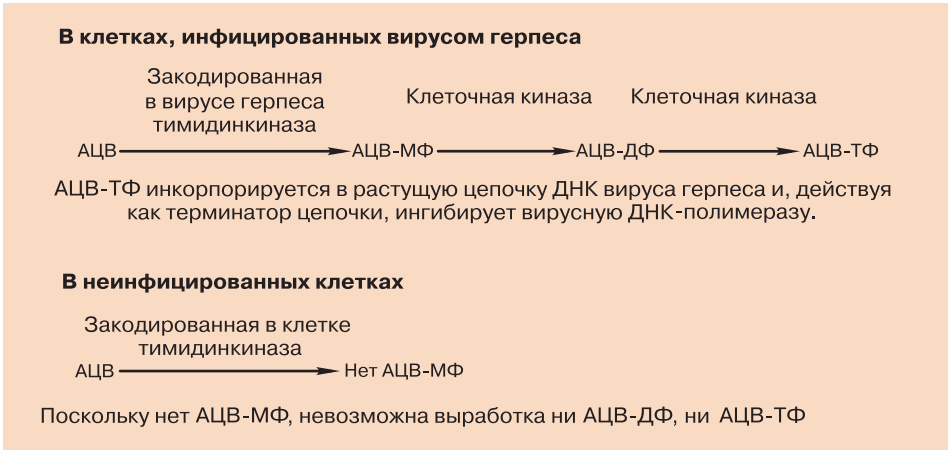


Рис. 35–2. Ацикловир фосфорилируется до АЦВ-МФ очень эффективно при помощи закодированной в геноме вируса герпеса тимидинкиназы, но очень плохо — при помощи киназы, закодированной в клетке. Тимидинкиназа, закодированная в геноме вируса простого герпеса (ВПГ)-1, ВПГ-2 и вируса варицелла–зостер, особенно активно фосфорилирует АЦВ; тимидинкиназа ЦМВ и вируса Эпштейна–Барр — нет. Это вносит вклад в селективную активность АЦВ в клетках, инфицированных ВПГ-1, ВПГ-2 и вируса варицелла–зостер. Тот факт, что АЦВ-ТФ не производится в неинфицированных клетках, объясняет, почему АЦВ обладает столь незначительными побочными эффектами, т. е. почему синтез ДНК не подавляется в неинфицированной клетке. АЦВ — ацикловир, АЦВ-МФ — ацикловирмонофосфат, АЦВ-ДФ — ацикловирдифосфат, АЦВ-ТФ — ацикловиртрифосфат.

прекращения его приема. Ацикловир является препаратом выбора при энцефалите, вызванном ВПГ-1, и эффективен для профилактики системной инфекции ВПГ-1 или ВВЗ у иммунокомпрометированных пациентов. Он не эффективен при рецидивах ВПГ-1 у пациентов с нормальным иммунитетом.

У инфицированных ВВЗ и ВИЧ пациентов высеваются устойчивые к ацикловиру мутантные штаммы. Чаще всего эта резистентность — следствие мутаций гена, кодирующего тимидинкиназу вируса. Это влечет снижение активности или полное отсутствие тимидинкиназы.

Обычно ацикловир хорошо переносится и вызывает мало побочных эффектов — даже у пациентов, которые принимают его перорально в течение многих лет по поводу генитального герпеса. При внутривенном введении ацикловира возможно токсическое действие на почки и ЦНС.

В настоящее время существуют производные ацикловира с различными свойствами. Валацикловир (Валтрекс) достигает высоких концентраций в плазме при приеме внутрь и применяется при герпесе гениталий или опоясывающем лишае. Мазь пенцикловир (Денавир) применяется для лечения рецидивирующего оролабиального простого герпеса. Фамцикловир (Фамвир) при пероральном применении превращается в пенцикловир и применяется для лечения опоясывающего лишая и простого герпеса.

2. Ганцикловир (дигидроксипропоксиметилгуанин, ДГПГ, Цитовен) является нуклеозидным аналогом гуанозина с четырехуглеродным фрагментом на месте нормального сахара рибозы (рис. 35–1). Структурно он похож на ацикловир, но более активен против ЦМВ. Ганцикловир активируется закодированной геномом ЦМВ фосфокиназой, что похоже на активацию ацикловира ВПГ. Высеваются устойчивые к ганцикловиру штаммы ЦМВ, в основном причиной их появления становится мутация гена UL97, кодирующего фосфокиназу.

Ганцикловир эффективен при лечении ретинита, вызванного ЦМВ у пациентов со СПИДом и может быть полезен при других диссеминированных инфекциях, таких как колит и эзофагит, вызванных этим вирусом. Основной побочный эффект ганцикловира — лейкопения и тромбоцитопения в результате подавления активности костного мозга. Против ЦМВ-ретинита так же эффективен валганцикловир, который можно принимать перорально.

3. Цидофовир (гидроксифосфонилметоксипропилцитозин, ГФМПЦ, Вистид) является нуклеозидным аналогом цитозина, в котором отсутствует рибозное кольцо. Полезен при лечении ЦМВ-ретинита и тяжелых инфекций, вызванных вирусом папилломы человека. Может быть эффективен при лечении тяжелых случаев контагиозного моллюска у иммунокомпрометированных пациентов. Основной побочный эффект — поражение почек.

4. Видарабин (аденинарабинозид, ара-А) является нуклеозидным аналогом, у которого на месте нормального сахара рибозы находится арабиноза. После проникновения в клетку препарат фосфорилируется киназами клетки до трифосфата, который ингибирует закодированную геномом вируса герпеса ДНК-полимеразу более эффективно, чем ДНК-полимеразу клетки. Эффективен против инфекций ВПГ, таких как энцефалит и кератит, но менее эффективен и более токсичен, чем ацикловир.

5. Йододеоксиуридин (йодоксуридин) — нуклеозидный аналог, в котором метильная группа тимидина заменена на атом йода (рис. 35–1). Препарат фосфорилируется киназами клетки до трифосфата и встраивается в ДНК. У этого вещества часто встречается несоответствие пар гуанина, что ведет к образованию дефектных дочерних ДНК и мРНК. Однако, поскольку препарат встраивается в нормальную ДНК клетки, а равно и вируса, он слишком токсичен для системного применения. Клинически полезен при топическом лечении кератоконъюнктивита, вызванного ВПГ, но в США препаратом выбора является трифторотимидин (см. ниже).

6. Трифторотимидин (трифлуридин, Вироптик) — нуклеозидный аналог, в котором метильная группа тимидина содержит три атома фтора вместо трех атомов водорода. Механизм его действия, по-видимому, похож на таковой у йодоксуридина. Он также слишком токсичен для системного применения, но клинически полезен при топическом лечении кератоконъюнктивита, вызванного ВПГ.

Ненуклеозидные ингибиторы

Эти препараты ингибируют ДНК-полимеразу вирусов герпеса по механизму, отличающемуся от нуклеозидных аналогов, описанных выше. В настоящее время единственным препаратом этого класса, разрешенным к применению, является фоскарнет.

Фоскарнет (тринатрия фосфоноформат, Фоскавир), в отличие от вышеописанных препаратов — нуклеозидных аналогов, — является аналогом пирофосфата. Он связывается с ДНК-полимеразой в зоне пирофосфатного расщепления и препятствует удалению фосфатов от нуклеозидтрифосфатов (дНТФ). Это ингибирует дополнение следующего дНТФ и, как следствие, удлинение цепочки ДНК. Фоскарнет ингибирует ДНК-полимеразу всех вирусов герпеса, особенно простого и ЦМВ. В отличие от ацикловира, ему не нужна активация тимидинкиназой. Фоскарнет также ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ. Он полезен при лечении ретинита, вызванного ЦМВ, но ганцикловир при этом заболевании остается препаратом первого выбора. Фоскарнет применяется для лечения пациентов, инфицированных резистентными к ацикловиру мутантными вирусами простого герпеса и варицелла–зостер.

Ингибиторы ретровирусов

Нуклеозидные ингибиторы

Селективная токсичность азидотимидина, дидеоксинозина, дидеокситидина, d4 и 3TC основана на их **способности ингибировать синтез ДНК обратной транскриптазой** ВИЧ в значительно большей степени, чем они ингибируют синтез ДНК-полимеразой ДНК в клетках человека. Эффект этих препаратов на репликацию ВИЧ представлен на рис. 45–3.

1. Азидотимидин (зидовудин, Ретровир, АЗТ) является нуклеозидным аналогом, **прерывающим цепочку** во время синтеза ДНК; он имеет азидогруппу на месте гидроксильной группы рибозы (рис. 35–1). Он особенно эффективен против синтеза ДНК обратной транскриптазой ВИЧ и ингибирует рост вируса в культуре клеток. Основные побочные эффекты АЗТ — супрессия костного мозга и миопатия.

2. Дидеоксинозин (диданозин, Видекс, ddI) является нуклеозидным аналогом, прерывающим цепочку во время синтеза ДНК; это приводит к пропуску гидроксильных групп в рибозе. Введенный препарат метаболизируется до ddATФ, который является активным соединением. Он эффективен против синтеза ДНК обратной транскриптазой ВИЧ и применяется для лечения пациентов со СПИДом, которые не переносят или резистентны к АЗТ. Основные побочные эффекты — панкреатит и периферическая нейропатия.

3. Дидеокситидин (зальцитабин, Гивид, ddC) является нуклеозидным аналогом, прерывающим цепочку во время синтеза ДНК; это вызвано отсутствием гидроксильной группы в рибозе. Введенный препарат метаболизируется до дидезокси-ЦТФ, которая является активным соединением. Он эффективен против синтеза ДНК обратной транскриптазой ВИЧ и применяется для лечения пациентов со СПИДом, которые не переносят или резистентны к АЗТ. Основные побочные эффекты такие же, как у ddI, но случаются реже.

4. Ставудин (d4T, Зерит) является нуклеозидным аналогом, прерывающим цепочку во время синтеза ДНК. Он эффективен против синтеза ДНК обратной транскриптазой ВИЧ и применяется для лечения пациентов с запущенным СПИДом, которые не переносят или резистентны к другим видам лечения. Мо-

лекулярное название — дидегидродидеокситимидин. Основной побочный эффект — периферическая нейропатия.

5. Ламивудин (3TC, Эпивир) является нуклеозидным аналогом, прерывающим цепочку во время синтеза ДНК. При использовании в сочетании с AЗТ очень эффективно снижает вирусную нагрузку и повышает количество CD4-клеток. Молекулярное название ламивудина — дидеокситиацитидин. Ламивудин полезен при лечении хронического гепатита B. Это один из лучших по переносимости нуклеозидных ингибиторов, но побочные эффекты, такие как панкреатит, нейтропения и периферическая нейропатия, все же встречаются.

6. Абакавир (Зиаген) является нуклеозидным аналогом, прерывающим цепочку во время синтеза ДНК. Он доступен через программу «расширенного доступа» тем больным, у кого оказались неэффективными доступные в настоящее время препараты. Абакавир применяется в сочетании либо с ингибитором протеаз, либо с AЗТ плюс ламивудин.

7. Тенофовир (Виреад) — ациклический нуклеозид, фосфонат, является аналогом аденозинмонофосфата. Это ингибитор обратной транскриптазы, действующий через прерывание цепочки. Он разрешен для применения у пациентов с развившейся резистетностью к другим ингибиторам обратной транскриптазы и у тех, кто только начинает лечение. Его следует применять в сочетании с другими препаратами против ВИЧ.

Ненуклеозидные ингибиторы

В отличие от препаратов, описанных выше, препараты этой группы не являются нуклеозидными аналогами и не прерывают цепочку. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИРТ) действуют, связываясь рядом с активным центром транскриптазы и индуцируя конформационные изменения, ингибирующие синтез вирусной ДНК. НИРТ не следует применять в виде монотерапии, так как резистентные мутанты появляются очень скоро. Штаммы, резистентные к НИРТ, обычно резистентны и к остальным. Часто применяются в сочетании с одним или двумя нуклеозидными аналогами.

1. Невирапин (Вирамун) обычно применяется в сочетании с зидовудином и диданозином. Перекрестной резистентности с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы, описанными выше, нет. Основной побочный эффект невирамина — тяжелая кожная сыпь (синдром Стивенса–Джонсона). Невирапин относится к классу так называемых дипиридодиазепинонов; обсуждение его точного названия выходит за рамки тем этой книги.

2. Делавиридин (Рескриптор) эффективен в сочетании либо с зидовудином, либо с зидовудином плюс диданозином. Делавиридин относится к классу так называемых бисгетероарилпиперазинов; обсуждение его точного названия выходит за рамки тем этой книги.

3. Эфавиренц (Сустива) в сочетании с зидовудином плюс ламивудином был более эффективен, и пациенты переносили его лучше, чем сочетание индиавира, зидовудина и ламивудина. Наиболее типичные побочные эффекты касаются ЦНС — это головокружение, бессонница и головная боль. Эфавиренц относит-

ся к классу так называемых бензоксазин-2-онов; обсуждение его точного названия выходит за рамки тем этой книги.

Ингибиторы вируса гепатита B

Адефовир

Адефовир (Гепсера) является аналогом аденозинмонофосфата, ингибирующим ДНК-полимеразу вируса гепатита B. Применяется для лечения хронического активного гепатита, вызванного этим вирусом.

Энтекавир

Энтекавир (Бараклюд) является аналогом гуанозина, ингибирующим ДНК-полимеразу вируса гепатита B. Не оказывает действия на ДНК-полимеразу (обратную транскриптазу) ВИЧ. Разрешен для лечения взрослых с хроническим гепатитом B.

Ламивудин

Ламивудин описан в разделе «Ингибиторы ретровирусов».

Телбивудин

Телбивудин (Тизека) является тимидиновым аналогом, ингибирующим ДНК-полимеразу вируса гепатита B. Не оказывает действия на обратную транскриптазу ВИЧ. Полезен при лечении хронического гепатита B.

Ингибиторы других вирусов

Рибавирин

Рибавирин (Виразол) является нуклеозидным аналогом, в котором триазолкарбоксамидная часть заменена в месте нормального пуринового предшественника аминоимидазол-карбоксамида (рис. 35–1). Препарат ингибирует синтез гуаниновых нуклеотидов, жизненно важных как для ДНК-, так и для РНК-вирусов. Он также ингибирует 5'-кэппирование вирусной мРНК. Рибавирин в виде аэрозоля применяется для лечения пневмонита, вызванного респираторным синтициальным вирусом, у грудных детей и для лечения тяжелых инфекций гриппа B. В сочетании с альфа-интерфероном также применяется при лечении гепатита C.

Подавление интегразы

Ральтегравир (Изентресс) является ингибитором интегразы, т. е. блокирует ВИЧ-кодированную интегразу, которая опосредует интеграцию вновь синтезированной вирусной ДНК в ДНК клетки хозяина.

Подавление расщепления полипептидов-предшественников

Входящие в класс препаратов ингибиторов протеаз (ИП) такие лекарства, как саквинавир (Инвираза, Фортоваза), индинавир (Криксиван), ритонавир (Норвир), лопинавир/ритонавир (Калетра), атазанавир (Реатаз), типранавир (Аптивус), ампренавир (Агенераза), дарунавир (Прециста) и нелфинавир (Вирацепт), подавляют протеазу, закодированную в ВИЧ (рис. 35–3). Протеаза расщепляет полипептиды-предшественники *gag* и *pol*, необходимые для выработки нескольких нуклеокапсидных белков, например p24, и белков ферментов, например обратной транскриптазы, необходимой для репликации вирусов. Эти ингибиторы содержат пептидные связывающие элементы, которые связываются с активным центром вирусной протеазы, препятствуя расщеплению протеазы вирусными предшественниками. Препараты ингибируют продукцию инфекционных вирионов, но не действуют на вирусную ДНК и, таким образом, не лечат инфекцию. Действие ингибиторов протеазы на репликацию ВИЧ представлено на рис. 45–3.

Не следует применять монотерапию ИП, поскольку быстро появляются резистентные штаммы. Эти препараты, как правило, назначают в сочетании с ингибиторами обратной транскриптазы, такими как зидовудин и ламивудин. Ритонавир обычно применяется в сочетании с другим ингибитором протеазы, а также в сочетании с лопинавиром/ритонавиром (Калетра). Ритонавир ингибирует ферменты, метаболизирующие другие ингибиторы протеазы, которые эффективно повышают концентрацию другого препарата, например, лопинавира в сочетании с Калетрой.

К побочным эффектам ИП относятся тошнота, диарея и аномальное накопление жира на задней поверхности шеи, которое может привести к появлению «бизоньего горба». Эти аномальные отложения жира могут стать уродующими

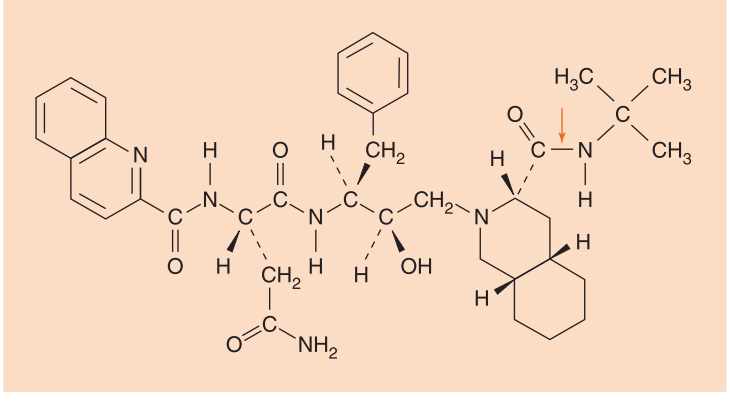


Рис. 35–3. Структура ингибитора протеазы саквинавира. Обратите внимание на несколько пептидных связей, которые взаимодействуют с активными зонами протеазы. Стрелка указывает на одну из пептидных связей.

и побудить пациента прекратить прием препарата. Отложения жира — это вариант липодистрофии; метаболические процессы, в результате которых оно происходит, не известны. Индинавир может провоцировать образование камней в почках; таким образом, во избежание образования камней пациенту необходимо пить больше воды.

Подавление синтеза вирусного белка

Интерферон

Механизм действия интерферона описан в гл. 33. Рекомбинантный альфа-интерферон эффективен при лечении некоторых пациентов с хроническим гепатитом В и хроническим гепатитом С. Он также способствует регрессии остроконечных кондилом, вызванных ВПЧ, и поражения саркомы Капоши, вызванной вирусом герпеса 8-го типа.

Пегилированный интерферон (пег-интерферон), или альфа-интерферон, сшитый с полиэтиленгликолем, доступен для лечения хронического гепатита С. Преимущество пегилированного интерферона в том, что его период полувыведения больше, чем у неконъюгированного альфа-интерферона, в связи с чем его можно назначать один раз в неделю вместо трех.

Фомивирсен

Фомивирсен (Витравен) является антисмысловой ДНК, которая блокирует репликацию ЦМВ. Антисмысловая ДНК — одноцепочечная ДНК, последовательность оснований которой комплементарна вирусной мРНК. Антисмысловая ДНК связывается с мРНК внутри инфицированной клетки и препятствует ее трансляции в вирусный белок. Фомивирсен разрешен для внутриглазного лечения ретинита, вызванного ЦМВ. Это первая и в настоящее время единственная антисмысловая молекула, разрешенная для лечения болезней человека.

Метисазон

Метисазон (*N*-метилизатин-β-тиосемикарбазон) является специфическим ингибитором вирусов оспы, таких как натуральная оспа и осповакцина, блокирующим трансляцию поздней мРНК. Препарат можно применять для лечения некоторых редких и тяжелых побочных эффектов противооспенной вакцины, таких как диссеминированная вакциния. Однако применяется он редко (если применяется вообще), поскольку противооспенная вакцина более не применяется — за исключением военнослужащих.

Подавление выхода вирусов

Занамавир (Реленза) и осельтамивир (Тамифлю) подавляют нейраминидазу вируса гриппа. Этот фермент располагается на поверхности вируса гриппа

и необходим для выброса вируса из инфицированной клетки. Подавление выхода вируса гриппа ограничивает инфекцию, уменьшая распространение вируса от одного человека к другому. Эти препараты эффективны против вирусов гриппа А и В, в отличие от амантадина, который эффективен только против вируса гриппа А.

Химиопрофилактика

В большинстве случаев противовирусные препараты, описанные в этой главе, применяются для *лечения* инфекционных заболеваний. Однако бывают временны́е периоды, когда эти препараты применяют для профилактики развития этих заболеваний, что и называется **химиопрофилактикой**. В табл. 35–2 представлены препараты, применяемые для этой цели, и ситуации, в которых они применяются. Более детальное описание можно найти в главах, посвященных отдельным вирусам.

Таблица 35–2. Химиопрофилактическое применение препаратов

Препарат	Применение	Номер главы для дополнительной информации
Амантадин	Профилактика гриппа во время вспышек, вызванных вирусом гриппа А	39
Ацикловир	Профилактика диссеминированного заболевания ВПГ и вируса–варицелла зостер у иммунокомпрометированных пациентов	37
Ганцикловир	Профилактика диссеминированного заболевания, вызванного ЦМВ, у иммунокомпрометированных пациентов, особенно ретинит у пациентов со СПИДом	37
Азидотимидина орневирапин	Профилактика ВИЧ-инфекции новорожденных	45
Азидотимидин, ламивудин и индинавир	Профилактика ВИЧ-инфекции при травмах, нанесенных инъекционными иглами	45

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- **Селективная токсичность** — способность препарата подавлять репликацию вируса без серьезного повреждения клетки-хозяина. Высокой степени селективности противовирусных препаратов достичь трудно, поскольку репликация вируса возможна только в клетке и в процесс репликации вовлечены многие функции клетки.

Подавление ранних событий

- Амантадин подавляет снятие защитного слоя вируса гриппа А блокированием активности ионных каналов матриксного белка вируса (белка М2). Препарат не эффективен против вирусов гриппа В или С.
- Маравирок подавляет связывание gp120 ВИЧ с CCR-5 рецептором на клетке.

Ингибиторы герпесвирусов : нуклеозидные ингибиторы

- **Ацикловир подавляет ДНК-полимеразу** ВПГ 1-го и 2-го типов, а также вируса варицелла–зостер. **Ацикловир должен быть активирован внутри инфицированной клетки закодированной в вирусе тимидинкиназой**, которая фосфорилирует препарат. Ацикловир не активируется в неинфицированной клетке, и синтез ДНК клетки не нарушается. Селективная токсичность препарата высока, побочных эффектов мало.
- **Ацикловир является препаратом**, **прерывающим синтез ДНК**, поскольку не имеет гидроксильной группы в положении 3'. Отсутствие у него рибозного кольца отражено в названии — «ацикло». Отсутствие этой гидроксильной группы означает, что присоединение следующего нуклеозидтрифосфата невозможно, и синтез цепочки ДНК прекращается.
- **Ацикловир подавляет репликацию вируса, но не действует на латентные** ВПГ 1-го и 2-го типов, а также вирус варицелла–зостер.
- Ганцикловир действует очень похожим на действие ацикловира образом, но он эффективен против ЦМВ, а ацикловир — нет.

Ингибиторы вирусов герпеса: ненуклеозидные ингибиторы

- **Фоскарнет подавляет ДНК-полимеразу** всех герпесвирусов, но применяется для лечения только ВПГ и ЦМВ. Он также **подавляет ДНК-полимеразу ретровируса ВИЧ**. Этот аналог пирофосфата ингибирует расщепление пирофосфата из нуклеозидтрифосфата, который был добавлен к растущей цепочке ДНК.

Ингибиторы ретровирусов: нуклеозидные ингибиторы

- **Азидотимидин** (зидовудин, АЗТ) **подавляет ДНК-полимеразу** (обратную транскриптазу) **ВИЧ**. Препарат **прерывает синтез цепочки ДНК**, поскольку имеет азидную группу на месте гидроксильной в положении 3'. В отличие от ацикловира, ему не нужна закодированная в вирусе киназа для фосфорилирования. Препарат фосфорилирует киназа самой клетки, т. е. он активен и в неинфицированной клетке, что иногда вызывает тяжелые побочные эффекты.
- Другие препараты с похожим типом действия включают диданозин, зальцитабин, ставудин, ламивудин, абакавир и тенофовир.

Ингибиторы ретровирусов: ненуклеозидные ингибиторы вируса гепатита В

- **Невирапин**, **делавирдин и эфавиренц подавляют ДНК-полимеразу** (**обратную транскриптазу**) **ВИЧ**, но не являются нуклеозидными аналогами.
- Адофовир, энтекавир, ламивудин и телбивудин подавляют ДНК-полимеразу вируса гепатита В. Эти препараты полезны при лечении хронической инфекции этим вирусом.

Ингибиторы других вирусов

- Рибавирин — гуанозиновый аналог, подавляющий синтез нуклеиновой кислоты нескольких ДНК- и РНК-вирусов.

Ингибиторы интегразы

- Ралтегравир подавляет интегразу, закодированную в геноме ВИЧ, что блокирует интеграцию ДНК ВИЧ в ДНК клетки хозяина.

Ингибиторы протеазы

- **Индинавир и другие подобные препараты подавляют протеазу, закодированную в ВИЧ**. Подавление протеазы препятствует расщеплению полипептидов-предшественников, что, в свою очередь, препятствует образованию структурных белков вируса. Синтез белков вируса подавляется, но вирусная ДНК, интегрированная в ДНК клетки хозяина, остается неповрежденной.

Ингибиторы синтеза вирусных белков

- **Интерфероны подавляют репликацию вируса**, **блокируя продукцию вирусных белков**, главным образом разрушая **вирусную мРНК**. Они индуцируют синтез рибонуклеазы, которая специфически расщепляет мРНК вируса, но не действует на мРНК клетки (подробнее см. гл. 33).
- Фомивирсен — антисмысловая ДНК, которая связывается с мРНК ЦМВ, что препятствует трансляции мРНК в вирусные белки.

Ингибиторы выхода вирусов

- **Занамивир и оселтамивир подавляют нейраминидазу вирусов гриппа А и В**, **при этом подавляется выброс дочерних вирусов**, что уменьшает распространение вирусов на соседние клетки.

Практические вопросы:

USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Основы вирусологии», с. 1065) и Части XIII (с. 1141).

36

Противовирусные вакцины

Лекарств против вирусных инфекций мало, поэтому профилактика инфекций при помощи вакцин очень важна. Профилактику вирусных заболеваний можно проводить при помощи вакцин, индуцирующих активный иммунитет, или назначая готовые антитела, обеспечивающие иммунитет пассивный.

Активный иммунитет

Есть два типа вакцин, индуцирующих **активный** иммунитет: содержащие **живой вирус**, патогенность которого **ослаблена**[1], и содержащие **убитый вирус**. Некоторые вакцины, такие как вакцина от гепатита B, содержат очищенные вирусные белки, и их часто называют «сборными» вакцинами. Такие вакцины похожи на убитые, поскольку они не обеспечивают репликацию вируса. Свойства живых и убитых вакцин представлены в табл. 36–1.

В целом, живые вакцины предпочтительнее убитых, поскольку их защита **сильнее** и **сохраняется дольше**. При использовании живой вакцины вирус размножается в хозяине, продуцируя длительный антигенный стимул, и когда вакцина введена естественным для проникновения этой инфекции путем, например оральная вакцина против полиомиелита, появляются одновременно IgA и IgG. Убитые вакцины, которые обычно вводятся внутримышечно, не стимулируют значительной реакции IgA. Убитые вакцины обычно не стимулируют реакции цитотоксических Т-клеток, поскольку репликацию вируса вакцина не обеспечивает. В отсутствие репликации нет вирусных эпитопов, связанных

Таблица 36–1. Характеристики живых и убитых противовирусных вакцин

Характеристика	Живая вакцина	Убитая вакцина
Длительность иммунитета	Длительнее	Короче
Эффективность защиты	Выше	Ниже
Продуцируемые иммуноглобулины	IgA* и IgG	IgG
Появление клеточного иммунитета	Да	Мало или нет
Перерыв передачи вирулентного вируса	Более эффективно	Менее эффективно
Восстановление вирулентности	Возможно	Нет
Стабильность при комнатной температуре	Низкая	Высокая
Экскреция вакцинного вируса и передача неиммунизированным лицам	Возможно	Нет

* Если вакцина введена естественным для инфекции путем.

[1] Ослабленный вирус — это вирус, уже не способный вызвать заболевание, но сохранивший антигенные свойства и способный индуцировать защиту.

с белками MHC класса I и цитотоксическая реакция Т-клеток не активируется (см. гл. 58). Хотя живые вакцины стимулируют длительную реакцию, в настоящее время рекомендуется использовать усиливающие дозы вакцин кори и полиомиелита.

Уникальная форма живой ослабленной вирусной вакцины — это вакцина против гриппа, которая содержит **чувствительный к температуре** мутант вируса в качестве иммуногена. Чувствительный к температуре мутант будет реплицироваться в более холодном воздухе, проходящем через нос, где он индуцирует иммунитет на основе IgA, тогда как в более теплых тканях легкого его репликации не будет, соответственно, не возникнет заболевание.

Имеется три особенности применения пяти вирусных вакцин.

(1) Они состоят из ослабленных вирусов-мутантов, которые могут **возвращать вирулентность** либо во время производства вакцины, либо у иммунизированного человека. Возврат вирулентности во время производства можно определить при проведении тестов контроля качества, но нет тестов, прогнозирующих возврат вирулентности у иммунизированного человека. Среди обычно применяемых живых вакцин такая проблема возникала только с вакциной от полиомиелита, с вакцинами против кори, эпидемического паротита, краснухи и ветряной оспы таких проблем не возникало.

Даже если вирус в живой вакцине не восстановил вирулентность, он все-таки может вызвать заболевание, поскольку хотя он и ослаблен, но может быть патогенным для пациента с ослабленным иммунитетом. В связи с этим живые вирусные вакцины *нельзя* назначать иммунокомпрометированным пациентам или беременным женщинам из-за риска инфицирования плода.

(2) Иммунизированный пациент может **экскретировать** (выделять в окружающее пространство) живую вакцину. Но это обоюдоострое оружие. Оно хорошо, когда экскретируемый вирус успешно иммунизирует окружающих, как это бывает с живой вакциной против полиомиелита. Однако может возникнуть проблема, если восстановившийся полиовирус распространится на восприимчивого человека. Редкие случаи паралитического полиомиелита, развившегося по этому пути инфицирования, регистрируются в США каждый год.

(3) Вакцину может **контаминировать** другой вирус, если он присутствовал в культуре клеток, использованной для приготовления вакцины. Это опасение справедливо как для живой, так и для убитой вакцины, хотя понятно, что живая вакцина в этом смысле представляет значительно бóльшую проблему, поскольку процесс инактивации вируса в убитой вакцине может инактивировать также и контаминирующий вирус. Интересен, однако, наиболее удивительный случай контаминации вакцины, который произошел с *убитой* вакциной против полиомиелита. В 1960 г. сообщалось о том, что живой обезьяний вакуолизирующий вирус 40 (вирус SV40), незаметный «пассажир» клеток почек обезьян, контаминировал несколько партий вакцины против полиомиелита, поскольку оказался резистентным к формальдегиду, который применяли для инактивации полиовируса. Это вызвало большое беспокойство, поскольку было установлено,

что данный вирус вызывает саркому у различных грызунов. К счастью, он не вызвал рак у привитых контаминированной вакциной.

Вирусы для определенных вакцин, а именно против гриппа, кори, эпидемического паротита и желтой лихорадки, выращивают в куриных эмбрионах. Эти вакцины нельзя назначать людям с **анафилактоидными реакциями на яйца**. Людей с аллергией на куриный пух иммунизировать можно.

Кроме уже упомянутых недостатков убитых вакцин — **более короткого периода** защиты, **меньшей степени защиты** и **индукции меньшего количества IgA-антител** — их потенциальная проблема в том, что процесс инактивации может быть неадекватным. Хотя и редко, но это отмечалось на начальных этапах производства вакцины против полиомиелита. Тем не менее убитые вакцины имеют два преимущества: они **не могут восстанавливать вирулентность** и они **более стабильны при нагревании**; в связи с этим их проще применять в странах с тропическим климатом.

В большинстве случаев противовирусные вакцины вводят еще до предполагаемого воздействия вируса, т. е. их применяют **заблаговременно**. Однако есть две вакцины (против бешенства и гепатита В), которые эффективны и после воздействия, поскольку инкубационный период этих заболеваний достаточно длителен для того, чтобы индуцированный вакциной иммунитет предотвратил заболевание. Таким образом, вакцина против бешенства чаще всего применяется уже после укуса человека потенциально больным животным, а против гепатита В — после травмы человека инъекционной иглой.

Перспектива в том, что некоторые недостатки существующих вакцин будут исправлены применением очищенных вирусных антигенов, получаемых экспрессией вирусных генов либо бактериями, либо дрожжами. Преимущество антигенов, получаемых при помощи клонирования, в том, что они не содержат нуклеиновых кислот вируса и, таким образом, не способны к репликации или восстановлению вирулентности; они не контаминированы вирусами из культуры, и их можно производить в больших количествах. Недостатком этих клонированных вакцин может стать то, что они, скорее всего, не будут стимулировать цитотоксическую реакцию Т-клеток, поскольку репликации вируса не происходит.

Другая перспектива — применение «ДНК-вакцин». Эти вакцины содержат очищенную ДНК, кодирующую необходимые вирусные белки, при помощи генной инженерии встроенные в вирусный вектор или плазмиду. Иммунизация такой композитной ДНК дает и антитела, и цитотоксические Т-клетки, а также защищает от заболевания экспериментальных животных.

Некоторые живые вирусные вакцины, такие как вакцины, содержащие вирус вакцинии, аденовирус и полиовирус, в эксперименте использовали для иммунизации против других вирусов, таких как ВИЧ. Это делается за счет наложения гена ВИЧ на живой вирусный геном и последующего инфицирования экспериментального животного сконструированным вирусом. Преимущество такого процесса — в достижении цитотоксической реакции Т-клеток (поскольку репликация вируса есть), тогда как только очищенный антиген, примененный для иммунизации животных, давал реакцию антител, но не цитотоксическую реакцию Т-клеток.

Применяемые в настоящее время противовирусные вакцины представлены в табл. 36–2. Вакцины, как противовирусные, так и противобактериальные, рекомендованные для детей от 0 до 6 лет, представлены в табл. 36–3.

Таблица 36–2. Применяемые в настоящее время вирусные вакцины (2009 г.)

Применение	Вакцина против	Живой вирус, убитый вирус или субъединица вируса
Обычно применяемые	Кори	Живой
	Эпидемического паротита	Живой
	Краснухи	Живой
	Ветрянной оспы[1]	Живой
	Полиомиелита	Живой и убитый[2]
	Гриппа	Живой и убитый (очищенная субъединица)[3]
	Гепатита А	Убитый
	Гепатита В	Субъединица[4]
	Бешенства	Убитый
	Ротавируса[5]	Живой
В особых ситуациях	Желтой лихорадки[6]	Живой
	Японского энцефалита[6]	Убитый
	Аденовируса	Живой
	Натуральной оспы[7]	Живой

[1] Есть две вакцины, содержащие живой вирус варицелла–зостер: один предупреждает ветряную оспу (Варивакс), другой — опоясывающий лишай (Зоставакс) (см. гл. 37).
[2] В США для иммунизации рекомендована только убитая вакцина.
[3] Живая вакцина содержит чувствительный к нагреванию мутант вируса гриппа. Убитую вакцину — содержащую две очищенные белковые субъединицы (гемагглютинин и нейраминидазу), получают после химической инактивации вируса.
[4] Рекомбинантная вакцина содержит только поверхностный антиген вируса гепатита В.
[5] Есть две вакцины, содержащие живой ротавирус (см. гл. 40).
[6] Применяется при поездках в эндемичные регионы.
[7] Применяется у военнослужащих и определенного медицинского персонала, например сотрудников шоковой палаты приемного отделения.

Таблица 36–3. Вакцины, рекомендованные детям в возрасте от 0 до 6 лет (2009 г.)[1, 2]

Противобактериальные вакцины	Противовирусные вакцины[3]
Гемофильный грипп типа b (Hib)	Гепатит В
Дифтерийный токсоид, столбнячный токсоид, ацеллюлярная коклюшная (АКДС)	Гепатит А
Менингококковая	Грипп
Пневмококковая	Корь, эпидемический паротит, краснуха
	Полиовирус, инактивированный
	Ротавирус
	Варицелла

[1] Вакцины перечислены в алфавитном порядке.
[2] Полное описание перечня вакцин доступно на вебсайте CDC www.cdc.gov.
[3] Вакцина против вируса папилломы человека рекомендована для девочек/женщин в возрасте от 9 до 26 лет.

Пассивный иммунитет

Пассивный иммунитет обеспечивается введением готовых антител в виде препаратов, называемых иммуноглобулинами. Иммуноглобулины применяются для профилактики вирусных заболеваний, о чем будет сказано ниже. **Пассивно-активный** иммунитет индуцируется одновременным введением иммуноглобулина — для обеспечения немедленной защиты — и вакцины — для обеспечения длительной защиты. Такой подход описан ниже в разделах, касающихся бешенства и гепатита В. Существует ряд препаратов.

(1) **Антирабический** иммуноглобулин (АИ) применяется для профилактики бешенства у людей, которые могут оказаться под действием вируса. Его вводят как можно больше в ткани в зоне укуса и остальное — внутримышечно. Препарат содержит высокий титр антител, получаемый от доноров-добровольцев, гипериммунизированных антирабической вакциной. АИ получают от людей во избежание реакций гиперчувствительности. Кроме АИ следует ввести вакцину, содержащую убитый вирус бешенства, сделанную на диплоидных клетках человека с АИ; вакцину следует вводить в разных местах. Это может служить примером активно-пассивного иммунитета.

(2) Иммуноглобулин против **гепатита В** применяется для профилактики гепатита у людей, которые могут оказаться под действием вируса, например, в результате повреждения инъекционной иглой или у новорожденных во время родов матерью — носительницей вируса. Препарат содержит высокий титр антител к вирусу гепатита В, его получают от людей во избежание реакций гиперчувствительности. Препарат часто применяют в сочетании с вакциной от гепатита В — пример пассивно-активной иммунизации.

(3) Иммуноглобулин против вируса **варицелла–зостер** (вирус ветряной оспы) применяется для профилактики диссеминированного опоясывающего лишая у иммунокомпрометированных пациентов, которые могут оказаться под действием вируса. Препарат содержит высокий титр антител к вирусу, его получают от людей во избежание реакций гиперчувствительности.

(4) Иммуноглобулин против **вакцинии** можно применять для лечения некоторых осложнений вакцинации от натуральной оспы.

(5) Иммуноглобулины (ИГ) полезны для профилактики (или смягчения) **гепатита А** или **кори** у людей, которые могут оказаться под действием этих вирусов. Обычно ИГ применяют перед поездками в регионы мира, эндемичные по гепатиту А. ИГ содержат плазму, взятую от множества негипериммунизированных доноров. Эффективность ИГ основана на антителах, имеющихся у многих доноров данного пула.

Групповой иммунитет

Групповой иммунитет — это иммунитет, приобретенный в результате иммунизации большого числа членов популяции («группы»), достаточный для защиты и неиммунизированных ее членов (см. гл. 33). Для создания группового имму-

нитета вакцина должна предупреждать передачу вируса, равно как и развитие заболевания. Например, живая ослабленная вакцина против полиомиелита может обеспечить хороший групповой иммунитет, поскольку индуцирует кишечный IgA, который препятствует репликации вируса в желудочно-кишечном тракте и передаче его другим людям. Однако убитая вакцина против полиомиелита не индуцирует групповой иммунитет, поскольку секреции IgA не происходит и иммунизированные люди (хотя и защищенные от полиомиелита) все же могут служить источником полиовируса для других.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Активный иммунитет

- Активный иммунитет может быть создан вакцинами, содержащими убитые вирусы, очищенные белковые субъединицы или живые ослабленные вирусы.
- В целом, **живые противовирусные вакцины предпочтительнее убитых** по трем причинам: (1) они индуцируют высокий титр антител и, соответственно, длительную защиту; (2) они индуцируют широкий спектр антител, т. е. не только IgA, но IgA и IgG; и (3) они активируют цитотоксические Т-клетки, которые убивают клетки, инфицированные вирусом.
- Есть потенциальные проблемы, связанные с **живыми противовирусными вакцинами**, **наиболее важная из которых — восстановление вирулентности**. Передача вируса из вакцины другому человеку, который может оказаться иммунокомпрометированным, — другая проблема. К тому же, в вакцине может быть другой, нежелательный вирус, который был в клетках, использованных для выращивания вируса вакцины. Этот второй вирус может вызывать побочные эффекты.
- **Живые противовирусные вакцины не следует назначать беременным или иммунокомпрометированным людям.**
- Вакцины, выращенные на куриных эмбрионах, особенно вакцину против гриппа, нельзя назначать людям с аллергией на яйца.

Пассивный иммунитет

- **Пассивный иммунитет — иммунитет**, **приобретенный человеком при введении ему антител**, **сформированных заранее**, от людей-доноров или животных. Эти препараты антител часто называют **иммуноглобулинами**. Пассивный иммунитет может быть и естественным, когда IgG передается от матери к плоду через плаценту и когда IgA передается от матери к новорожденному с молозивом.
- **Основное преимущество пассивного иммунитета** в том, что он **обеспечивает защиту немедленно**. Основной его недостаток в том, что пассивный иммунитет не обеспечивает длительную защиту, т. е. активен в течение от нескольких недель до нескольких месяцев.
- Наиболее распространены препараты иммуноглобулинов против вирусов бешенства, гепатита А, гепатита В и варицелла–зостер.

- **Пассивно-активный иммунитет обеспечивается одновременным введением как иммуноглобулинов, так и противовирусной вакцины**. Это предоставляет как немедленную, так и долговременную защиту. Например, защита от бешенства у неиммунизированных людей, которые были укушены потенциально больным животным, состоит из одновременного введения антирабических иммуноглобулинов и вакцины.

Групповой иммунитет

- **Групповой иммунитет** — защита человека в результате выработки иммунитета у многих других членов популяции (группы), который прерывает передачу вируса к человеку. Групповой иммунитет возможен либо в результате активной иммунизации, либо естественной инфекции достаточно высокого процента популяции. Достичь группового иммунитета при помощи пассивной иммунизации маловероятно, поскольку, хотя антитела могут защитить человека от распространения вируса с кровотоком, они вряд ли защитят от репликации вируса во входных воротах и последующей передачи другим людям.

Практические вопросы:

USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Основы вирусологии», с. 1065) и Части XIII (с. 1141).

ЧАСТЬ IV. КЛИНИЧЕСКАЯ ВИРУСОЛОГИЯ

Большинство клинически значимых патогенных вирусов можно разделить на группы в соответствии с их структурными характеристиками, например, ДНК-вирусы, покрытые оболочкой, ДНК-вирусы без оболочки[1] , РНК-вирусы, покрытые оболочкой, и РНК-вирусы без оболочки (см. гл. 37–40 и табл. IV–1).

Однако некоторые вирусы, такие как арбовирусы, вирусы опухолей и медленные вирусы (см. гл. 41–45), лучше описывать по их биологическим свойствам. Несколько клинически менее значимых вирусов, таких как парвовирусы и коронавирусы, описаны в гл. 46. Ниже представлен обзор вирусов четырех структурных групп.

ДНК-содержащие вирусы, покрытые оболочкой

Герпесвирусы

Герпесвирусы выделяются своей способностью вызывать латентные инфекции. Это семейство включает: (1) вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов, которые обусловливают появление болезненных везикул на лице и гениталиях — соответственно; (2) вирус варицелла–зостер, который вызывает типичную у детей ветрянку и следующий за ней опоясывающий лишай; (3) цитомегаловирус, важная причина врожденных пороков; (4) вирус Эпштейна–Барр, вызывающий инфекционный мононуклеоз; и (5) вирус герпеса человека 8-го типа, вызывающий саркому Капоши (см. гл. 37).

Вирус гепатита B

Вирус гепатита B — одна из наиболее важных причин возникновения вирусного гепатита. В отличие от вируса гепатита A (РНК-содержащий нуклеокапсидный

Таблица IV–1. Основные патогенные вирусы

Структура	Вирусы
ДНК-содержащие вирусы, покрытые оболочкой	Герпесвирусы (вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов, вирус варицелла зостер, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, вирус герпеса человека 8-го типа), вирус гепатита B, вирус натуральной оспы
ДНК-содержащие нуклеокапсидные вирусы	Аденовирус, вирус папилломы человека, парвовирус B19
РНК-содержащие вирусы, покрытые оболочкой	Вирусы гриппа, парагриппа, кори, эпидемического паротита, краснухи, бешенства, респираторный синцитиальный вирус, Т-клеточный вирус человека лимфотропный, вирус гепатита C, ВИЧ
РНК-содержащие нуклеокапсидные вирусы	Энтеровирусы (полиовирус, вирус Коксаки, эховирус, вирус гепатита A), риновирус, ротавирус, вирус Норуолк (норовирус), вирус гепатита E

[1] Вирусы без оболочки иногда называют голыми нуклеокапсидными вирусами.

вирус), вирус гепатита B вызывает более тяжелую форму гепатита, часто приводящую к состоянию хронического носительства и развитию гепатоцеллюлярной карциномы, наиболее типичной формы рака во всем мире (см. гл. 41).

Вирус натуральной оспы

Вирус натуральной оспы — самый большой и самый сложный из вирусов. Оспа как заболевание была ликвидирована за счет эффективного применения вакцины. Вирус контагиозного моллюска — единственный из этой группы, вызывающий заболевание в США в настоящее время (см. гл. 37).

ДНК-содержащие вирусы без оболочки

Аденовирусы

Аденовирусы хорошо известны как причина инфекций верхних и нижних отделов дыхательных путей, включая фарингит и пневмонию (см. гл. 38).

Папилломавирусы

Папилломавирусы вызывают папилломы кожи и слизистых оболочек на многих участках тела. Некоторые типы могут быть причиной рака, например карциномы шейки матки (см. гл. 38).

Парвовирус B19

Парвовирус B19 вызывает синдром следа пощечины, отек плода и тяжелую анемию, особенно у лиц с наследственными анемиями, например такой, как серповидноклеточная анемия (см. гл. 38).

РНК-содержащие вирусы, покрытые оболочкой

Респираторные вирусы

(1) Вирусы гриппа A и B. Вирус гриппа A — основная причина повторных эпидемий гриппа.
(2) Вирусы парагриппа. Эти вирусы — ведущая причина крупа у маленьких детей и основная причина типичной простуды у взрослых.
(3) Респираторный синтициальный вирус. Этот вирус — ведущая причина бронхиолита и пневмонии у грудных детей (см. гл. 39).

Вирусы кори, эпидемического паротита и краснухи

Эти вирусы хорошо известны по осложнениям, связанным с заболеваниями, которые они вызывают (например, инфекция вирусом краснухи у беременных может вызвать врожденные аномалии у ребенка). Частота этих трех заболеваний заметно снизилась в США в результате иммунизации (см. гл. 39).

Вирус бешенства

Вирус бешенства вызывает почти неизбежно фатальный энцефалит после укуса больного животного. В США основными источниками являются дикие животные, такие как скунсы, лисы, барсуки и летучие мыши, но инфицирование человека встречается редко (см. гл. 39).

Вирус гепатита С

Вирус вызывает гепатит С, наиболее часто встречающуюся форму вирусного гепатита в США. Он сопровождается высокой частотой хронического носительства и предрасполагает к хроническому гепатиту и гепатоцеллюлярной карциноме.

Лимфотропный Т-клеточный вирус человека

Вирус вызывает Т-клеточную лейкемию у людей, а также аутоиммунное заболевание, называемое тропическим спастическим парапарезом (см. гл. 43).

Вирус иммунодефицита человека

ВИЧ вызывает синдром приобретенного иммунодефицита (см. гл. 45).

РНК-содержащие вирусы без оболочки

Энтеровирусы

Энтеровирусы инфицируют кишечный тракт и передаются фекально-оральным путем. Полиовирус редко вызывает заболевание в США благодаря вакцине, но остается важной причиной асептического менингита и паралича в развивающихся странах. Более значителен для США вирус Коксаки, который вызывает асептический менингит, миокардит и плевродинию, а также эховирусы, которые вызывают асептический менингит (см. гл. 40).

Риновирусы

Риновирусы — наиболее типичная причина обычной простуды. Существует множество антигенных типов, которые и обеспечивают их способность вызывать заболевание так часто (см. гл. 40).

Ротавирусы

Ротавирусы обладают необычным геномом, состоящим из двухцепочечной РНК с 11 сегментами. Ротавирусы являются важной причиной вирусных инфекций у детей (см. гл. 40).

Вирус гепатита А

Этот вирус — важная причина развития гепатита. Он относится к энтеровирусам, но в этой книге описан вместе с вирусом гепатита В. Структурно он отли-

чается от вируса гепатита В, который относится к ДНК-вирусам с оболочкой. Более того, они различны и эпидемиологически, так как вирус гепатита А поражает в первую очередь детей, передается фекально-оральным путем и редко вызывает состояние длительного носительства (см. гл. 41).

Вирус Норуолк (норовирус)

Вирус Норуолк (известный также как норовирус) — типичная причина гастроэнтерита, особенно у взрослых. Он хорошо известен как причина вспышек рвоты и диареи на круизных лайнерах (см. гл. 40).

Герпесвирусы

Основным патогеном человека в семействе герпесвирусов является вирус гепатита Е. Это причина гепатита, приобретаемого фекально-оральным путем, подобно вирусу гепатита А. Вирус гепатита Е не имеет оболочки, его геном состоит из смысловой одноцепочечной РНК.

Другие категории

В гл. 42 описана большая и разнообразная группа арбовирусов, для которых общей чертой является передача членистоногими. В гл. 43 описаны вирусы опухолей, в гл. 44 — «медленные вирусы», вызывающие главным образом дегенеративные заболевания ЦНС. В гл. 45 описан ВИЧ, вызывающий СПИД. Менее типичные в качестве патогенов человека вирусы описаны в гл. 46.

В табл. IV—2 представлена частота возникновения 10 наиболее типичных подлежащих регистрации вирусных заболеваний в США за 2007 г. (доступны данные и за более поздни годы). Следует отметить, что типичная простуда, — по-видимому, самое часто встречающееся заболевание, — не представлена, поскольку она не подлежит регистрации.

Таблица IV—2. Наиболее распространенные подлежащие регистрации вирусные заболевания в США за 2007 г.[1]

Заболевание	Число случаев
Ветряная оспа (варицелла)	40 146
СПИД	37 503
Гепатит В	4519
Энцефалит, лихорадка Западного Нила	3610
Гепатит А	2979
Гепатит С	845
Эпидемической паротит	800
Энцефалит, калифорнийская серогруппа	55
Корь	43
Хантавирусный легочный синдром	32

[1] Доступны данные и за более поздние годы.

37

ДНК-содержащие вирусы, покрытые оболочкой

Герпесвирусы

Семейство герпесвирусов состоит из шести важных патогенов человека: вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов, вируса варицелла–зостер, цитомегаловируса, вируса Эпштейна–Барр и вируса герпеса человека 8-го типа (причина саркомы Капоши).

Все герпесвирусы структурно схожи. Каждый имеет **двадцатигранный капсид**, окруженный липопротеиновой **оболочкой** (рис. 37–1). Геном состоит из линейной двухцепочечной ДНК. Вирион не содержит полимеразу, большого размера (120–200 нм в диаметре), крупнее только вирусы оспы.

Репликация вирусов происходит в ядре, с формированием внутриядерных включений, только у этих вирусов оболочка образуется почкованием от ядерной мембраны. Вирионы герпесвирусов имеют **тегумент**, расположенный между нуклеокапсидом и оболочкой. Эта структура содержит регуляторные белки, такие как факторы транскрипции и трансляции, которые участвуют в репликации вируса.

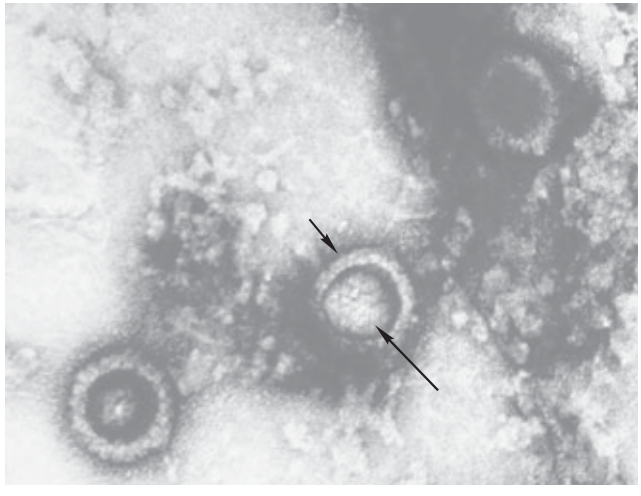


Рис. 37–1. Электронная микрофотография вируса простого герпеса. Видны три вириона ВПГ. Короткая стрелка указывает на оболочку вириона ВПГ. Длинная стрелка указывает на нуклеокапсид вириона. Темная зона между внутренним нуклеокапсидом и наружной оболочкой является тегументом. (С разрешения: John Hierholzer, Public Health Image Library, CDC.)

Герпесвирусы выделяются своей способностью вызывать **латентные инфекции**. При этих инфекциях заболевание следует за бессимптомным периодом, во время которого вирус остается в латентном состоянии. Когда пациент попадает под действие инициирующего агента или иммуносупрессии, может произойти активация вируса[1]. У некоторых герпесвирусов, например ВПГ, симптомы последующих эпизодов похожи на возникшие при первом эпизоде; у других, таких как вирус варицелла–зостер, они различны (табл. 37–1).

Есть некоторая информация о механизме, при помощи которого ВПГ и ЦМВ инициируют и поддерживают латентное состояние. Вскоре после инфицирования нейрона ВПГ синтезируется набор **связанных с латентностью транскриптов** (LATS, от англ. *latency-associated transcripts*). Эти некодированные регуляторные РНК подавляют репликацию вируса. Точный механизм этого подавления не-

Таблица 37–1. Особенности инфекций, вызванных герпесвирусами

Вирус	Первичная инфекция	Обычная локализация в латентном состоянии	Рецидивирующая инфекция	Путь передачи
ВПГ-1	Гингивостоматит[1]	Краниальные сенсорные ганглии	Герпес на губах[2], кератит, энцефалит	Через продукты секреции дыхательных путей или слюну
ВПГ-2	Генитальный герпес, перинатальное диссеминированное заболевание	Поясничные или крестцовые сенсорные ганглии	Генитальный герпес	Половой контакт, перинатальная инфекция
Вирус варицелла–зостер	Ветряная оспа	Краниальные или торакальные сенсорные ганглии	Опоясывающий лишай[2]	Через продукты секреции дыхательных путей
Вирус Эпштейна–Барр	Инфекционный мононуклеоз[1]	В-лимфоциты	Нет[3]	Через продукты секреции дыхательных путей или слюну
ЦМВ	Врожденные инфекции (*in utero*), мононуклеоз	Не ясно[4]	Бессимптомное течение[2]	Внутриутробная инфекция, половой контакт, продукты секреции (например, слюна, моча)
Вирус герпеса человека 8-го типа[5]	Не ясно[6]	Не ясно	Саркома Капоши	Половой контакт или при трансплантации

[1] Первичная инфекция часто протекает бессимптомно.
[2] У иммунокомпрометированных пациентов диссеминация типична.
[3] Влияние вируса Эпштейна–Барр на «синдром хронической усталости» и развитие В-клеточных опухолей неясно.
[4] ЦМВ может присутствовать в латентном состоянии в циркулирующих лимфоидных клетках или клетках эпителия.
[5] Известен также как вирус, связанный с саркомой Капоши.
[6] Описан мононуклеозоподобный синдром. Саркома Капоши также может быть результатом первичной инфекции.

[1] Обратите внимание на сходство латентности герпесвирусов с лизогенностью бактериофага (см. гл. 29).

известен. Процесс, при котором реактивируется репликация вируса, не ясен, но некоторые факторы, такие как солнечный свет, лихорадка и стресс, известны. ЦМВ устанавливает латентность, продуцируя микроРНК, которые ингибируют трансляцию мРНК, необходимых для его репликации. В геноме ЦМВ закодирован белок и РНК, которые обладают способностью ингибировать апоптоз инфицированных клеток, что позволяет последним выживать.

Три члена семейства герпесвирусов (ВПГ 1-го и 2-го типа, а также вирус варицелла–зостер) вызывают **везикулярную сыпь**, как при первичном инфицировании, так и при реактивации. Первичные инфекции обычно протекают тяжелее, чем после реактивации. Другие два вируса этого семейства, цитомегаловирус и вирус Эпштейна–Барр, не вызывают везикулярную сыпь.

Четыре члена семейства герпесвирусов (ВПГ 1-го и 2-го типа, вирус варицелла–зостер и цитомегаловирус) индуцируют формирование многоядерных гигантских клеток, которые можно видеть в микроскоп при этом поражении. Наличие гигантских клеток лучше всего иллюстрирует мазок по Цанку, взятый из болезненного пузырька на гениталиях, вызванного ВПГ 2-го типа (рис. 37–2).

Семейство герпесвирусов можно подразделить на три категории по типу чаще всего инфицируемых клеток и локализации латентности. Группа альфавирусов герпеса, состоящая из ВПГ 1-го и 2-го типа и вируса варицелла–зостер, инфицирует главным образом эпителиальные клетки и вызывает латентную инфекцию нейронов. Бета-вирусы герпеса, включающие ЦМВ и вирус герпеса человека 6-го типа, инфицируют и становятся латентными в различных тканях. Гамма-вирусы герпеса, включающие вирус Эпштейна–Барр и вирус герпеса человека 8-го типа (вирус, связанный с саркомой Капоши), инфицируют и становятся латентными главным образом в лимфоидных клетках. В табл. 37–2 представлены некоторые важные клинические характеристики наиболее типичных герпесвирусов.

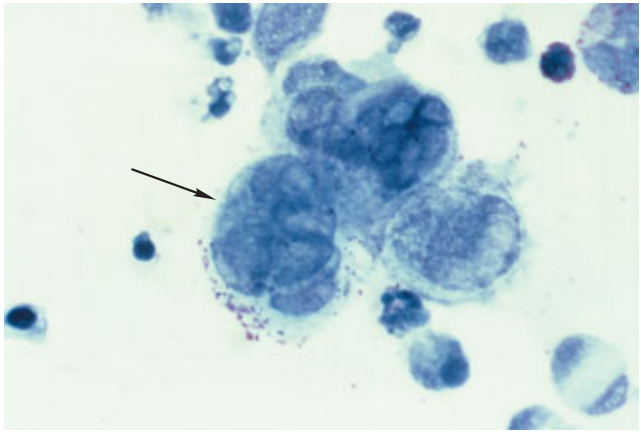


Рис. 37–2. ВПГ 2-го типа. Многоядерная гигантская клетка в мазке по Цанку. Стрелка указывает на многоядерную гигантскую клетку приблизительно с 8 ядрами. (С разрешения: Joe Miller, Public Health Image Library, CDC.)

Таблица 37–2. Клинические характеристики герпесвирусов

Вирус	Образование гигантских клеток	Тяжелое заболевание плода или новорожденного	Основные методы лабораторной диагностики	Обычно применяемая противовирусная терапия
ВПГ-1	Да	Нет	Культуральные	Ацикловир[1]
ВПГ-2	Да	Да	Культуральные	Ацикловир
Вирус варицелла–зостер	Да	Нет	Культуральные	Ацикловир[2]
ЦМВ	Да	Да	Культуральные	Ганцикловир[3]
Вирус Эпштейна–Барр	Нет	Нет	Тест на гетерофильные антитела	Нет
Вирус герпеса человека 8-го типа	Нет	Нет	Пробы ДНК	Альфа-интерферон

[1] Не применяется при рецидивирующем герпесе на губах.
[2] Не применяется при ветряной оспе у иммунокомпрометированных детей.
[3] Применяется при ретините, вызванном ЦМВ, и других тяжелых формах этого заболевания.

Существует предположение о том, что определенные герпесвирусы могут вызывать опухоли. Например, вирус Эпштейна–Барр связывают с лимфомой Беркитта и назофарингеальной карциномой, а вирус герпеса человека 8-го типа с саркомой Капоши. Несколько герпесвирусов вызывают опухоли у животных, например, лейкемию у обезьян и лимфоматоз у цыплят (см. гл. 43).

Вирусы простого герпеса

Вирусы простого герпеса 1-го (ВПГ-1) и 2-го типа (ВПГ-2) отличаются по двум основным критериям: антигенности и локализации поражения. Поражения, вызванные ВПГ-1, в основном локализуются выше пояса, тогда как ВПГ-2 вызывает поражения ниже пояса. В табл. 37–3 представлены некоторые важные различия между заболеваниями, вызываемыми ВПГ-1 и ВПГ-2.

Таблица 37–3. Сравнение заболеваний, вызываемых ВПГ-1 и ВПГ-2

Локализация	ВПГ-1	ВПГ-2
Кожа	Везикулярные поражения выше пояса	Везикулярные поражения ниже пояса (особенно гениталий)
Рот	Гингивостоматит	Редко
Глаза	Кератоконъюнктивит	Редко
ЦНС	Энцефалит (лобные доли)	Менингит
Новорожденные	Редко[1]	Поражение кожи, энцефалит и диссеминированная инфекция[2]
Диссеминация на внутренние органы у иммунокомпрометированных пациентов	Да	Редко

[1] Инфицирование происходит после родов от инфицированного ВПГ-1 человека.
[2] Инфицирование происходит при прохождении через родовые пути.

Заболевания

ВПГ-1 вызывает острый гингивостоматит, рецидивирующий герпес на губах («простуда» на губах), кератоконъюнктивит (кератит) и энцефалит. ВПГ-2 вызывает генитальный герпес, герпес новорожденных и асептический менингит. Инфекция ВПГ-1 и ВПГ-2 — типичная причина мультиформной эритемы.

Характеристика

ВПГ-1 и ВПГ-2 структурно и морфологически неотличимы. Их можно различить по характеру рестрикции эндонуклеазами их геномной ДНК и типоспецифической моноклональной антисыворотке. Человек является естественным хозяином ВПГ-1 и ВПГ-2.

Цикл размножения

Цикл начинается, когда ВПГ-1 связывается сначала с гепарансульфатом на поверхности клетки и затем со вторым рецептором, нектином. После слияния вирусной оболочки с клеточной мембраной, нуклеокапсид и белки тегумента выбрасываются в цитоплазму. Вирусный нуклеокапсид транспортируется в ядро, где стыкуется с ядерной порой, и геномная ДНК проникает в ядро по белку тегумента VP16. Линейная геномная ДНК теперь становится кольцевой. VP16 взаимодействует с клеточными факторами транскрипции для активации транскрипции вирусных немедленных ранних (НР) генов при помощи РНК-полимеразы клетки хозяина. НР-мРНК транслируется в НР-белки, которые регулируют синтез ранних белков, таких как **ДНК-полимераза**, которая реплицирует геном, и **тимидинкиназа**. Значение этих двух белков в том, что они подвержены действию **ацикловира**, наиболее важного препарата, эффективного против ВПГ.

Следует обратить внимание на то, что ранний синтез белков можно подразделить на две категории: немедленный ранний и ранний. Немедленные ранние белки — это те, синтез мРНК которых активируется белками, принесенными входящим родительским вирионом, т. е. для продукции пяти немедленных ранних белков не требуется синтеза новых вирусных белков. С другой стороны, ранние белки нуждаются в синтезе новых вирусных регуляторных белков для активации транскрипции их мРНК.

Вирусная ДНК-полимераза реплицирует геномную ДНК, и в это время прекращается синтез ранних белков и начинается синтез поздних белков. Эти поздние, структурные белки доставляются в ядро, где и происходит сборка вириона. Вирион получает свою оболочку при почковании из мембраны ядра и выходит из клетки через трубочки или вакуоли, связанные с внешним пространством.

В латентно инфицированных клетках, таких как инфицированные ВПГ нейроны, кольцевая ДНК ВПГ находится в ядре и не интегрируется в клеточную ДНК. Транскрипция ДНК ВПГ ограничена несколькими **связанными с латентностью транскриптами** (LATS). Эти некодирующие регуляторные РНК подавляют репликацию вируса. Реактивация процесса репликации вируса происходит позднее, после исчезновения генов, кодирующих LATS.

Способ передачи и эпидемиология

ВПГ-1 передается главным образом со **слюной**, тогда как ВПГ-2 передается при **половом контакте**. В результате инфицирование ВПГ-1 происходит в основном на лице, ВПГ-2 — в области гениталий. Однако орально-генитальные половые контакты могут приводить и к инфицированию ВПГ-1 гениталий и инфицированию ВПГ-2 полости рта (это происходит приблизительно в 10–20% случаев). Хотя передача происходит чаще всего при наличии активного процесса, бессимптомное течение инфекции обоих типов передачи не исключает.

Количество инфицированных ВПГ-2 значительно возросло в последние годы, тогда как инфицированных ВПГ-1 — нет. Приблизительно 80% населения США инфицированы ВПГ-1, и 40% имеют рецидивирующий герпес на губах. В большинстве случаев первичное инфицирование ВПГ-1 происходит в детстве, о чем свидетельствует раннее появление антител. Антитела к ВПГ-2, напротив, не появляются до наступления возраста половой активности.

Патогенез и иммунитет

Вирус реплицируется на коже или слизистых оболочках в зонах первичного инфицирования, затем мигрирует в нейроны при помощи ретроградного аксонального транспорта и становится **латентным в клетках сенсорных ганглиев**. В целом, ВПГ-1 становится латентным в **тройничном ганглии**, тогда как ВПГ-2 становится латентным в **поясничных** и **крестцовых** ганглиях. В период латентности большая часть вирусных ДНК локализована в цитоплазме, а не интегрирована в ядерную ДНК. Вирус может быть реактивирован из латентного состояния различными индуцирующими факторами, такими как солнечный свет, гормональные изменения, травма, стресс и лихорадка, и в это время он мигрирует вниз по нейрону и реплицируется на коже, вызывая поражение.

Типичное поражение кожи представляет собой пузырек (**везикулу**) с серозной жидкостью, содержащей вирусные частицы и разрушенные клетки. Когда везикула разрывается, вирусы высвобождаются и могут передаваться другим людям. **Многоядерные гигантские клетки** обычно находят в основании герпетического поражения.

Иммунитет типоспецифичен, но некоторая степень перекрестной защиты возможна. Однако иммунитет неполный, и даже в присутствии циркулирующего IgG возможна как реинфекция, так и реактивация. В ограничении активности герпесвирусов важную роль играет клеточный иммунитет, поскольку его подавление часто приводит к реактивации, распространению и более тяжелому течению заболевания.

Клиническая картина

ВПГ-1 вызывает тяжелые формы первичного и повторного заболевания.

(1) **Гингивостоматит** развивается главным образом у детей, для него характерны лихорадка, раздражительность и везикулярные поражения во рту. Первичное заболевание протекает тяжелее и длительнее, чем повторное.

Очаги поражения заживают спонтанно в течение 2–3 недель. У многих детей первичная инфекция протекает бессимптомно.

(2) **Герпес на губах** («простуда» на губах) — более легкая возвратная форма, для которой характерны наличие группы везикул, обычно в зонах перехода кожи в слизистую оболочку на губах и носу. Рецидив часто происходит в том же самом месте.

(3) Для **кератоконъюнктивита** характерны изъязвления роговицы и поражение конъюнктивального эпителия. Рецидивы могут повлечь образование рубцов и слепоту.

(4) Для **энцефалита**, вызванного ВПГ-1, характерно некротическое поражение одной из височных долей. Лихорадка, головная боль, рвота, судороги и изменения сознания — типичная клиническая картина. Развитие может быть острым или затянуться на несколько дней. Заболевание наступает в результате либо первичного инфицирования, либо рецидива. Поражение часто можно видеть на МРТ. Анализ спинномозговой жидкости (СМЖ) обычно показывает умеренное повышение числа лимфоцитов, умеренное повышение количества белка и нормальное количество глюкозы. Энцефалиты, вызванные ВПГ-1, сопровождаются высокой летальностью и вызывают тяжелые неврологические последствия у выживших.

(5) **Герпетический** панариций — пустулярное поражение кожи пальца или кисти. Случается у медицинского персонала в результате контакта с зонами поражения пациента.

(6) **Герпес гладиаторов**, как следует из названия, развивается у борцов и у представителей других видов спорта, сопряженных с тесным контактом тел. Его вызывает в первую очередь ВПГ-1, и для него характерны везикулярные поражения головы, шеи и туловища.

(7) Диссеминированные инфекции, такие как эзофагит и пневмония, развиваются у иммунокомпрометированных пациентов с подавленной функцией Т-клеток.

ВПГ-2 вызывает тяжелые заболевания, как первичные, так и рецидивирующие.

(1) Для **генитального герпеса** характерны болезненные везикулярные поражения мужских и женских половых органов и перианальной зоны. Первичное заболевание протекает тяжелее и длительнее, чем рецидивирующее, сопровождается лихорадкой и паховой аденопатией. Бессимптомное инфицирование возможно как у мужчин (в простате и уретре), так и у женщин (в шейке матки) и может быть источником инфицирования других лиц. Бессимптомное течение наблюдается часто, в связи с чем у многих людей могут присутствовать антитела к ВПГ-2 без анамнеза заболевания.

(2) **Герпес новорожденных** возникает главным образом при контакте с везикулярными поражениями в родовых путях. В некоторых случаях, хотя видимое поражение отсутствует, ВПГ попадает в родовой канал (бессимптомное распространение) и может инфицировать ребенка во время родов. Герпес новорожденных варьирует от тяжелого заболевания (например, диссеминированного заболевания или энцефалита) до умеренного локального поражения (кожа, глаза, рот) и даже бессимптомного течения.

Неонатальное заболевание можно предупредить путем кесарева сечения у женщины с активным поражением или позитивной вирусной культурой. Как ВПГ-1, так и ВПГ-2 могут вызвать тяжелые инфекции новорожденных, передаваемые через лиц-носителей, ухаживающих за детьми. Несмотря на их связь с инфекцией новорожденных, ни ВПГ-1, ни ВПГ-2 не вызывают врожденных аномалий сколько-нибудь значительной степени.

Возникновение серьезной неонатальной инфекции более вероятно у матери с первичной инфекцией, чем с рецидивирующей, по двум причинам: (1) при первичной инфекции вируса продуцируется больше, чем при рецидиве, и (2) матери, подвергшиеся этой инфекции в прошлом, могут передавать через плаценту свой IgG, который может защитить новорожденного от серьезной диссеминированной инфекции.

(3) Асептический менингит, вызванный ВПГ-2, обычно протекает нетяжело, заканчивается спонтанно с незначительными последствиями.

Инфекции как ВПГ-1, так и ВПГ-2 связаны с мультиформной эритемой. Мультиформная эритематозная сыпь представляет собой округлый участок кожи с покраснением внутри, окруженный кольцом нормальной кожи, за которой идет красное кольцо («мишень» или «бычий глаз»). Поражение обычно макулярное или папулезное и возникает симметрично на кистях, туловище и стопах. Эта сыпь считается иммунообусловленной реакцией на присутствие антигенов к ВПГ. Ацикловир эффективен для предупреждения рецидивов мультиформной эритемы, по-видимому, за счет снижения количества ВПГ-антигенов. Многие лекарства из числа антимикробных препаратов, особенно сульфонамиды, типично вызывают мультиформную эритему. Другие заметные инфекционные причины включают *Mycoplasma pneumoniae* и вирусы, такие как вирусы гепатита B и C.

Большая мультиформная эритема известна еще как синдром Стивенса–Джонсона, для которого характерны лихорадка, эрозивные поражения во рту и обширное шелушащееся поражение кожи. Инфекция *M. pneumoniae* — наиболее типичная причина синдрома Стивенса–Джонсона.

Лабораторная диагностика

Важная диагностическая методика — изоляция вируса, выращенного в культуре клеток. Типичный цитопатический эффект появляется через 1–3 дня, после чего вирус идентифицируют при помощи окраски инфицированных клеток флуоресцентными антителами или выявления вирус-специфических гликопротеинов в иммуноферментном анализе (ELISA). Быструю диагностику поражений кожи можно выполнить при помощи мазка по Цанку, при котором клетки, взятые из основания пузырька, окрашивают по Гимзе. Наличие многоядерных гигантских клеток становится основанием для диагностирования инфекции вирусами герпеса (см. рис. 37–2). Быструю диагностику энцефалита можно провести, определив ДНК ВПГ-1 в СМЖ при помощи ПЦР, но выделить вирус из СМЖ удается редко. Диагностика неонатальной герпетической инфекции обычно включает применение культур вирусов или ПЦР-анализ — наиболее чувствительный тест для диагностики ВПГ.

Серологические тесты, такие как нейтрализационный тест, можно использовать для диагностики первичной инфекции, поскольку при этом легко видеть значительный рост титра антител. Однако их применение бесполезно при рецидивирующей инфекции, поскольку у многих взрослых уже есть циркулирующие антитела и рецидив редко вызывает рост их титра.

Лечение

Ацикловир (ациклогуанозин, Зовиракс) — препарат выбора для лечения энцефалита и системной формы заболеваний, вызванных ВПГ-1. Он также эффективен при лечении первичного и рецидивирующего генитального герпеса, сокращая **длительность поражения и снижая вирусную нагрузку**. Ацикловир применяют для лечения неонатальной инфекции, вызванной ВПГ-2. У пациентов выявляют мутантов ВПГ-1, резистентных к ацикловиру; в таких случаях можно применять фоскарнет. При вызванной ВПГ-1 инфекции глаз применяют топически другие нуклеозидные аналоги, например, трифлуридин (Вироптик). Пенцикловир (дериват ацикловира) или докасонол (длинноцепочечный насыщенный спирт) можно использовать для лечения рецидивов оролабиальной инфекции ВПГ-1 у иммунокомпрометированных взрослых. Валацикловир (Валтрекс) и фамцикловир (Фамвир) применяются для лечения герпеса гениталий и для подавления рецидивов. Следует обратить внимание на то, что никакое лечение первичной инфекции не предупреждает рецидивов; лекарства **не оказывают действия на латентное состояние**, но длительное профилактическое назначение ацикловира, валацикловира или фамцикловира может подавить клинические проявления рецидивов.

Профилактика

Профилактика включает избегание контактов с везикулярными поражениями и язвами. Женщинам с доношенной беременностью, имеющим герпес гениталий или положительный результат теста на антитела, рекомендуется кесарево сечение. Обрезание снижает риск инфицирования ВПГ-2.

Вирус ветряной оспы

Заболевания

Ветряная оспа (варицелла) является первичным заболеванием; опоясывающий лишай (зостер) — форма рецидива.

Характеристика

Структурно и морфологически вирус ветряной оспы, или вирус варицелла–зостер (ВВЗ), похож на другие вирусы герпеса, но отличается по антигенности. Имеет один серотип. Один и тот же вирус вызывает и ветрянку, и опоясывающий лишай. Человек является естественным хозяином.

Цикл размножения

Цикл похож на таковой у ВПГ (см. с. 453).

Способ передачи и эпидемиология

Вирус передается воздушно-капельным путем через дыхательные пути и при прямом контакте с поражением. Ветряная оспа относится к высококонтагиозным заболеваниям детского возраста; более 90% населения США к 10 годам жизни имеют антитела. Инфекция распространена по всему миру. До 2001 г. заболевание встречалось чаще других, подлежащих регистрации, но распространение по всему миру вакцины значительно снизило число заболевших.

В везикулах при опоясывающем лишае содержится инфекционный ВВЗ. Передача этого вируса возможна при прямом контакте и может вызвать ветряную оспу. Появление в больнице как ветряной оспы, так и опоясывающего лишая становится большой эпидемиологической проблемой, поскольку вирус может попасть к иммунокомпрометированным пациентам и вызвать жизнеугрожающую диссеминированную инфекцию.

Патогенез и иммунитет

ВВЗ инфицирует слизистую оболочку верхних дыхательных путей, через кровоток попадает в кожу, где образуется типичная **везикулярная сыпь**. В основании этих поражений обнаруживаются гигантские многоядерные клетки с внутриядерными включениями. Вирус инфицирует сенсорные нейроны, и ретроградный аксональный транспорт доносит его в **ганглии дорсальных корешков**, где вирус становится **латентным**.

В латентно инфицированных клетках ДНК ВВЗ находится в ядре и не интегрируется в ДНК клетки. Позднее, часто при снижении клеточного иммунитета, связанного с локальной травмой, вирус активируется и вызывает везикулярное поражение кожи и **боль по ходу нерва** при опоясывающем лишае.

Иммунитет после ветряной оспы пожизненный: человек заражается только однажды, но опоясывающий лишай возможен несмотря на этот иммунитет к ветрянке. Опоясывающий лишай обычно возникает только один раз. Частота заболеваемости опоясывающим лишаем возрастает с возрастом, возможно, вследствие снижения иммунитета.

Клиническая картина

Ветряная оспа

После инкубационного периода, составляющего 14–21 день, следует короткий продромальный период с лихорадкой и недомоганием. Затем появляется папуловезикулярная сыпь на туловище, которая распространяется на голову и конечности. Сыпь развивается от папул до везикул, пустул и, наконец, струпьев. Характерны зуд (прурит), заметный симптом, особенно когда есть везикулы. Ветрянка легко протекает у детей, тяжелее у взрослых. Ветряночные пневмония и энцефалит — редкие серьезные осложнения, чаще встречающиеся у взрослых.

Синдром Рейе, для которого характерны энцефалопатия и дегенерация печени, связан с инфекцией гриппа B и ВВЗ, особенно у детей, получающих аспирин. Его патогенез неизвестен.

Опоясывающий лишай

Обычная картина — появление болезненных везикул по ходу чувствительных нервов головы или туловища. Боль иногда длится неделями, и постзостерная невралгия (также известная как постгерпетическая) может быть истощающей. У иммунокомпрометированных пациентов возможно развитие жизнеугрожающей диссеминированной инфекции, например, пневмонии.

Лабораторная диагностика

Хотя в большинстве случаев диагноз выставляется на основании клинических данных, используются и лабораторные тесты. Предположительный диагноз может быть выставлен при помощи мазка по Цанку. При микроскопии материала, взятого из зон поражения при ВВЗ, равно как и ВПГ, можно видеть многоядерные гигантские клетки (см. рис. 37–2). Окончательный диагноз выставляется при выделении вируса в культуре клеток и идентификации при помощи специфической иммунной сыворотки. Рост титра антител можно использовать для диагностики ветрянки, но он менее информативен при диагностике опоясывающего лишая, так как антитела уже есть.

Лечение

У детей с нормальным иммунитетом необходимости в противовирусной терапии при ветряной оспе или опоясывающем лишае нет. Для лечения иммунокомпрометированных взрослых со средним или тяжелым течением ветрянки или опоясывающего лишая часто применяют ацикловир, поскольку он может уменьшить длительность и тяжесть симптоматики. Иммунокомпрометированных детей или взрослых с ветряной оспой, опоясывающим лишаем или диссеминированной формой заболевания следует лечить ацикловиром. Заболевания, вызванные штаммами ВВЗ, резистентными к ацикловиру, можно лечить фоскарнетом. У пациентов с опоясывающим лишаем для ускорения заживления высыпаний можно применять два препарата, похожих на ацикловир, фамцикловир (Фамвир) и валацикловир (Валтрекс), но ни один из вышеупомянутых препаратов не лечит латентное состояние и не оказывает действия на постгерпетическую невралгию.

Профилактика

Есть две вакцины против ВВЗ: одна предназначена для предупреждения ветряной оспы (Варивакс), другая — для предупреждения опоясывающего лишая (Зоставакс). Обе содержат живой ослабленный ВВЗ, но зостерная вакцина содержит в 14 раз больше вируса, чем вакцина против варицеллы. Зостерная вакцина эффективна против опоясывающего лишая, но не устраняет латентного состояния ВВЗ.

Вакцина против ветряной оспы рекомендована для детей в возрасте от 1 до 12 лет, тогда как вакцина против опоясывающего лишая предназначена людям старше 60 лет, перенесшим ветрянку. Поскольку обе вакцины содержат живой вирус, их не следует назначать иммунокомпрометированным лицам или беременным женщинам.

Ацикловир эффективен для профилактики ветряной оспы и диссеминированного опоясывающего лишая у иммунокомпрометированных людей, возможно, имевших контакт с вирусом. **Варицелла–зостер-иммуноглобулин**, содержащий высокий титр антител к вирусу, тоже эффективен для такой профилактики.

Цитомегаловирус

Заболевания

ЦМВ вызывает болезнь цитомегалического включения (особенно врожденные аномалии) у новорожденных. Это наиболее **типичная причина врожденных аномалий** в США. ЦМВ — наиболее распространенная причина пневмонии и других заболеваний у иммунокомпрометированных пациентов, таких как реципиенты костного мозга и пациенты после пересадки органов.

Характеристика

ЦМВ структурно и морфологически похож на другие вирусы герпеса, но в отношении антигенов — нет. Имеет только один серотип. Естественный хозяин — человек; штаммы ЦМВ животных не инфицируют человека. Образуются гигантские клетки, давшие название «цитомегало».

Цикл размножения

Цикл подобен таковому у ВПГ (см. с. 453). Одно уникальное свойство репликации ЦМВ в том, что некоторые из его немедленных ранних белков транслированы из мРНК, принесенной в инфицированную клетку родительским вирионом, а не синтезированной во вновь инфицированной клетке.

Способ передачи и эпидемиология

ЦМВ передается **разными способами**. На ранних этапах жизни он проходит через плаценту, передается через родовые пути и с грудным молоком. У детей младшего возраста наиболее типично заражение со слюной. На более поздних этапах жизни он передается половым путем; присутствует как в продуктах секреции шейки матки, так и в сперме. Возможна передача при переливании крови и пересадке органов. Инфекция ЦМВ встречается по всему миру, и более 80% взрослых имеют антитела против этого вируса.

Патогенез и иммунитет

Инфицирование плода может вызвать **болезнь цитомегалического включения**, для которой характерно образование многоядерных гигантских клеток с заметными внутриядерными включениями. Возможно повреждение многих органов, результатом которого становятся обширные врожденные аномалии. Инфицирование плода возникает главным образом после **первичного инфицирования** беременной, у которой нет антител, способных нейтрализовать вирус до того, как он инфицирует плод. Если антитела против вируса у беременной есть, инфицирования плода обычно не происходит. Врожденные аномалии **наиболее типичны в случаях**, **когда плод был инфицирован в течение первого триместра**, так как в это время происходит закладка органов и гибель любых клеток-предшественников может привести к врожденным аномалиям.

Инфекция у детей и взрослых обычно бессимптомна, за исключением иммунокомпрометированных людей. ЦМВ в **латентном** состоянии проникает в лейкоциты и может реактивироваться при ослаблении клеточного иммунитета; может персистировать в почках годами. Реактивация ЦМВ из латентного состояния в клетках шейки матки иногда влечет инфицирование новорожденного во время прохождения его через родовые пути.

ЦМВ обладает специфическим механизмом «уклонения от иммунной защиты», что позволяет ему поддерживать латентное состояние долго. В инфицированных ЦМВ клетках созданные с белками MHC класса I комплексы нестабильны, в связи с чем вирусные антигены не презентируются на поверхности клетки и цитотоксические Т-клетки ее не убивают. Кроме того, геномом ЦМВ закодировано несколько микроРНК, одна из которых связывается с мРНК клетки и препятствует ее трансляции в белки MHC класса I. Это предупреждает отображение вирусных белков на поверхности инфицированной клетки и препятствует уничтожению клетки цитотоксическими Т-клетками.

Инфекция ЦМВ оказывает подавляющее иммунитет действие за счет ингибирования Т-клеток. Иммунная защита против ЦМВ обусловлена действием циркулирующих антител и клеточного иммунитета. Последний более важен, так как его подавление может привести к системному поражению.

Клиническая картина

Приблизительно 20% грудных детей, инфицированных ЦМВ внутриутробно, имеют клинически очевидные признаки болезни цитомегалического включения, такие как микроцефалия, судороги, глухота, желтуха и геморрагическая сыпь. Очень типична гепатоспленомегалия. Болезнь цитомегалического включения — одна из ведущих причин задержки умственного развития детей в США. Инфицированные дети могут продолжать выделять ЦМВ, особенно с мочой, в течение многих лет. У иммунокомпрометированных взрослых ЦМВ может вызвать **синдром**, **напоминающий инфекционный мононуклеоз**, для которого характерны лихорадка, летаргия и наличие аномальных лейкоцитов в мазке из периферической крови. У значительной части иммунокомпрометированных

пациентов, например после пересадки почек или костного мозга, случаются системные инфекции ЦМВ, такие как пневмонит или гепатит. У пациентов со СПИДом ЦМВ типично инфицирует кишечник и вызывает трудноизлечимый колит с диареей. ЦМВ также вызывает ретинит у пациентов со СПИДом, который может стать причиной слепоты.

Лабораторная диагностика

Предпочтительно выращивать культуры в специальных пробирках, так называемых **флаконах-раковинах**, в сочетании с использованием иммунофлуоресцентных антител, что поможет установить диагноз за 72 ч. Вирус, полученный в культуре, можно использовать для определения его чувствительности к ганцикловиру.

Другие диагностические методики включают флуоресцентные антитела и гистологическое окрашивание телец включения в гигантских клетках из мочи или тканей. Тельца включения расположены в ядрах и имеют овальную форму **глаза совы** (рис. 37–3). Диагностическим признаком является также четырехкратный или еще больший рост титра антител. Анализ на основе ПЦР на ДНК или РНК ЦМВ из тканей или жидкостей организма, таких как спинномозговая или околоплодная жидкость, также очень эффективен.

Антигены к ЦМВ в крови можно измерить определением pp65 в лейкоцитах крови при помощи иммунофлуоресцентного анализа. Белок pp65, расположенный в нуклеокапсиде ЦМВ, можно идентифицировать в инфицированных лейкоцитах при помощи флуоресцентно-меченных моноклональных антител, специфичных для pp65.

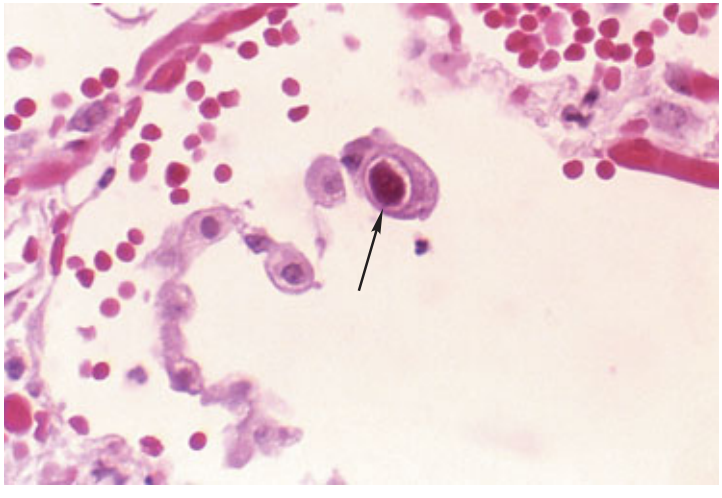


Рис. 37–3. Тельца включения цитомегаловируса по типу «глаза совы». Стрелка указывает на «глаз совы» в ядре инфицированной клетки. (С разрешения: Edwin Ewing, Public Health Image Library, CDC.)

Лечение

Ганцикловир (Цитовен) умеренно эффективен при лечении ретинита, вызванного ЦМВ, и пневмонии у пациентов со СПИДом. Валганцикловир, который можно применять перорально, также эффективен при ретинитах, вызванных ЦМВ. Появился ЦМВ, резистентный к ганцикловиру и валганцикловиру, в основном из-за мутации гена UL97, в котором закодирована фосфокиназа. Можно выполнить тест на чувствительность к препарату.

Фоскарнет (Фоскавир) эффективен, но вызывает больше побочных эффектов. В отличие от ВВЗ и ВПГ, ЦМВ в основном резистентен к ацикловиру. Для лечения ретинита ЦМВ эффективен цидофовир (Вистид). Фомивирсен (Витравен) — антисмысловая ДНК, разрешенная для внутриглазного лечения ЦМВ-ретинита. Это первая и в настоящее время единственная антисмысловая молекула, разрешенная для лечения болезней человека.

Профилактика

Вакцины против ЦМВ нет. Ганцикловир может подавлять прогрессирование ретинита у пациентов со СПИДом. Грудных детей с болезнью цитомегалического включения, являющихся источником распространения инфекции с мочой, следует изолировать от других детей. Кровь для переливания новорожденным должна быть проверена на отсутствие антител к ЦМВ. Пациентам, не имеющим антител к ЦМВ, следует по возможности пересаживать органы только от доноров, тоже не имеющих таких антител. Для профилактики диссеминации ЦМВ-инфекции у пациентов с пересаженными органами применяется препарат иммуноглобулина с высоким титром.

Вирус Эпштейна–Барр

Заболевания

Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) вызывает инфекционный мононуклеоз. Он ассоциируется с лимфомой Беркитта, другими Т-клеточными лимфомами и назофарингеальной карциномой. Кроме того, ВЭБ вызывает волосатую лейкоплакию.

Характеристика

ВЭБ структурно и морфологически похож на другие вирусы герпеса, но существенно отличается антигенно. Наиболее важен **вирусный капсидный антиген**, поскольку он чаще всего применяется в диагностических тестах. Ранние антигены, которые вырабатываются перед синтезом вирусной ДНК, и ядерный антиген, который находится в ядре и связан с хромосомами, иногда полезны для диагностики. Были выявлены два других антигена, антиген лимфоцит-детерминированной мембраны и вирусный мембранный антиген. Нейтрализующая активность направлена против вирусного мембранного антигена.

Человек является естественным хозяином. ВЭБ поражает главным образом лимфоидные клетки, в первую очередь **В-лимфоциты**. В латентно инфицированных клетках ДНК ВЭБ находится в ядре и не интегрируется в ДНК клетки. Некоторые, но не все, гены транскрибируются, и только часть транслируется в белок.

Цикл размножения

Цикл подобен циклу ВПГ (см. с. 453). ВЭБ проникает в В-лимфоциты в зоне рецептора для С3-компонента комплемента.

Способ передачи и эпидемиология

ВЭБ передается в основном при обмене **слюной**, например, во время поцелуя. Источником вируса может служить слюна людей с реактивацией латентной инфекции, равно как и людей с активной инфекцией. В отличие от ЦМВ, передача ВЭБ при переливании крови происходит очень редко.

ВЭБ-инфекция — одна из наиболее распространенных во всем мире; более 90% взрослых в США имеют антитела. Инфекция в первые годы жизни протекает бессимптомно. К раннему инфицированию предрасположены люди из низких социально-экономических групп. Частота клинически очевидного инфекционного мононуклеоза, однако, наиболее высока у тех, кто подвергся воздействию вируса в более позднем возрасте, например, у студентов.

Патогенез и иммунитет

Инфекция сначала развивается в ротоглотке и затем распространяется в кровь, где инфицирует В-лимфоциты. Цитотоксические Т-лимфоциты реагируют против инфицированных В-клеток. В мазке крови Т-клетки выглядят как «атипичная лимфа». **Внутри В-лимфоцитов ВЭБ остается латентным**.

Иммунная реакция на ВЭБ-инфекцию сначала состоит из появления IgM к вирусному капсидному антигену. Далее появляются IgG-антитела, которые персистируют всю оставшуюся жизнь. Таким образом реакция на выявление IgM полезна для диагностики острой инфекции, тогда как реакция на выявление IgG лучше указывает на предшествовавшие инфекции. Пожизненный иммунитет после второго эпизода инфекционного мононуклеоза основан на антителах к вирусному мембранному антигену.

В дополнение к ВЭБ-специфическим антителам были найдены неспецифические **гетерофильные антитела**. Термин «гетерофильные» отражает то, что эти антитела, выявляемые при помощи тестов с использованием антигенов, отличающихся от тех, которые они продуцируют. Гетерофильные антитела образуются при агглютинации эритроцитов овец или лошадей, инфицированных мононуклеозом в лабораторных условиях. (Перекрестно реагирующие антитела Форсмана в сыворотке человека перед агглютинацией удаляют при помощи абсорбции экстрактом из почек морских свинок.) Следует отметить, что антитела не вступают в реакцию ни с одним из ком-

понентов ВЭБ. Вероятно, ВЭБ-инфекция модифицирует компоненты клеточной мембраны так, что они становятся антигенами и индуцируют продукцию гетерофильных антител. Гетерофильные антитела обычно исчезают через 6 месяцев после выздоровления. Эти антитела не специфичны для ВЭБ-инфекции и могут также обнаруживаться у лиц, перенесших гепатит В или сывороточную болезнь.

Клиническая картина

Для **инфекционного мононуклеоза** характерны в первую очередь лихорадка, боли в горле, лимфаденопатия и спленомегалия, анорексия и летаргия. Часто встречается гепатит; у некоторых пациентов — энцефалопатия. Спонтанное выздоровление обычно происходит на 2–3-й неделе. Разрыв селезенки, связанный с контактными видами спорта, такими как футбол, — опасное, но редкое осложнение спленомегалии.

В дополнение к типичным формам инфекционного мононуклеоза, описанным выше, ВЭБ вызывает тяжелую, часто фатальную, прогрессирующую форму инфекционного мононуклеоза у детей с врожденным иммунодефицитом, так называемым Х-связанным лимфопролиферативным синдромом. Мутировавший ген, кодирующий сигнальный белок трансдукции, необходим для функционирования как Т-клеток, так и естетсвенных клеток-киллеров. В возрасте 10 лет летальность составляет 75%. Причинный иммунодефицит можно вылечить пересадкой костного мозга и переливанием пуповинной крови. ВЭБ также вызывает **волосатую лейкоплакию** — белесоватое доброкачественное поражение с нерегулярной «волосатой» поверхностью по бокам языка. Наблюдается у иммунокомпрометированных лиц, особенно у пациентов со СПИДом.

ВЭБ-инфекция ассоциируется с несколькими онкологическими заболеваниями, такими как лимфома Беркитта, некоторые формы лимфомы Ходжкина и назофарингеальная карцинома. Слово «ассоциируется» отражает факт того, что ВЭБ-инфекция служит инициирующим событием, заставляющим клетки делиться, но это событие само по себе не является причиной озлокачествления. Для развития злокачественной трансформации необходимы некоторые дополнительные факторы. Ослабление клеточного иммунитета предрасполагает к неконтролируемому росту инфицированных ВЭБ клеток.

Другое ВЭБ-ассоциированное заболевание — посттрансплантационное лимфопролиферативное расстройство. Наиболее типичная его форма — В-клеточная лимфома. Развивается после пересадки как костного мозга, так и цельных органов. Основной предрасполагающий фактор — иммуносупрессия, необходимая для профилактики отторжения трансплантата. Лимфома регрессирует по мере ослабления иммуносупрессии.

Лабораторная диагностика

Диагноз инфекционного мононуклеоза в клинической лаборатории основывается на двух подходах.

(1) **Гематологический подход.** Имеет место абсолютный лимфоцитоз, в мазке наблюдается до 30% аномальных лимфоцитов. **Атипичные лимфоциты** увеличены в размерах, имеют дольчатые ядра и вакуолизированную базофильную цитоплазму. Они являются цитотоксическими Т-клетками, реагирующими против ВЭБ-инфицированных В-клеток.

(2) **Иммунологический подход.** Существует два типа серологических тестов. (а) Тест на **гетерофильные антитела** применяется для ранней диагностики инфекционного мононуклеоза, поскольку обычно он положителен ко 2-й неделе болезни. Однако, поскольку титр антител после выздоровления снижается, он бесполезен для диагностики перенесенной инфекции. Тест Моноспот часто применяют для выявления гетерофильных антител; он более чувствителен, более специфичен и дешевле, чем пробирочный агглютинационный тест. (б) Тесты на **ВЭБ-специфические антитела** применяют главным образом в диагностически трудных случаях. IgM-реакцию на антитела к вирусному каспидному антигену (ВКА) можно применять для ранней диагностики заболевания и для диагностики перенесенной инфекции.

Хотя ВЭБ можно выделить из проб клинического материала, таких как слюна, по морфологической трансформации лимфоцитов крови из пуповины, процедура эта технически сложна и не всегда доступна. В лимфоцитах крови из пуповины вирус не синтезируется; его присутствие выявляют при помощи флуоресцентной антительной окраски ядерного антигена.

Лечение

При неосложненном инфекционном мононуклеозе необходимости в противовирусной терапии нет. Ацикловир малоактивен против ВЭБ, но применение высоких доз может быть эффективно при ВЭБ-инфекции, угрожающей жизни.

Профилактика

Вакцины против ВЭБ нет.

Связь с онкологическими заболеваниями

ВЭБ-инфекция ассоциируется с раком лимфоидного происхождения: **лимфома Беркитта** у детей в Африке, другие В-клеточные лимфомы, назофарингеальная карцинома среди населения Китая и карцинома вилочковой железы в США. Первым свидетельством связи ВЭБ-инфекции с лимфомой Беркитта была продукция ВЭБ клетками опухоли в культуре. Именно так и был открыт ВЭБ Эпштейном и Барр в 1964 г. Дополнительные свидетельства включают обнаружение ДНК ВЭБ и ядерных антител к нему в клетках опухоли. ДНК ВЭБ и антигены также обнаружены в клетках карциномы вилочковой железы и назофарингеальной карциномы. ВЭБ может индуцировать злокачественную трансформацию В-лимфоцитов *in vitro*. Роль ВЭБ в канцерогенезе не ясна.

Вирус герпеса человека 8-го типа (вирус герпеса, связанный с саркомой Капоши)

В 1994 г. было сообщено, что новый вирус герпеса, на сегодняшний день известный как ВГЧ-8 или вирус герпеса, связанный с саркомой Капоши, может быть причиной саркомы Капоши (СК), наиболее типичного вида рака у пациентов со СПИДом. Идея о том, что СК может вызывать другой вирус, не ВИЧ, родилась из эпидемиологических данных, показывающих, что СК типична для пациентов, заразившихся СПИДом половым путем, но редко встречается среди получивших СПИД при трансфузии. Стало понятно, что причиной может быть другой вирус, передаваемый половым путем.

Первым свидетельством причастности ВГЧ-8 к раку было открытие того, что клетки СК, взятые у пациентов со СПИДом, содержат ДНК этого вируса, но ткани, отобранные у пациентов со СПИДом без СК, редко содержали ДНК вируса. ДНК этого вируса была также найдена в клетках СК, развившейся у не инфицированных ВИЧ пациентов. При анализе ДНК было обнаружено сходство ВГЧ-8 с лимфотропными вирусами герпеса, например вирусом Эпштейна–Барр и вирусом герпеса саймири, в большей степени, чем с нейротропными вирусами герпеса, такими как ВПГ и вирус варицелла–зостер.

Дополнительное подтверждение дали серологические исследования, показавшие, что антитела к вирусу имеет большинство ВИЧ-инфицированных пациентов с СК, и очень немногие пациенты с другими заболеваниями, передающимися половым путем, но не ВИЧ-инфицированные. В настоящее время установлено, что число инфицированных ВГЧ-8 в целом варьирует приблизительно от 3% в США и Великобритании до приблизительно 50% в Восточной Африке.

ВГЧ-8 вызывает злокачественную трансформацию по механизму, сходному с механизмом действия других ДНК-вирусов (таких как вирус папилломы человека), т. е. инактивируя гены-супрессоры опухоли. Белок, кодирующий ВГЧ-8, называется ядерным антигеном, инактивирующим белок-супрессор опухоли ретинобластомы (РБ), что вызывает неконтролируемый рост клеток.

ВГЧ-8 передается главным образом половым путем. Возможна передача при пересадке таких органов, как почка, в результате чего возникает СК, связанная с пересадкой. ДНК ВГЧ-8 обнаруживается в клетках вызванной пересадкой СК, но ее нет в клетках других видов рака, связанных с трансплантацией.

СК у пациентов со СПИДом — злокачественное новообразование клеток сосудистого эндотелия, которое содержит множество веретенообразных клеток и эритроцитов. Поражение имеет темно-пурпурную окраску, его поверхность варьирует от гладкой до узловатой, оно часто появляется на коже, в полости рта и на стопах (но не ладонях). Внутреннее поражение обычно развивается в желудочно-кишечном тракте и легких. Экстравазаты эритроцитов придают поражению багрянистый оттенок. ВГЧ-8 также инфицирует В-клетки, индуцируя их пролиферацию и образование лимфомы, которая называется первичной эффузионной лимфомой.

Лабораторная диагностика СК часто основывается на данных биопсии проб из поражения кожи. ДНК и РНК ВГЧ-8 присутствуют в большинстве ве-

ретенообразных клеток, но такой анализ обычно не делается. В культуре вирус не растет.

Тип лечения зависит от локализации и величины поражения. Возможно хирургическое удаление, облучение и системная медикаментозная терапия. Специфической противовирусной терапии и вакцины против ВЧГ-8 нет.

Вирусы оспы

Семейство вирусов оспы (поксвирусов) включает три вируса, имеющих клиническое значение: вирус натуральной оспы, вирус вакцинии и вирус контагиозного моллюска (MCV). Вирусы оспы — самые крупные и самые сложные по организации.

Вирус натуральной оспы

Заболевания

Вирус натуральной оспы, называемый также вирусом вариола, является возбудителем натуральной оспы, единственного заболевания, ликвидированного, как принято считать, вакцинацией. Есть опасность применения вируса натуральной оспы в качестве средства угрозы при биотерроризме. Вирусы оспы животного происхождения, такие как коровья и обезьянья оспа, описаны в гл. 46.

Характеристика

Вирусы оспы имеют форму брикетов, линейную двухцепочечную молекулу ДНК, дисковидное внутреннее содержимое внутри двойной мембраны и липопротеиновую оболочку. Вирион содержит ДНК-зависимую РНК-полимеразу. Необходимость этого фермента обусловлена тем, что репликация вируса происходит в цитоплазме, без доступа к РНК-полимеразе клетки, которая находится в ядре.

Вирус натуральной оспы имеет один стабильный серотип, что облегчает создание вакцины. Уничтожение вирусов, у которых антигенность варьирует, например вирусов гриппа, не представляется возможным. Вирус натуральной оспы инфицирует только человека; животные поражению не подвержены.

Цикл размножения

Вирус вакцинии, вирус из семейства оспы, практически не патогенный для человека, используется при изучении репликации вирусов оспы и в качестве вектора для некоторых экспериментов в области генной терапии. После проникновения в клетку и утраты оболочки вирион ДНК-зависимой РНК-полимеразы синтезирует раннюю мРНК, которая транслируется в ранние, неструктурированные белки, в основном ферменты, необходимые для последующих этапов репликации вируса. Затем реплицируется вирусная ДНК, после чего синтезируются поздние, структурированные белки, из которых будут формироваться дочерние

вирионы. Вирионы формируются и приобретают свои оболочки при почковании от мембраны клеток во время их выхода из нее. Следует обратить внимание, что все этапы репликации происходят в цитоплазме, что необычно для ДНК-вирусов.

Способ передачи и эпидемиология

Вирус натуральной оспы передается воздушно-капельным путем или при прямом контакте с заболеванием, через повреждения кожи либо инфицированные предметы, такие как постельное белье.

До 1960-х годов вирус натуральной оспы был широко распространен в обширных районах Африки, Азии и Южной америки, от чего страдали миллионы людей. В 1967 г. Всемирная организация здравоохранения предприняла кампанию по вакцинации, которая привела к исчезновению оспы. Последний случай натуральной оспы был зарегистрирован в Сомали в 1977 г.

Патогенез и иммунитет

Натуральная оспа начинается с инфицирования вирусом верхних дыхательных путей и регионарных лимфоузлов и проникновения его в кровоток (первичная виремия). Инфицируются внутренние органы; затем вирус снова проникает в кровоток (вторичная виремия), и распространяется на кожу. Эти этапы происходят во время инкубационного периода, когда пациент еще чувствует себя хорошо. Сыпь становится результатом репликации вируса на коже, за которой следует повреждение, вызванное цитотоксическими Т-клетками, атакующими инфицированные вирусом клетки.

После перенесенной натуральной оспы формируется пожизненный иммунитет; иммунитет после вакцинации держится около 10 лет.

Клиническая картина

После инкубационного периода длительностью 7–14 дней остро развиваются продромальные симптомы, такие как лихорадка и общее недомогание. За ними следует сыпь, более выраженная на лице и конечностях, чем на туловище (т. е. имеющая центробежное распределение). Сыпь проходит через ряд стадий: макулярную папулезную, везикулы, пустулы и, наконец, корки через 2–3 недели.

Лабораторная диагностика

В прошлом, когда заболевание еще встречалось, диагноз ставили либо на основании роста вируса в культуре клеток/курином эмбрионе, либо по определению вирусных антигенов в жидкости из пузырьков при помощи иммунофлуоресценции.

Профилактика

Уничтожению заболевания способствовало глобальное применение **вакцины**, содержащей живой ослабленный **вирус вакцинии**. Успешность вакцины была об-

условлена пятью клиническими факторами: (1) вирус натуральной оспы имеет один стабильный серотип; (2) резервуара в животном мире нет, вирус инфицирует только человека; (3) реакция антител развивается быстро и может защитить инфицированного человека; (4) заболевание легко распознать клинически и, таким образом, быстро иммунизировать инфицированного; и (5) не существует состояния носительства или субклинического течения.

Вакцину вводят внутрикожно, в месте введения начинается репликация вируса. Образование пузырька означает успешность процедуры. Хотя вакцина была относительно безопасна, к 1970-м годам стало ясно, что частота побочных эффектов, таких как энцефалит, генерализованная вакциния и гангренозная вакциния, превышает частоту возникновения самой натуральной оспы. Рутинная вакцинация гражданского населения была прекращена и более не требуется перед поездками за границу. Военнослужащих все еще вакцинируют.

В ответ на возможность биотеррористических атак с применением вируса оспы правительство США учредило программу по вакцинации «лиц первого контакта», с тем чтобы они могли начать оказание помощи без опасения заболеть. Для защиты неиммунизированного населения будет применяться концепция «кольцевой вакцинации». Она основана на знании того, что **инфицированного человека можно иммунизировать и успешно защитить в срок до 4 дней**. Таким образом, в случае террористического акта можно иммунизировать людей, имевших прямой контакт с инфекцией, а также контактировавших с ними, по принципу концентрических кругов. Несколько человек из числа военнослужащих и представителей гражданского населения после вакцинации перенесли миокардит, и к моменту написания этого текста, вероятно, появится необходимость распространения этой программы на все население.

Иммуноглобулин вакцинии, содержащий высокий титр антител против вируса вакцинии, можно применять для лечения большей части осложнений вакцинации. В прошлом для лечения осложнений вакцинации применяли метисазон, который также может быть эффективен. Рифампин подавляет вирусную ДНК-зависимую РНК-полимеразу, но клинически для лечения натуральной оспы не применялся.

Вирус контагиозного моллюска

Вирус контагиозного моллюска (MCV) входит в семейство вирусов оспы, но совсем не похож на вирусы натуральной оспы и вакцинии. При инфицировании на коже образуется небольшая (2–5 мм) естественного цвета кожи папула, которая не болит, не чешется и не воспаляется. Папула имеет характерный чашеобразный кратер («пупок») с белым содержимым. Состоит из гиперплазированных эпителиальных клеток, в цитоплазме которых можно наблюдать тельца включения. Тельца включения содержат дочерние MCV.

Следует обратить внимание на то, что это поражение отличается от бородавок, вызванных вирусом папилломы, который входит в семейство паповавирусов.

MCV передается при близком личном контакте, включая половой. Заболевание очень типично для детей, у которых оно локализуется в основном вокруг глаз и на туловище. Для взрослых более типична локализация в области гени-

талий. При сниженном клеточном иммунитете поражение может распространяться по всему телу. У пациентов с нормальным иммунитетом заболевание проходит спонтанно, но может длиться месяцы. Обычно диагноз основывается на клинических признаках; вирус не высевается в клинической лаборатории, титр антител бесполезен. Часто оказывается эффективным удаление поражений при помощи кюретажа или жидким азотом. Обоснованной противовирусной терапии нет, но цидофовир может быть эффективен для лечения обширных поражений, которые возможны у иммунокомпрометированных пациентов. У пациентов со СПИДом противоретровирусная терапия может восстановить иммунитет до степени, достаточной для излечения. Вакцины нет.

Вирус гепатита B

Вирус гепатита B описан в гл. 41 вместе с другими вирусами гепатита.

Обзор микроорганизмов

Краткий обзор микроорганизмов, описанных в этой главе, начинается на с. 940. Пожалуйста, обращайтесь к нему при быстром просмотре материала.

Практические вопросы:

USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Основы бактериологии», с. 1065) и Части XIII (с. 1141).

38

ДНК-содержащие вирусы без оболочки

Аденовирусы

Заболевания

Аденовирусы вызывают ряд заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, таких как фарингит, конъюнктивит («красные глаза»), обычную простуду и пневмонию. Также возможны кератоконъюнктивит, геморрагический цистит и гастроэнтерит. Некоторые аденовирусы вызывают саркомы у грызунов. В табл. 38–1 представлен ряд важных клинических свойств аденовирусов и дано сравнение их со свойствами двух других клинически значимых вирусов, описанных в этой главе: вирусов папилломы человека (ВПЧ) и парвовируса B19.

Характеристика

Аденовирусы — это вирусы **без оболочки** с линейной двухцепочечной ДНК и **двадцатигранным** нуклеокапсидом. Это единственные вирусы, у которых **фибры** выступают с каждого конца всех вершин капсида. Фибры служат органом прикрепления и представляют собой гемагглютинин. Очищенные из вириона фибры токсичны для клеток человека.

Известен 41 антигенный тип; основным типоспецифическим антигеном является белок фибр. Все аденовирусы имеют общий группоспецифический антиген, расположенный на гексонном белке.

Определенные серотипы аденовирусов человека (особенно 12, 18 и 31) вызывают саркомы в месте инъекции у лабораторных грызунов, таких как новорожденные хомяки. Свидетельств того, что аденовирусы вызывают опухоли у человека, нет.

Таблица 38–1. Клинические характеристики ДНК-содержащих вирусов без оболочки

Вирус	Вид передачи	Типы, вызывающие разные заболевания	Определенные типы вызывают рак	Наличие вакцины
Аденовирус	Воздушно-капельный, фекально-оральный	Да	У животных, но не у человека	Применяется только у военнослужащих
Вирус папилломы человека	Половой контакт; кожный контакт	Да	У людей	Да
Парвовирус B19	Воздушно-капельный; трансплацентарный	Нет	Нет	Нет

Цикл размножения

После прикрепления к поверхности клетки при помощи фибр вирус проникает и сбрасывает оболочку, а вирусная ДНК направляется в ядро. ДНК-зависимая РНК-полимераза клетки хозяина транскрибирует ранние гены, и ферменты сплайсинга удаляют РНК, представляющую интроны, в результате чего получается функциональная мРНК. (Заметим, что интроны и эксоны, типичные для ДНК эукариот, впервые были описаны у ДНК аденовирусов.) Ранняя мРНК транслируется в неструктурные белки цитоплазмы. После репликации вирусной ДНК в ядре поздняя мРНК переписывается и транслируется в структурные белки вириона. Сборка вируса происходит в ядре, и вирус выходит из клетки в результате ее лизиса, но не почкования.

Способ передачи и эпидемиология

Аденовирусы передаются несколькими путями: **воздушно-капельным**, **фекально-оральным** и при **прямом попадании** на конъюнктиву с тонометра или пальцев. Фекально-оральный путь наиболее типичен среди маленьких детей и их родственников. Многие виды животных инфицируются штаммами аденовирусов, но эти штаммы не патогенны для человека.

Аденовирусная инфекция эндемична по всему миру, но вспышки случаются среди новобранцев, очевидно, в результате стесненных условий проживания, способствующих передаче. Определенные серотипы ассоциируются со специфическими синдромами; например, типы 3, 4, 7 и 21 вызывают респираторные заболевания, особенно у новобранцев, типы 8 и 19 — эпидемический кератоконъюнктивит, типы 11 и 21 — геморрагический цистит; а типы 40 и 41 — младенческий гастроэнтерит.

Патогенез и иммунитет

Аденовирусы инфицируют эпителий слизистых оболочек нескольких органов, например, **дыхательных путей** (как верхних, так и нижних), **желудочно-кишечного тракта** и **конъюнктив**. Иммунитет, основанный на нейтрализации антител, типоспецифичный и пожизненный.

Кроме острой инфекции, ведущей к гибели клеток, аденовирусы вызывают латентную инфекцию, в частности в тканях миндалин и аденоидов глотки. Фактически, эти вирусы были названы именно так, потому что были впервые выделены из аденоидов в 1953 г.

Клиническая картина

Аденовирусы вызывают такие инфекции верхних дыхательных путей, как фарингит, фарингоконъюнктивальная лихорадка и острые респираторные заболевания, для которых характерны лихорадка, боль в горле, насморк и конъюнктивит. В нижних дыхательных путях они вызывают бронхит и атипичную пневмонию. При геморрагическом цистите, как правило, возникают гематурия и дизурия. Гастроэнтерит с диареей без крови преобладает у детей до 2 лет.

В большинстве случаев аденовирусная инфекция проходит спонтанно. Приблизительно половина аденовирусных инфекций протекает бессимптомно.

Лабораторная диагностика

Чаще всего для диагностики применяется метод высева вируса на культуре клеток и выявление четырехкратного или еще более высокого роста титра антител. Наиболее важные серологические тесты — фиксация комплемента и подавление гемагглютинации.

Лечение

Противовирусной терапии нет.

Профилактика

Разработаны три живые неослабленные вакцины против серотипов 4, 7 и 21, но применяются они только у военнослужащих. Все три вакцины моновалентны, т. е. содержат только один серотип. Вакцинацию производят раздельно, так как при совместном введении вирусы взаимодействуют друг с другом. Вакцину вводят в виде капсулы с оболочкой, растворяющейся в кишечнике, что защищает живой вирус от инактивации кислым содержимым желудка. Вирус инфицирует ЖКТ, где вызывает бессимптомную инфекцию и индуцирует иммунитет к респираторным заболеваниям. Эта вакцина не доступна для гражданского населения.

Эпидемический кератоконъюнктивит относится к ятрогенным заболеваниям, которые можно предупредить строгим соблюдением асептики и мытьем рук персонала, занимающегося исследованием глаз.

Вирусы папилломы человека

Заболевания

Вирусы папилломы человека (ВПЧ) обусловливают возникновение папиллом, которые относятся к доброкачественным опухолям чешуйчатых клеток (бородавки). Некоторые типы ВПЧ, особенно типы 16 и 18, вызывают **карциному шейки матки** и **полового члена**.

Характеристика

Вирусы папилломы — безоболочечные вирусы с двухцепочечной линейной ДНК и двадцатигранным нуклеокапсидом. В канцерогенезе принимают участие два ранних гена, **E6** и **E7**. Они кодируют белки, которые инактивируют белки, подавляющие опухоли, закодированные в генах человеческих клеток (ген p53 и ген ретинобластомы (РБ) соответственно). Инактивация белков p53 и РБ — важный шаг в процессе, превращающем нормальные клетки в раковые.

Существует не менее 100 типов парвовирусов, классификация которых основывается на анализе рестрикции фрагментов ДНК. Есть выраженная **склонность определенных типов инфицировать определенные ткани**. Например, бородавки кожи вызывают главным образом ВПЧ-1 и ВПЧ-4, тогда как бородавки гениталий обычно вызывают ВПЧ-6 и ВПЧ-11. Приблизительно 30 типов ВПЧ инфицируют половые пути.

Цикл размножения

О специфике репликации этих вирусов известно мало, поскольку в культуре клеток он растет плохо — если растет вообще. В тканях человека инфицирующие вирусные частицы чаще находят в терминально дифференцированных чешуйчатых клетках, чем в базальных клетках. Следует обратить внимание на то, что ВПЧ в первую очередь инфицируют клетки базального слоя кожи, но в этих клетках вирус не размножается. Инфицирующие вирионы продуцируются в основном чешуйчатыми клетками на поверхности кожи, что повышает вероятность успешной передачи.

В злокачественных клетках вирусная ДНК интегрируется в ДНК клетки хозяина поблизости от клеточного протоонкогенеза, и начинается избыточная экспрессия E6 и E7. Однако в латентно инфицированных незлокачественных клетках вирусная ДНК эписомальна и избыточная экспрессия E6 и E7 не происходит. Причина этого отличия — другой ранний ген, E2, контролирующий экспрессию E6 и E7. Ген E2 функционирует при условии, когда вирусная ДНК эписомальна и инактивируется, когда она интегрирована.

Способ передачи и эпидемиология

Вирусы папилломы передаются в основном при тесном контакте кожи или гениталий. Бородавки гениталий относятся к наиболее **распространенным заболеваниям**, **передающимся половым путем**. Кожные бородавки более типичны для детей и молодых взрослых, с тенденцией к регрессу в более зрелом возрасте. ВПЧ передается от инфицированной матери к новорожденному во время родов, вызывая бородавки во рту и дыхательных путях, особенно в гортани. Многие виды животных инфицируются своими типами вирусов папилломы, но эти вирусы не относятся к источникам, имеющим клиническое значение для человека.

Патогенез и иммунитет

Вирусы папилломы инфицируют чешуйчатые эпителиальные клетки и индуцируют в них образование характерных цитоплазматических вакуолей. Такие вакуолизированные клетки (**койлоциты**) служат диагностическим признаком инфекции. Большинство бородавок доброкачественны и не переходят в злокачественные. Однако инфицирование ВПЧ может ассоциироваться с саркомой шейки матки или полового члена. Белки, закодированные в вирусных генах E6 и E7, вмешиваются в ростовую активность белков, закодированных в вирусных генах подавления опухолей p53 и РБ, и, таким образом, вносят вклад в онкогенность этих вирусов. Белки E6 и E7 ВПЧ 16-го типа связываются более мощно

с белками p53 и РБ, чем белки Е6 и Е7 типов ВПЧ, не причастных к карциномам, — факт, который объяснил, почему ВПЧ 16-го типа вызывает карциномы чаще, чем другие типы.

Вирусная инфекция индуцирует как клеточный иммунитет, так и антитела, благодаря чему бородавки проходят спонтанно. У пациентов с подавленным иммунитетом, например со СПИДом, распространенность бородавок больше, а у женщин, инфицированных ВИЧ, очень высока частота возникновения карциномы шейки матки.

Клиническая картина

Доминирующая находка — папилломы различных органов. Эти папилломы вызваны специфическими типами ВПЧ. Например, бородавки кожи стопы вызывают главным образом вирусы ВПЧ 1–4-го типов, тогда как бородавки гениталий (**остроконечные кондиломы**) обусловлены в первую очередь ВПЧ-6 и ВПЧ-11. ВПЧ-6 и ВПЧ-11, кроме того, вызывают папилломы дыхательных путей, особенно гортани, у маленьких детей.

Карцинома шейки матки, полового члена и ануса, равно как и предзлокачественное поражение, называемое интраэпителиальной неоплазмией, ассоциируются с инфекцией, вызванной ВПЧ-16 и ВПЧ-18. Скрытое предзлокачественное поражение шейки матки и полового члена можно выявить с помощью уксусной кислоты. HPV-16 также причастен к развитию рака полости рта.

Лабораторная диагностика

Инфекция обычно диагностируется клинически. На ВПЧ-инфекцию указывает присутствие койлоцитов в пробах из зон поражения. Коммерчески доступны тесты на определение наличия ДНК вируса по гибридизации ДНК. Диагностические тесты, основанные на определении антител в сыворотке пациента или выделении вируса из тканей пациента, не применяются.

Лечение и профилактика

Обычное лечение бородавок гениталий проводят с помощью подофиллина; эффективен альфа-интерферон. Эти препараты лучше препятствуют возникновению рецидивов, чем не-антивирусное лечение. При бородавках кожи обычно применяют жидкий азот. Бородавки на подошвах можно удалять хирургически или лечить топически салициловой кислотой. Цидофовир можно применять для лечения тяжелых ВПЧ-инфекций.

В 2006 г. FDA была разрешена к применению рекомбинантная вакцина под названием «Гардасил» против четырех типов ВПЧ. Вакцина содержит капсидные белки 6-го и 11-го типов, которые вызывают бородавки гениталий, и 16-го и 18-го типов, двух наиболее распространенных причин возникновения карциномы шейки матки. Она разрешена для применения у девочек и женщин в возрасте от 9 до 26 лет. Роль кесарева сечения в профилактике передачи ВПЧ от матери с бородавками гениталий новорожденному не ясна. Обрезание снижает риск инфицирования ВПЧ.

Парвовирусы

Заболевания

Парвовирус B19 вызывает инфекционную эритему (синдром следа пощечины, пятую болезнь), апластическую анемию (особенно у пациентов с серповидноклеточной анемией) и инфекции плода, включая водянку плода.

Характеристика

Парвовирус B19 — очень маленький (22 нм) безоболочечный вирус с **одноцепочечным ДНК-геномом**. Вирион не содержит полимеразу. Капсид обладает двадцатигранной симметрией. Имеется только один серотип.

Цикл размножения

После абсорбции рецепторами клетки хозяина вирион проникает в клетку и направляется к ядру, где и происходит репликация. Одноцепочечная геномная ДНК имеет похожие на шпильки петли на обоих своих концах, что обеспечивает наличие двухцепочечных зон для того, чтобы клеточная ДНК-полимераза могла начать синтез дочерних геномов. Вирусная мРНК синтезируется клеточной РНК-полимеразой из двухцепочечной промежуточной ДНК. Дочерние вирионы формируются в ядре. Репликация вируса B19 происходит только тогда, когда клетка находится в S-фазе, и это объясняет, почему она возможна только в незрелых эритроцитах.

Способ передачи и эпидемиология

Парвовирус B19 передается в основном через дыхательные пути; возможна передача через плаценту. Переливание донорской крови нередко сопровождается передачей вируса. Инфекция, вызванная парвовирусом B19, распространена по всему миру; в США приблизительно половина населения старше 18 лет имеют антитела к этому вирусу. Естественный хозяин — человек; животные источником инфекции человека не являются.

Патогенез и иммунитет

Парвовирус B19 инфицирует главным образом два типа клеток: незрелые эритроциты (**эритробласты**) в костном мозге, что ведет к апластической анемии, и эндотелиальные клетки кровеносных сосудов, что становится, отчасти, причиной сыпи, сопровождающей инфекционную эритему. Иммунные комплексы, состоящие из вирусов и IgM или IgG, также вносят вклад в патогенез сыпи и артрита, наблюдаемого у некоторых взрослых, инфицированных парвовирусом B19. Перенесенная инфекция обеспечивает пожизненный иммунитет.

Водянка плода манифестирует массивным отеком плода. Это следствие застойной сердечной недостаточности, провоцируемой тяжелой анемией, вызванной гибелью эритробластов плода, инфицированных парвовирусом B19.

Клиническая картина

Известно пять важных клинических проявлений.

Инфекционная эритема (синдром следа пощечины, пятая болезнь)

Это нетяжелое заболевание, поражающее в основном детей, для которого характерны яркая красная сыпь, особенно заметная на щеках, незначительная лихорадка, насморк и боль в горле. «Кружевная», менее интенсивная эритематозная сыпь появляется на теле. Симптоматика стихает в течение приблизительно 1 недели.

У детей заболевание называется пятой болезнью. Четыре других заболевания, сопровождаемые макулярной или макулопапулярной сыпью: корь, краснуха, скарлатина и ветрянка.

Апластическая анемия

У детей с хроническими анемиями, такими как серповидноклеточная, талассемия или сфероцитоз, при инфицировании их парвовирусом B19 возможна транзиторная, но тяжелая апластическая анемия (апластический криз). Люди с нормальными эритроцитами не имеют клинически заметных проявлений, несмотря на то, что их эритробласты инфицированы.

Инфекции плода

Если женщина инфицирована парвовирусом B19 в первом или втором триместре беременности, вирус может перейти через плаценту и инфицировать плод. Инфекция в первом триместре сопровождается смертью плода, во втором может привести к развитию **водянки плода**. Инфицирование в третьем триместре не приводит к сколько-нибудь значимым клиническим проявлениям. Парвовирус B19 не относится к типичным причинам врожденных аномалий, по-видимому потому, что инфицированный на ранних стадиях беременности плод погибает.

Артрит

Инфекция парвовирусом B19 у взрослых, особенно женщин, может вызвать артрит, поражающий в основном мелкие суставы кистей и стоп билатерально. Это напоминает ревматоидный артрит. Другие вирусные инфекции, которые могут вызывать обусловленные присутствием иммунных комплексов артриты, включают гепатит B и краснуху.

Хроническая инфекция, вызванная парвовирусом B19

Люди с иммунодефицитом, особенно ВИЧ-инфицированные, пациенты, проходящие химиотерапию или после пересадки органов, могут иметь хроническую анемию, лейкопению или тромбоцитопению в результате хронической инфекции парвовирусом B19.

Лабораторная диагностика

Пятую болезнь и апластическую анемию обычно диагностируют, определяя IgM-антитела. Парвовирус B19 можно выделить из мазков, взятых из глотки, но обычно это не делается. У иммунокомпрометированных пациентов антитела могут быть неопределимы; таким образом, вирусную ДНК в крови можно проанализировать при помощи ПЦР. Инфекции плода можно диагностировать по ПЦР-анализу амниотической жидкости.

Лечение и профилактика

Специфического лечения инфекции, вызванной парвовирусом B19, нет. При хронической инфекции у иммунокомпрометированных пациентов может быть полезен комплекс иммуноглобулинов. Вакцины или химиопрофилактики нет.

Полиомавирусы

В семейство полиомавирусов входят два инфекционных для человека вируса (вирусы JC и BK) и еще один, вирус SV40, поражающий в основном обезьян, но при контаминации им вакцины против полиомиелита были случаи инфицирования человека.

Вирус JC вызывает прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию и описан в гл. 44. Вирус BK вызывает нефропатию пересаженных почек и описан в гл. 46. Вирус SV40 вызывает неопределимое заболевание у человека, но может вызывать саркому у новорожденных хомяков. SV40 описан как опухолевый вирус в гл. 43, как контаминант вакцины и в гл. 40.

Обзор микроорганизмов

Краткий обзор микроорганизмов, описанных в этой главе, начинается на с. 946. Пожалуйста, обращайтесь к нему при быстром просмотре материала.

Практические вопросы:

USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Основы вирусологии», с. 1065) и Части XIII (с. 1141).

39

РНК-содержащие вирусы, покрытые оболочкой

Ортомиксовирусы

Вирусы гриппа

Вирусы гриппа относятся к важным патогенам человека, поскольку вызывают как вспышки гриппа, во время которых ежегодно заболевают и погибают тысячи человек, так и не частые, но крупные всемирные эпидемии (**пандемии**).

Вирусы гриппа — единственные члены семейства ортомиксовирусов. Ортомиксовирусы отличаются от парамиксовирусов в первую очередь тем, что они имеют сегментарный РНК-геном (обычно восемь фрагментов), тогда как РНК-геном последних состоит из одного фрагмента[1]. Термин «миксо» отражает наблюдение того, что эти вирусы взаимодействуют с муцинами (гликопротеинами поверхности клеток).

Кроме того, ортомиксовирусы мельче (110 нм в диаметре), чем парамиксовирусы (150 нм в диаметре). Более полно различия представлены в табл. 39–1.

В табл. 39–2 приведено сравнение вируса гриппа А с несколькими другими вирусами, инфицирующими дыхательные пути. В табл. 39–3 представлены важные клинические характеристики остальных имеющих клиническое значение вирусов, упомянутых в этой главе.

Таблица 39–1. Свойства ортомиксовирусов и парамиксовирусов

Свойство	Ортомиксовирусы	Парамиксовирусы
Вирусы	Гриппа A, B и C	Вирусы кори, эпидемического паротита, респираторный синцитиальный и парагриппа
Геном	Сегментированная (8 сегментов) антисмысловая одноцепочечная РНК	Несегментированная одноцепочечная антисмысловая РНК
Вирионная РНК-полимераза	Да	Да
Капсид	Спиральный	Спиральный
Оболочка	Да	Да
Размер	Меньше (110 нм)	Больше (150 нм)
Пики на поверхности	Гемагглютинин и нейраминидаза на разных пиках	Гемагглютинин и нейраминидаза на одном и том же пике*
Формирование гигантских клеток	Нет	Да

* Отдельные вирусы различаются в деталях. См. табл. 39–4.

[1] Общий молекулярный вес РНК вируса гриппа составляет приблизительно $2–4 \times 10^6$, тогда как молекулярный вес РНК парамиксовируса выше и достигает приблизительно $5–8 \times 10^6$.

В 1997 г. началась вспышка гриппа человека («птичий» грипп), вызванная штаммом H5N1 вируса гриппа А. Эта и последующие вспышки описаны на с. 490. В 2009 г. произошла вспышка гриппа человека, вызванная штаммом H1N1 вируса гриппа А, происходившим от свиней («свиной» грипп). Эта вспышка и последовавшая пандемия описаны на с. 491.

Таблица 39–2. Свойства вирусов, инфицирующих дыхательные пути[1]

Вирус	Заболевание	Число серотипов	Пожизненный иммунитет к заболеванию	Наличие вакцины	Вирусная латентность	Лечение
РНК-вирусы						
Вирус гриппа	Грипп	Много	Нет	+	–	Амантадин, римантадин, осельтамивир, занамивир
Вирус парагриппа	Круп	Много	Нет	–	–	Нет
Респираторный синцитиальный вирус	Бронхиолит	Два	Неполный	–	–	Рибавирин
Вирус краснухи	Краснуха	Один	Да	+	–	Нет
Вирус кори	Корь	Один	Да	+	–	Нет
Вирус эпидемического паротита	Паротит, менингит	Один	Да	+	–	Нет
Риновирус	Обычная простуда	Много	Нет	–	–	Нет
Коронавирус	Обычная простуда, ТОРС[2]	Три	Нет	–	–	Нет
Вирус Коксаки	Герпангина, плевралгия, миокардит	Много	Нет	–	–	Нет
ДНК-вирусы						
Вирус простого герпеса 1-го типа	Гингивостоматит	Один	Нет	–	+	Ацикловир у иммунокомпрометированных пациентов
Вирус Эпштейна–Барр	Инфекционный мононуклеоз	Один	Да	–	+	Нет
Вирус варицелла–зостер	Ветряная оспа, опоясывающий лишай	Один	Да[3]	–	+	Ацикловир у иммунокомпрометированных пациентов
Аденовирус	Фарингит, пневмония	Много	Нет	+[4]	+	Нет

[1] В этой главе описаны вирусы гриппа, парагриппа, респираторный синтициальный вирус, вирусы краснухи, кори, эпидемического паротита и коронавирусы. Все они относятся к оболочечным РНК-вирусам.

[2] ТОРС — тяжелый острый респираторный синдром, или SAPS (от англ. *severe acute respiratory syndrome*).

[3] Пожизненный иммунитет к варицелла (ветряной оспе), но не к зостер (опоясывающему лишаю).

[4] Только у новобранцев в армии.

Таблица 39–3. Клинические характеристики некоторых РНК-вирусов, покрытых оболочкой

Вирус	Сыпь	Формирование гигантских клеток	Тип вакцины	Применение иммуноглобулинов
Грипп	Нет	Нет	Убитая	Нет
Респираторный синцитиальный	Нет	Да	Нет	Нет
Корь	Да	Да	Живая	Нет
Краснуха	Да	Нет	Живая	Нет
Бешенство	Нет	Нет	Убитая	Да

1. Вирус гриппа человека

Заболевания

Вирус гриппа А вызывает всемирные эпидемии (пандемии) гриппа; вирус гриппа В вызывает большие вспышки гриппа; вирус гриппа С вызывает нетяжелые инфекции дыхательных путей, но не вызывает вспышек гриппа. Пандемии имеют место в случаях, когда новый вариант вируса гриппа А, содержащий новый гемагглютинин, против которого у людей нет уже существующих антител, появляется среди населения.

Пандемии, вызванные вирусом гриппа А, возникают нечасто (последняя имела место в 1968 г.), но большие вспышки, вызванные этим вирусом, происходят практически каждый год во многих странах. Каждый год в США грипп становится наиболее типичной причиной инфекций дыхательных путей, требующих визитов врача или госпитализации.

В 1918 г. во время пандемии гриппа американцев погибло больше, чем во время Первой и Второй мировых, Корейской и Вьетнамской войн, вместе взятых. Вирус гриппа В не вызывает пандемий, и большие вспышки, обусловленные этим вирусом, случаются не так часто, как вызванные вирусом гриппа А. Установлено, что приблизительно 36 000 человек умирают от гриппа в США каждый год.

Характеристика

Вирус гриппа состоит из **сегментированного** одноцепочечного РНК-генома, спирального нуклеокапсида и наружной липопротеиновой оболочки (рис. 39–1). Вирион содержит РНК-зависимую **РНК-полимеразу**, которая переписывает **антисмысловой** геном в мРНК.

Оболочка покрыта двумя различными типами пиков, с **гемагглютинином** и **нейраминидазой**[1]. Вирус гриппа А имеет 16 антигенно различных типов гемагглютинина и 9 антигенно различных типов нейраминидазы. Как будет описано ниже, некоторые из них вызывают заболевания человека, но большинство типов обычно вызывают заболевания у животных, таких как птицы, лошади и свиньи.

[1] Парамиксовирусы также имеют гемагглютинин и нейраминидазу, но у них эти два белка расположены на одном и том же пике.

Функция гемагглютинина заключается в связывании вируса с рецепторами на поверхности клеток (нейраминовая кислота, сиаловая кислота) и инициации инфекции клетки. В клинической лаборатории гемагглютинины агглютинируют эритроциты, что лежит в основе диагностического теста, который называется гемагглютинирующий ингибирующий тест. Гемагглютинин также служит целью нейтрализующих антител.

Нейраминидаза расщепляет нейраминовую кислоту (сиаловую кислоту) для выброса дочерних вирусов из инфицированной клетки. Гемагглютинин функционирует в начале инфекции, тогда как нейраминидаза — в конце. Нейраминидаза также разрушает защитный слой слизистой оболочки дыхательных путей. Это усиливает способность вируса получать доступ к клеткам респираторного эпителия.

Вирусы гриппа, особенно вирус гриппа А, демонстрируют **изменения антигенности** своих гемагглютининовых и нейраминидазных белков; это свойство — одна из причин их способности вызывать обширные **всемирные эпидемии** (**пандемии**). Есть два типа изменения антигенности: (1) **антигенный сдвиг** — основное изменение, которое основано на изменении порядка сегментов геномной РНК и (2) **антигенный дрейф** — менее значительное изменение, которое основано на мутации геномной РНК. Следует обратить внимание на то, что при изменении порядка заменяются целые сегменты, каждый из которых кодирует один белок, т. е. гемагглютинин (рис. 39–2).

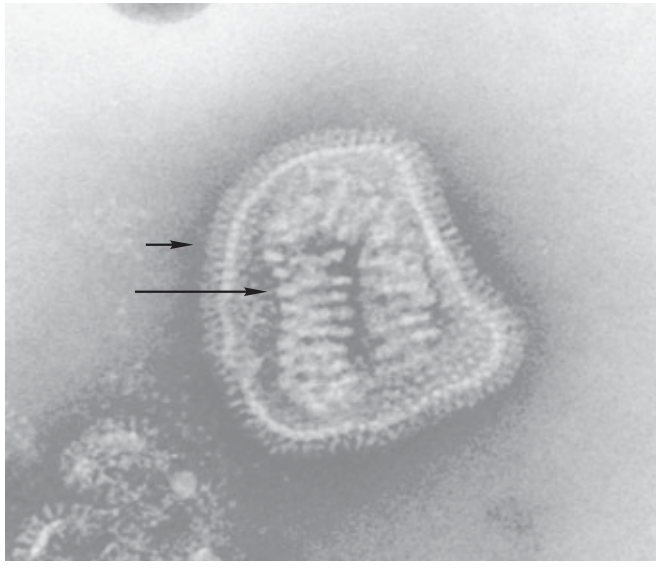


Рис. 39–1. Вирус гриппа (электронная микрофотография). Длинная стрелка указывает на спиральный нуклеокапсид вируса гриппа. Нуклеокапсид содержит сегментированный антисмысловой РНК-геном. Короткая стрелка указывает на пики на оболочке вириона. Пики состоят из белков гемагглютинина и нейраминидазы. (С разрешения: Erskine Palmer, M. Martin, Public Health Image Library, CDC.)

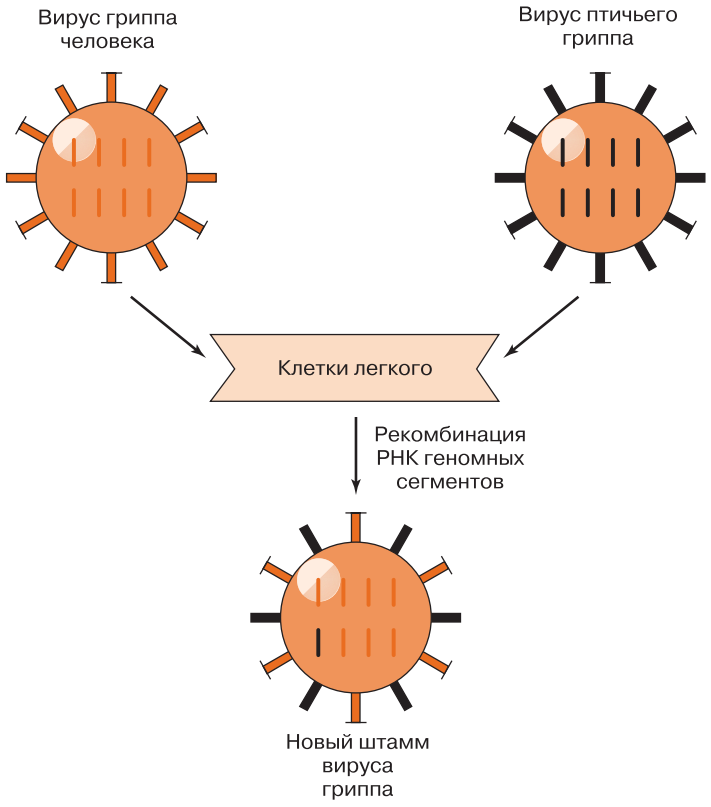


Рис. 39–2. Антигенная изменчивость вируса гриппа. Штамм, вызывающий заболевание у человека, содержит ген, кодирующий один тип гемагглютинина (*оранжевый цвет*), поражает клетки легких. Штамм, вызывающий заболевание у домашней птицы, содержит ген, кодирующий другой тип гемагглютинина (*черный цвет*). После рекомбинации новый штамм вируса гриппа продуцирует куринный тип гемагглютинина (*черный цвет*).

Вирус гриппа А имеет два матриксных белка: матриксный белок М1 расположен между внутренним нуклеопротеином и оболочкой и обеспечивает структурную целостность. **Матриксный белок М2 формирует ионные каналы** между внутренним содержимым вируса и внешней средой. Эти ионные каналы играют жизненно важную роль в **снятии оболочки с вириона** после его проникновения в клетку. Они транспортируют протоны в вирион, вызывая разрыв его оболочки; в результате высвобождается нуклеокапсид, содержащий геномную РНК, что позволяет ей мигрировать в ядро.

Вирусы гриппа обладают антигенами, **как группо-**, так и **типоспецифическими**.

(1) Внутренний рибонуклеопротеин является группоспецифическим антигеном и обусловливает различие вирусов гриппа А, В и С.
(2) Гемагглютинин и нейраминидаза являются типоспецифическими антигенами, расположенными на поверхности. Антитела к гемагглютинину нейтрализуют инфицирующую способность вируса (и предупреждают

заболевание), тогда как антитела против группоспецифических антигенов (расположенных внутри) этого не могут. Антитела к нейраминидазе не нейтрализуют инфицирующую способность вируса, но снижают вероятность заболевания, уменьшая количество вирусов, выбрасываемых из инфицированной клетки, и, таким образом, препятствуя распространению вируса на окружающие клетки.

Важной детерминантой вирулентности вируса является структурный белок, который называется NS1, закодированный в геномной РНК вируса гриппа. NS1 выполняет несколько функций, но к вирулентности имеет отношение его способность ингибировать продукцию мРНК интерферона. В результате врожденная защита ослабевает, и, соответственно, вирулентность вируса усиливается.

Многие виды животных (например, водоплавающие птицы, цыплята, свиньи и лошади) имеют собственные вирусы гриппа. Такие **вирусы животных являются источником РНК-сегментов**, которые кодируют варианты антигенного сдвига, вызывающие эпидемии среди людей. Например, если птичий и человеческий вирусы гриппа А инфицируют одну и ту же клетку (например, дыхательных путей фермера), возможно изменение порядка сегментов с появлением нового варианта вируса гриппа А человека, несущего гемагглютинин птичьего вируса (см. рис. 39–1).

Имеются данные о том, что водоплавающие птицы являются типичным источником этих новых генов и что изменение порядка сегментов, ведущее к появлению новых штаммов, опасных для человека, происходит у свиней. Другими словами, свиньи могут служить «шейкером», в котором реорганизуются птичьи, свиные и человеческие вирусы. У водоплавающих найдено 16 типов НА (от Н1 до Н16) и 9 типов NA (от N1 до N9). У людей доминируют три типа НА (Н1, Н2 и Н3) и два типа NA (N1 и N2).

Поскольку вирус гриппа В инфицирует только человека, нет источника новых РНК-сегментов среди животных. В связи с этим вирус гриппа В не подвергается антигенным сдвигам. Тем не менее он претерпевает антигенный дрейф, достаточный для необходимости включать текущий штамм в вакцину, создаваемую каждый год. Вирус гриппа В не имеет антигенов, совпадающих с вирусом гриппа А.

Название «А/Филиппины/82 (H3N2)» иллюстрирует применение номенклатуры вирусов гриппа. «А» означает группу антигена. Далее указывается место и год выделения вируса. H3N2 — обозначение типа гемагглютинина (Н) и нейраминидазы (N). В настоящее время наиболее типичны штаммы вируса гриппа А H1N1 и H3N2, они включены в текущую вакцину. Пандемию в 1957 г. вызвал штамм H2N2.

Цикл размножения

Вирус абсорбируется на клетке после взаимодействия вирусного гемагглютинина с сиаловой кислотой на поверхности клетки. (Гемагглютинин на поверхности вириона расщепляется внеклеточными протеазами, в результате чего образуется модифицированный гемагглютинин, который, собственно, осуществляет при-

крепление к поверхности клетки.) Затем вирус проникает в клетку и сбрасывает оболочку в эндосоме. Низкий pH в эндосоме способствует процессу избавления от оболочки. Протоны проходят через ионные каналы, формируемые M2-белком, во внутреннее пространство вириона. Это разрушает оболочку вириона и высвобождает нуклеокапсид для проникновения в цитоплазму и миграции в ядро, где происходит транскрипция геномной РНК.

РНК-полимераза вириона транскрибирует восемь сегментов генома в каждую из восьми мРНК в ядре. Синтез восьми мРНК происходит в ядре, поскольку необходим метилированный гуанозиновый кэп (от англ. *cap* — шапка). Кэп образуется из клеточных ядерных РНК в процессе, называемом «кража кэпа». Большинство мРНК перемещаются в цитоплазму, где они транслируются в вирусные белки. Некоторые из вирусных мРНК остаются в ядре, где служат матрицей для синтеза антисмысловых РНК-геномов для дочерних вирионов. Репликация дочерних геномов выполняется различными субъединицами вирусной РНК-полимеразы (действующей как репликаза) из субъединиц, которые функционировали раньше как транскриптазы, синтезирующие мРНК. Два вновь синтезированных белка, NP-белок и матриксный белок, связываются с дочерним РНК-геномом в ядре, и этот комплекс транспортируется в цитоплазму.

Спиральный рибонуклеопротеин формируется в цитоплазме, матриксный белок опосредует взаимодействие нуклеокапсида с оболочкой, и вирион выходит из клетки в результате почкования наружной мембраны клетки в том месте, где расположены гемагглютинин и нейраминидаза. Нейраминидаза выбрасывает вирус, расщепляя нейраминовую кислоту на поверхности клетки в месте почкования дочерних вирионов. Вирус гриппа, вирус гепатита дельта и ретровирусы — **единственные РНК-вирусы**, у которых важная часть репликации происходит в **ядре**.

Способ передачи и эпидемиология

Вирус передается **воздушно-капельным путем**. Способность вируса гриппа А вызывать эпидемии зависит от антигенных изменений гемагглютинина и нейраминидазы. Как упоминалось выше, вирус гриппа А претерпевает как большие антигенные сдвиги, так и небольшой антигенный дрейф. Варианты антигенного сдвига появляются нечасто, тогда как антигенный дрейф проявляет себя практически каждый год. Последний большой антигенный сдвиг имел место в 1968 г., когда появился H3N2. Мировые эпидемии происходят тогда, когда антигенность меняется в степени, достаточной для того, чтобы перестал быть эффективным уже существующий иммунитет достаточно большого количества людей. Антигенность вируса гриппа В дрейфует, но не претерпевает сдвигов. Антигенные изменения, демонстрируемые вирусом гриппа В, менее выражены и возникают реже, чем у вируса гриппа А.

Заболеваемость гриппом растет обычно зимой, когда грипп и вторичная для него бактериальная пневмония становятся причиной значительного числа смертей, особенно среди пожилых. Летальность от гриппа у детей младше 2 лет также очень высока и уступает только летальности среди пожилых. В южном полушарии, в Австралии и Новой Зеландии заболеваемость гриппом приходится в основном на зимние месяцы (июнь–август).

Патогенез и иммунитет

После попадания вируса в дыхательные пути нейраминидаза разрушает защитный слизистый слой, что позволяет вирусу получить доступ к клеткам верхних и нижних дыхательных путей. Распространение инфекции ограничено в основном этой зоной, поскольку протеазы, расщепляющие гемагглютинин, расположены в дыхательных путях. Несмотря на системную симптоматику, виремия развивается редко. Системные симптомы, такие как тяжелая миалгия, возникают вследствие циркуляции в крови цитокинов. Развивается некроз поверхностных слоев респираторного эпителия. Вирус пневмонии, которая может осложнить течение гриппа, локализуется в кишечнике.

Иммунитет зависит главным образом от секреции IgA в дыхательных путях. Продуцируется также IgG, но его защитное действие менее значимо. Защитное действие оказывают и цитотоксические клетки.

Клиническая картина

После инкубационного периода, длящегося от 24 до 48 ч, внезапно развиваются лихорадка, миалгия, головная боль, боль в горле и кашель. Тяжелая миалгия (боль в мышцах) в сочетании с респираторной симптоматикой типичны для гриппа. Рвота и диарея редки. Симптоматика обычно проходит самостоятельно в течение 2–7 дней, но гриппозная или бактериальная пневмония могут осложнить течение заболевания. Одно из хорошо известных осложнений гриппа — пневмония, вызванная *Staphylococcus aureus*.

Для **синдрома Рейе** характерны энцефалопатия и дегенерация печени. Это редкое, но угрожающее жизни осложнение у детей, возникающее после некоторых вирусных инфекций, в частности гриппа B и ветрянки. Было установлено, что аспирин, назначаемый для смягчения лихорадки при вирусной инфекции, может участвовать в патогенезе синдрома Рейе.

Лабораторная диагностика

Хотя в большинстве случаев диагноз гриппа основывается на клинических данных, существуют и лабораторные тесты. Вирус можно выделить из таких проб, как смывы из глотки и носа, мазки из глотки и носа, и мокроты, но разными способами, например, при помощи прямых флуоресцентных антител, полимеразной цепной реакции или тестов, основанных на культивировании клеток. Есть также несколько быстрых тестов, пригодных для использования в кабинете врача. Два теста (FLU OIA и QUICKVUE) основаны на определении вирусного антигена при помощи моноклональных антител, третий тест (ZSTATFLU) основан на определении вирусной нейраминидазы при помощи субстрата фермента, изменяющего цвет при расщеплении нейраминидазой. Основанием для использования экспресс-тестов служит то, что лечение ингибиторами нейраминидазы должно быть начато в течение 48 ч с момента развития симптоматики.

Грипп можно диагностировать при помощи определения антител в сыворотке пациента. Рост титра антител в 4 раза или более в повторных пробах сыворотки, взятых на ранних стадиях заболевания и через 10 дней, достаточен

для диагноза. Для анализа титра антител можно использовать тесты либо ингибирования нейраминидазы, либо фиксации комплемента. Поскольку вторая проба взята через 10 дней, эта методика применяется для ретроспективной диагностики, часто — с эпидемиологическими целями.

Лечение

Осельтамавир (Тамифлю) и занамивир (Реленза) применяются как для лечения, так и для профилактики гриппа. Они относятся к классу лекарств, называемых ингибиторами нейраминидазы, которые действуют, ингибируя выброс вируса из инфицированных клеток. Это ограничивает распространение инфекции на окружающие клетки. Препараты эффективны как против вируса гриппа А, так и против вируса гриппа В, в отличие от амантадина, эффективного только против вируса гриппа А.

В 2009 г. большая часть выделенных вирусов гриппа H1N1 были резистентны к тамифлю. Большинство высевов нового вируса гриппа H1N1 («свиного») чувствительны; однако появляются резистентные к тамифлю мутанты. Штаммы H3N2 были все еще чувствительны к тамифлю. Как H1N1, так и H3N2 попрежнему чувствительны к Релензе. В целом, штаммы вируса гриппа H5N1, вызывающие «птичий» грипп (см. ниже), чувствительны к тамифлю и релензе, но резистентны к амантадину и ремантадину.

Тамифлю назначают орально, релензу — в ингаляциях сразу в дыхательные пути. Клинические исследования показали, что они уменьшают длительность симптоматики на 1–2 дня. Для того чтобы лечение было эффективно, его необходимо начать в пределах 48 ч с момента появления симптомов.

Амантадин (Симметрел) разрешен как для лечения, так и для профилактики гриппа. Однако 90% штаммов H3N2 в США резистентны к амантадину (и ремантадину, см. ниже), в связи с чем эти препараты более не рекомендуются. Они блокируют ионный канал M2, подавляя, таким образом, снятие оболочки. Резистентность обусловлена в первую очередь точечными мутациями гена, отвечающего за M2-белок. Основное показание к применению амантадина — профилактика гриппа у пожилых неиммунизированных лиц с ограниченной подвижностью, например у проживающих в домах престарелых, где грипп может угрожать жизни.

Следует обратить внимание на то, что амантадин эффективен против гриппа А, но не гриппа В. **Ремантадин** (Флумадин), производное амантадина, также может быть эффективен для лечения и профилактики гриппа А и имеет меньше побочных эффектов, чем амантадин. Следует обратить внимание на то, что для профилактики гриппа вакцина все-таки предпочтительнее этих препаратов.

Профилактика

Основное средство профилактики — **вакцина**, которая состоит из вирусов гриппа А и В, обычно двух штаммов А и одного В. Два штамма А — недавно высеянные H1N1 и H3N2. Вакцину обычно обновляют каждый год, чтобы она содержала современные антигенные штаммы. Как живая, так и убитая вакцина (см. ниже) включает два штамма вируса гриппа А и один штамм вируса гриппа В.

В США доступны два типа вакцины против гриппа. Много лет применялась убитая вакцина, содержащая очищенные белковые субъединицы вируса (гемагглютинин и нейраминидазу). Вирус инактивируют формальдегидом, затем обрабатывают растворителем липидов, который дезагрегирует вирион. Этот тип вакцины доступен в двух версиях: один называется «расщепленная вирусная» вакцина, другой — вакцина «очищенной субъединицы». Эти вакцины вводят внутримышечно.

Вторая вакцина — живая вакцина, содержащая чувствительные к изменению температуры мутанты вирусов гриппа А и В. Эти чувствительные к изменению температуры мутанты способны к репликации в более холодной (33 °С) слизистой оболочке носа, где они индуцируют IgA, но не в более теплой (37 °С) слизистой оболочке нижних дыхательных путей. Живой вирус вакцины, таким образом, иммунизирует, но не вызывает заболевания. Эта вакцина применяется в виде назального спрея.

Следует обратить внимание, что убитая вакцина не может служить хорошим иммуногеном, поскольку IgA образуется мало и титр IgG относительно низок. Защита длится всего 6 месяцев. Рекомендуется рано вводить поддерживающие дозы, их следует вводить незадолго до сезона гриппа, например, в октябре. Такие поддерживающие дозы обеспечивают также возможность иммунизации с учетом последних антигенных изменений. Вакцину следует назначать лицам старше 50 лет, детям от 6 до 23 месяцев, а также лицам, страдающим хроническими заболеваниями, особенно органов дыхания и системы кровообращения. Ее также рекомендуют применять у работников здравоохранения, которые могут передавать вирус лицам высокого риска. В 2009 г. рекомендация была расширена и включила иммунизацию детей от 5 до 18 лет.

Одним из побочных эффектов вакцины гриппа, применявшейся в 1970-х годах и содержавшей свиной штамм гриппа, вызывавший грипп у людей, был повышенный риск возникновения синдрома Гийена–Барре с характерным восходящим параличом. Анализ побочных эффектов вакцин против гриппа, применявшихся за последние 10 лет, показал отсутствие повышения риска возникновения синдрома Гийена–Барре.

Кроме вакцины, для профилактики гриппа можно использовать три препарата (амантадин, ремантадин и осельтамивир), описанные в разделе «Лечение» выше. Эти препараты особенно эффективны у пожилых, неиммунизированных, но имеющих риск возникновения инфекции. Следует обратить внимание, что препараты не следует рассматривать как замену вакцины. Наиболее надежный способ профилактики — иммунизация.

2. Инфицирование человека вирусом «птичьего» гриппа

В 1997 г. штамм H5N1 вируса гриппа А, возбудитель **«птичьего» гриппа**, в первую очередь у цыплят, вызвал агрессивную форму гриппа человека с высокой летальностью в Гонконге. Зимой 2003–2004 гг. вспышка «птичьего» гриппа, вызванного штаммом H5N1, убила тысячи цыплят в нескольких странах Азии. Миллионы цыплят были уничтожены в попытке остановить распространение заболевания. Число случаев гриппа H5N1 у человека между 2003 г. и февралем 2009 г. составило 408, из которых 254 закончились смертью (летальность 62%). Следует обратить внимание, что 408 человек были инфицированы прямо от цы-

плят. Инфицирующй вирус содержится как в продуктах респираторной секреции, так и в помете цыплят.

Распространение штамма H5N1 от одного человека к другому происходит редко, но остается серьезной угрозой, поскольку может значительно усилиться, если произойдет реорганизация адаптированных к человеку штаммов. В 2005 г. вирус H5N1 распространился из Азии в Сибирь и Восточную Европу, где убил тысячи птиц, но не вызвал заболевания у человека. Во время написания этого текста (декабрь 2009 г.) в США не было зарегистрировано случаев возникновения у человека гриппа, вызванного вирусом H5N1. Однако были зафиксированы 2 случая гриппа у человека, вызванного штаммом H7N2 вируса «птичьего» гриппа.

Способность штамма H5N1 инфицировать цыплят (и других птиц) выше, чем человека, оказывается следствием присутствия определенного типа вирусного рецептора в слизистой оболочке дыхательных путей цыплят. В отличие от них, у человека этот тип рецептора есть только в альвеолах, но не в верхних дыхательных путях. Это объясняет, почему инфекция человека штаммом H5N1 происходит редко. Тем не менее при интенсивном воздействии вирус может достичь альвеол и вызвать тяжелую пневмонию.

Вирулентность штамма H5N1 значительно выше, чем у штаммов H1N1 и H3N2, которые были причиной заболевания у людей в течение многих лет. Это объясняется двумя свойствами штамма H5N1: относительной резистентностью к интерферону и усиленной индукцией цитокинов, особенно ФНО. Считается, что цитокины осуществляют патогенез пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), наблюдаемых при H5N1-инфекции.

Штамм H5N1 чувствителен к ингибиторам нейраминидазы, осельтамивиру (Тамифлю) и занамивиру (Реленза), но не к амантадину и римантадину, препаратам, ингибирующим проникновение (см. «Лечение» выше). Тамифлю — препарат как для профилактики, так и для лечения. Вакцины против штамма H5N1 для человека нет, но есть одна для использования у птиц. В 2008 г. FDA разрешило инактивированную вакцину против вируса гриппа H5N1, но во время написания этого текста, она еще не была доступна для населения. Вакцина была зарезервирована Национальным резервом экстренных ситуаций.

3. Инфицирование человека вирусом «свиного» гриппа

В апреле 2009 г. новый штамм вируса гриппа А (H1N1) свиного происхождения (вирус гриппа свиного происхождения — ВГСП) вызвал вспышку гриппа человека, начавшуюся в Мексике, затем в США и далее распространившуюся на 208 стран в декабре 2009 г. Комиссия по регистрации заболеваний назвала этот вирус «Новый вирус гриппа А (H1N1)».

С декабря 2009 г. во всем мире были зарегистрированы миллионы случаев заболевания. Их было так много, что большинство стран прекратило регистрацию числа случаев. Во всем мире умерло 9596 человек, из которых 1445 в США.

Уже 11 июня 2009 г. ВОЗ объявила 6-й уровень пандемии (высший уровень угрозы).

Заболевание поражало в первую очередь молодых людей (60% заболевших были моложе 18 лет). Симптоматика была среднетяжелой, с небольшим количеством летальных исходов у пациентов с сопутствующей патологией. Вспышки

«свиного» гриппа у свиней перед вспышкой у людей не было. При употреблении свинины в пищу передачи вируса не происходило.

Для ВГСП характерны четыре группы наследственных признаков: гены гемагглютинина, нуклеопротеина и неструктурного белка происходят от свиней Северной Америки, гены нейраминидазы и матриксного белка происходят от свиней Евразии, гены в которых закодированы две субъединицы полимеразы, происходят от птиц Северной Америки и гены, в которых закодирована третья субъединица полимеразы, происходят от человеческого H3N2.

Штамм, включающий три группы наследственных признаков, циркулировал среди свиней Северной Америки несколько лет до 2009 г., но вызывал грипп у человека очень редко. У такого штамма все пять генов, которые не относятся к полимеразным генам, происходящим от свиней Северной Америки, и полимеразные гены имеют общее происхождение с четырьмя группами наследственных признаков. Штамм не содержит генов, происходящих от свиней Евразии.

Ключевой момент в том, что большинство людей во всем мире не имеют защитных антител к свиному гемагглютинину ВГСП, даже если они имеют антитела к сезонному штамму вируса H1N1, приобретенные либо в результате иммунизации, либо в результате непосредственного воздействия вируса. Следует обратить внимание, что ВГСП легко распространяется от человека к человеку — в противоположность птичьему штамму H5N1.

Существует ПЦР-тест для диагностики инфекции ВГСП. ВГСП чувствителен к осельтамивиру и занамивиру, но устойчив к амантадину и ремантадину. В ноябре 2009 г. стали широко доступными живая и убитая вакцины против ВГСП.

Парамиксовирусы

Семейство парамиксовирусов состоит из четырех важных патогенов человека: вирусов кори, эпидемического паротита (свинки), парагриппа и респираторного синцитиального вируса (РСВ). Они отличаются от ортомиксовирусов тем, что их **геномы не сегментированы**, вирусы имеют больший диаметр и другие поверхностные пики (табл. 39–4).

Парамиксовирусы состоят из **одной** одноцепочечной РНК, спирального нуклеокапсида и наружной липопротеиновой оболочки. Вирион содержит ДНК-зависимую **РНК-полимеразу**, которая копирует **антисмысловой** геном в мРНК. Таким образом, геном не обладает способностью инфицировать. Оболочка покрыта

Таблица 39–4. Пики оболочки парамиксовирусов

Вирус	Гемагглютинин	Нейраминидаза	Фузионный белок[1]
Вирус кори	+	–	+
Вирус эпидемического паротита[2]	+	+	+
Респираторный синцитиальный вирус	–	–	+
Вирус парагриппа[2]	+	+	+

[1] Фузионные белки вирусов кори и эпидемического паротита также относятся к гемолизинам.
[2] У вирусов эпидемического паротита и парагриппа гемагглютинин и нейраминидаза находятся на одном пике, фузионный белок — на другом.

пиками, содержащими гемагглютинин, нейраминидазу или фузионный белок, который вызывает слияние с клеткой и, в некоторых случаях, гемолиз (табл. 39–4).

Вирус кори

Заболевания

Этот вирус вызывает корь — заболевание, для которого характерна макулопапулярная сыпь. Возникает в основном в детстве. (Более подробное описание см. в разделе «Клиническая картина».)

Характеристика

РНК генома и нуклеокапсид вируса кори типичны для парамиксовирусов (см. выше). Вирион имеет два типа пиков, один с гемагглютинирующей активностью, другой обладает гемолитической активностью и отвечает за слияние с клеткой (см. табл. 39–4). Имеет один серотип, и гемагглютинин является антигеном, против которого направлены нейтрализующие антитела. Естественный хозяин — человек.

Цикл размножения

После абсорбции на поверхности клетки при помощи гемагглютинина вирус проникает и сбрасывает оболочку, а РНК-полимераза вириона переписывает (транскрибирует) антисмысловой геном в мРНК. Синтезируется множество мРНК, каждая из которых транслируется в специфические вирусные белки; полипротеиновых аналогов, синтезируемых полиовирусом, не производится. Формируется спиральный нуклеокапсид, матриксный белок опосредует взаимодействие с оболочкой, и вирус выходит из клетки, отпочковываясь от ее мембраны.

Способ передачи и эпидемиология

Вирус кори передается воздушно-капельным путем при кашле и чихании во время продромального периода и в течение нескольких дней после появления сыпи. Корь распространена по всему миру, вспышки обычно происходят каждые 2–3 года, когда достигает определенного высокого уровня число восприимчивых детей. По данным ВОЗ, каждый год в мире регистрируется около 30 млн случаев кори.

Корь — одно из самых распространенных вирусных заболеваний, передающихся контактным путем; после контакта большинство детей заболевают. При попадании этого вируса в популяцию не болевших корью, как это случилось на Гавайских островах в 1800-х годах, развивается тяжелая эпидемия. У детей с недостаточным питанием, особенно в развивающихся странах, корь протекает значительно тяжелее, чем у детей с нормальным питанием. Особенную роль играет дефицит витамина А, и назначение этого витамина значительно снижает тяжесть заболевания. У пациентов с дефицитом клеточного иммунитета, например со СПИДом, корь становится тяжелым, угрожающим жизни заболеванием.

Патогенез и иммунитет

После инфицирования клеток, выстилающих верхние дыхательные пути, вирус проникает в кровь и инфицирует ретикулоэндотелиальные клетки, где снова реплицируется. Затем с кровью он распространяется в кожу. **Сыпь** вызывают главным образом цитотоксические Т-клетки, атакующие инфицированные вирусом кори эндотелиальные клетки сосудов кожи. Вскоре после появления сыпи вирус белков обнаружить невозможно, и пациент более не может передавать его другим. Для этого заболевания характерны **многоядерные гигантские клетки**, образующиеся под действием пиков фузионных белков.

У лиц, перенесших корь, формируется **пожизненный иммунитет**. Хотя IgG-антитела могут играть роль в нейтрализации вируса во время виремической стадии, более важен клеточный иммунитет. Важность клеточного иммунитета иллюстрирует тот факт, что у детей с агаммаглобулинемией заболевание протекает нормально, с последующим развитием иммунитета, и иммунизация у них эффективна. Антитела матери проходят через плаценту и обеспечивают защиту ребенку в первые 6 месяцев жизни.

Инфекция вирусом кори может **транзиторно подавлять клеточный иммунитет** против других внутриклеточных микроорганизмов, таких как *Mycobacterium tuberculosis*, что ведет к утрате реактивности кожного теста, реактивации спящих микроорганизмов и развитию клиники заболевания. Предполагаемый механизм этого необычного явления в том, что когда вирус кори связывается со своими рецепторами на поверхности макрофагов человека (которые называются CD46), подавляется продукция ИЛ-12, необходимых для развития клеточного иммунитета.

Клиническая картина

Инкубационный период длится 10–14 дней, после него начинается фаза, для которой характерны лихорадка, конъюнктивит (вызывающий фотофобию), насморк и кашель. На слизистой оболочке ротовой полости появляются **пятна Коплика** — ярко-красные пятна с белым центром, которых практически достаточно для диагноза. Через несколько дней на лице появляется макулопапулярная сыпь, постепенно распространяющаяся вниз по телу на нижние конечности, включая ладони и подошвенную поверхность стоп. Через несколько дней сыпь приобретает коричневатый оттенок.

Корь может сопровождаться достаточно тяжелыми осложнениями. В 1 случае из 1000 развивается энцефалит. Летальность при этом достигает 10%, возможны перманентные последствия, такие как глухота и отставание в умственном развитии — до 40% случаев. Кроме того, возможно развитие пневмонии, как первичной коревой (гигантоклеточной), так и вторичной бактериальной. Вполне типичен бактериальный средний отит. Подострый склерозирующий панэнцефалит, редкое фатальное заболевание центральной нервной системы, может развиться через несколько лет после перенесенной кори (см. гл. 44).

У беременных корь повышает риск преждевременных родов в большей степени, чем врожденных аномалий у ребенка. Инфицирование плода вирусом кори тяжелее, чем вирусом краснухи, поскольку первый, как правило, вызывает гибель плода, а второй — врожденные аномалии у ребенка.

У некоторых людей, получавших убитую вакцину и впоследствии инфицированных вирусом кори, заболевание протекает атипично. Для него характерна атипичная сыпь без пятен Коплика. Поскольку убитая вакцина не используется много лет, атипичная корь возможна только у взрослых и встречается редко.

Лабораторная диагностика

В большинстве случаев диагноз выставляется на основании клинических данных, но вирус можно выделить на культуре клеток; наличие роста титра антител более чем в четыре раза можно использовать для установления диагноза в трудных случаях.

Лечение

Противовирусной терапии нет.

Профилактика

Основа профилактики — иммунизация **живой ослабленной вакциной**. Вакцина эффективна и вызывает очень мало побочных эффектов. Ее вводят подкожно детям в возрасте 15 месяцев, обычно в сочетании с вакцинами против краснухи и эпидемического паротита. Вакцину не следует вводить детям **до 15 месяцев**, **так как антитела**, **полученные ребенком от матери**, **могут нейтрализовать вирус и ослабить иммунный ответ**. Поскольку иммунитет может ослабнуть, рекомендуется **поддерживающая доза**. Вакцина содержит живой вирус, в связи с чем ее нельзя назначать иммунокомпрометированным пациентам и беременным. Вакцина значительно снизила число случаев заболевания корью в США; в 1997 г. было всего 138 сообщений о заболевании корью. Однако все еще случаются вспышки среди неиммунизированных лиц, например у детей в провинциальных городах и в развивающихся странах.

Убитую вакцину применять не следует. Иммуноглобулины можно использовать для прекращения заболевания у неиммунизированных лиц, но только на ранних стадиях инкубационного периода. Это особенно важно для неиммунизированных лиц с иммунодефицитом.

Вирус эпидемического паротита

Заболевания

Этот вирус вызывает эпидемический паротит, или свинку, — заболевание, для которого характерен отек околоушных желез. Возникает, как правило, в детстве (более подробное описание см. в разделе «Клиническая картина»).

Характеристика

Наличие геномной РНК и нуклеокапсида типично для парамиксовирусов. Вирион имеет 2 типа пиков оболочки: один объединяет активность гемагглютинина и нейраминидазы, другой — активность слияния клеток и гемолитическую (см. табл. 39–4).

У вируса имеется только один серотип. Нейтрализующие антитела направлены против гемагглютинина. Внутренний нуклеокапсидный белок является S-антигеном (от англ. *soluble* — растворимый), который можно выявить при помощи теста фиксации комплемента, применяемого с диагностической целью. Естественный хозяин — человек.

Цикл размножения

Репликация похожа на таковую у вируса кори (см. с. 493).

Способ передачи и эпидемиология

Вирус эпидемического паротита передается воздушно-капельным путем. Свинка распространена по всему миру, пик заболеваемости приходится на зиму. Около 30% детей переносят инфекцию в субклинической (бессимптомной) форме, при этом иммунитет все же образуется. В 1997 г. в США было зарегистрировано 683 случая заболевания — что, по-видимому, связано с широким применением вакцины. Однако в 2006 г. имела место вспышка свинки, при которой было зарегистрировано 6584 случая, несмотря на высокий (87%) охват вакцинацией.

Патогенез и иммунитет

Вирус инфицирует верхние дыхательные пути и затем через кровоток инфицирует околоушные железы, яички, яичники, поджелудочную железу и, в отдельных случаях, менингеальные оболочки. Возможен вариант, когда вирус может подняться до околоушной железы по каналу Стенсена.

Переболевшие приобретают **пожизненный иммунитет**. Существует ошибочное представление о том, что после одностороннего инфекционного паротита может последовать паротит с другой стороны. Свинкой болеют только один раз; последующие случаи паротита могут быть вызваны другими вирусами, такими как вирус парагриппа, бактериями или быть следствием камней в протоке железы. Антитела матери проходят через плаценту и защищают ребенка в первые 6 месяцев жизни.

Клиническая картина

Инкубационный период длится 18–21 день, затем начинается продромальный период, для которого характерны общее недомогание, лихорадка с последующим набуханием околоушных желез, одно- или двусторонним. Характерно усиление боли при употреблении цитрусовых соков. Заболевание обычно начинается и прекращается спонтанно, в течение 1 недели.

Особое значение имеют два осложнения. Одна из них — орхит у мужчин постпубертатного возраста в случае билатерального варианта может стать причиной бесплодия. У мужчин постпубертатного возраста есть фиброзная *tunica albuginea*, которая препятствует растяжению и вызывает компрессионный некроз сперматоцитов. Односторонний орхит хотя и протекает не менее болезненно, бесплодия не влечет. Другое осложнение — менингит, который обычно начинается и заканчивается спонтанно, без последствий. Вирус эпидемического паротита,

вирус Коксаки и эховирус — основные причины вирусного (асептического) менингита. Широкое применение в США вакцины привело к значительному сокращению числа случаев заболевания свинкой, осложненных менингитом.

Лабораторная диагностика

В большинстве случаев диагноз свинки выставляется на основании клинических данных, но для его подтверждения используются и лабораторные тесты. Вирус можно выделить на культуре клеток из слюны, спинномозговой жидкости или мочи. Кроме того, четырехкратный рост титра в тесте подавления гемагглютинации или фиксации комплемента является диагностическим признаком. Можно также использовать одноразовый тест, анализирующий S- или V- (вирусный) антиген. Поскольку антитела к S-антигену появляются рано и живут недолго, они указывают на текущую инфекцию. Если же обнаруживаются только V-антитела, пациент, возможно, переболел свинкой в прошлом.

Кожный тест на свинку, основанный на отсроченной гиперчувствительности, можно использовать для выявления ранее перенесенной инфекции, но применять серологические тесты для этого предпочтительнее. Такой кожный тест широко используют для определения адекватности клеточного иммунитета пациента.

Лечение

Противовирусной терапии заболевания не существует.

Профилактика

Профилактика состоит в иммунизации **живой ослабленной вакциной**. Вакцина эффективна, защита длится долго (не менее 10 лет) и вызывает незначительные побочные эффекты. Рекомендуются две иммунизации, одна в 15 месяцев и поддерживающая доза в 4–6 лет, обычно в сочетании с вакцинами против кори и краснухи. Поскольку эта вакцина живая, ее не следует назначать иммунокомпрометированным лицам и беременным. Для профилактики или смягчения орхита иммуноглобулин бесполезен.

В конце 1980-х годов имела место вспышка свинки как у иммунизированных, так и у неиммунизированных. В 1986 г. это стало причиной рекомендации проводить второй курс иммунизации КСК (корь, свинка, краснуха), заболеваемость свинкой снизилась, и вспышек не возникало до 2006 г., когда было зарегистрировано 6584 случая, главным образом у лиц студенческого возраста, которые, что удивительно, получили по две прививки. Предполагаемое объяснение — прекращение иммунитета после второй прививки и иммунизация не тем штаммом, который вызвал вспышку.

Респираторный синцитиальный вирус

Заболевания

Респираторный синцитиальный вирус — наиболее важная причина пневмонии и бронхиолита у грудных детей. Он также относится к важным причинам сред-

него отита у детей и пневмонии у пожилых или у пациентов с хроническими сердечно-легочными заболеваниями.

Характеристика

Геномная РНК и нуклеокапсид типичны для парамиксовирусов (см. табл. 39–1). Их поверхностные пики служат **белками слияния**, но не гемагглютининами, и не нейраминидазой (см. табл. 39–4). Белок слияния вызывает расплавление клеток с образованием **многоядерных гигантских клеток (синцитиальных)**, по которым и назван вирус.

Естественный хозяин РСВ — человек. Многие годы считалось, что РСВ имеет только один серотип; однако при помощи тестов с моноклональными антителами были выявлены два серотипа, которые обозначили как подгруппа А и подгруппа В. Антитела к белку слияния нейтрализуют инфекционную способность вируса.

Цикл размножения

Репликация похожа на таковую у вируса кори (см. с. 493).

Способ передачи и эпидемиология

Передается **воздушно-капельным** путем и при прямом контакте контаминированных рук с носом или ртом. РСВ вызывает **вспышки** респираторных инфекций каждую зиму, в отличие от многих других «простудных» вирусов, которые попадают к населению один раз в несколько лет. Распространен по всему миру, и почти каждый ребенок инфицируется в возрасте до трех лет. РСВ также вызывает вспышки у **госпитализированных грудных детей**; эти вспышки можно предупредить мытьем рук и применением перчаток, что прерывает передачу вируса персоналом.

Патогенез и иммунитет

РСВ-инфекция у **грудных детей протекает тяжелее** и чаще вовлекает нижние отделы дыхательных путей, чем у детей более старшего возраста и взрослых. Инфекция локализуется в дыхательных путях; виремия не возникает.

Тяжелое течение заболевания у грудных детей может иметь **иммунопатогенный** механизм. Антитела, полученные новорожденным от матери, могут реагировать на вирус формированием иммунных комплексов и повреждать клетки дыхательных путей. Исследования с убитой вакциной привели к более тяжелому течению заболевания — неожиданному результату, подтверждающему эту версию.

Большинство людей болеют РСВ-инфекцией многократно, что указывает на неполный иммунитет. Причина этого неизвестна, но она не связана с антигенной вариабельностью вируса. Респираторные IgA-антитела уменьшают частоту РСВ-инфекций с возрастом.

Клиническая картина

У грудных детей РСВ служит важной причиной заболеваний нижних дыхательных путей, таких как бронхиолит и пневмония. Кроме того, РСВ часто вызывает средний отит у маленьких детей. У детей постарше и у молодых здоровых взрослых РСВ вызывает инфекции дыхательных путей, такие как обычная простуда и бронхит. Однако у пожилых людей (старше 65 лет) и взрослых с хроническими сердечно-легочными заболеваниями после инфицирования РСВ возникают тяжелые поражения нижних дыхательных путей, включая пневмонию.

Лабораторная диагностика

Обычно применяется иммуноферментный анализ («быстрый антигенный тест»), который определяет присутствие РСВ в продуктах респираторной секреции. Присутствие вируса можно определить по иммунофлуоресценции мазка из респираторного эпителия или посевом на культуру клеток. Для цитопатического эффекта в культуре клеток характерно формирование многоядерных гигантских клеток. Рост титра антител в четыре раза и более также является диагностическим критерием. Используется также тест обратнотранскриптазной полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР).

Лечение

Для лечения тяжелой инфекции у госпитализированных грудных детей рекомендуется рибаверин в форме аэрозоля (Виразол), но имеется некоторая неопределенность относительно его эффективности. Сочетание рибаверина с гипериммунными глобулинами против РСВ может быть более эффективно.

Профилактика

Вакцины нет. Предпринимавшиеся попытки защитить убитой вакциной привели только к усилению тяжести симптоматики. Пассивную иммунизацию моноклональными антителами, направленными против белка слияния, или фузионного белка РСВ (паливизумаб, Синагис), можно использовать для профилактики у недоношенных или иммунокомпрометированных грудных детей. Гипериммунные глобулины (РеспиГам) также доступны для профилактики у таких детей и у детей с хроническими болезнями легких. Нозокомиальные вспышки можно ограничить мытьем рук и использованием перчаток.

Вирусы парагриппа

Заболевания

Вирусы парагриппа вызывают круп (острый ларинготрахеобронхит), ларингит, бронхиолит и пневмонию у детей и заболевание, похожее на обычную простуду, у взрослых.

Характеристика

Геномная РНК и нуклеокапсид типичны для парамиксовирусов (см. табл. 39–1). Пики на поверхности состоят из гемагглютинина (H), нейраминидазы (N) и белка слияния (F) (см. табл. 39–4). Белок слияния осуществляет формирование многоядерных гигантских клеток. Белки H и N расположены на одном пике, белок F — на отдельном пике. Вирус парагриппа инфицирует как человека, так и животных, но штаммы, опасные для животных, не инфицируют человека. Существуют четыре типа, которые отличаются антигенностью, цитопатическим эффектом и патогенностью (см. ниже). Антитела либо к H-, либо к F-белкам нейтрализуют активность.

Цикл размножения

Репликация похожа на таковую у вируса кори (см. с. 493).

Способ передачи и эпидемиология

Вирусы парагриппа передаются **воздушно-капельным** путем. Вызывают заболевания по всему миру, особенно в зимние месяцы.

Патогенез и иммунитет

Эти вирусы вызывают заболевания верхних и нижних дыхательных путей без виремии. Большая часть инфекций протекает субклинически. Вирусы парагриппа 1-го и 2-го типа — **основная причина крупа**. Вирус парагриппа 3-го типа — наиболее типичный вирус парагриппа, высеваемый у детей с инфекцией нижних дыхательных путей в США. Вирус парагриппа 4-го типа вызывает заболевания редко, за исключением обычной простуды.

Клиническая картина

Вирусы парагриппа хорошо известны как основная причина крупа у детей моложе 5 лет. Для крупа характерны грубый кашель и охриплость голоса. Кроме крупа, эти вирусы вызывают ряд респираторных заболеваний, таких как обычная простуда, ларингит, средний отит, бронхит и пневмония.

Лабораторная диагностика

В большинстве случаев диагноз основывается на клинических данных. Диагноз можно подтвердить лабораторно при помощи либо высева вируса из культуры тканей, либо по четырехкратному или еще более высокому росту титра антител.

Лечение и профилактика

Противовирусной терапии и вакцины нет.

Коронавирусы

Коронавирус

Заболевания

Коронавирусы — важная причина обычной простуды, по-видимому, вторая после риновирусов по частоте. В 2002 г. появилось новое заболевание, атипичная пневмония, которую назвали SARS (тяжелый острый респираторный синдром).

Характеристика

Коронавирусы имеют несегментированную одноцепочечную смысловую геномную РНК. Это вирусы, покрытые оболочкой, со спиральным нуклеокапсидом. Вирионная полимераза отсутствует. При электронной микроскопии можно видеть выступающие булавовидные пики в форме короны (гало). Есть два серотипа, которые называются 229E и OC43. Последовательность генома коронавируса, вызвавшего вспышку SARS (CoV-SARS), отличается от существующих штаммов человека. Последовательности геномов различных высевов CoV-SARS очень похожи, что делает вероятным высокую антигенную стабильность этого вируса. Рецептором коронавирусов SARS на поверхности клетки служит ангиотензинпревращающий фермент-2.

Цикл размножения

Вирус абсорбируется клеткой через пики на ее поверхности (гемагглютинин), после чего проникает в цитоплазму, где сбрасывает оболочку. Смысловой геном транслируется в два больших полипептида, которые саморасщепляются под действием закодированной в вирусе протеазы. Два из этих пептидов склеиваются и формируют РНК-полимеразу (транскриптазу), которая реплицирует геном. Кроме того, синтезируются мРНК, которые затем транслируются в структурные белки. Вирус собирается и приобретает свою оболочку из эндоплазматического ретикулума — не из плазматической мембраны. Репликация происходит в цитоплазме.

Способ передачи и эпидемиология

Коронавирусы передаются при тесном контакте. Инфекция распространена по всему миру, возникает в раннем возрасте, о чем свидетельствует наличие антител более чем у половины детей. Вспышки происходят главным образом зимой с 2–3-годичной цикличностью.

SARS был впервые зарегистрирован в Китае в ноябре 2002 г. и быстро распространился на другие страны. На момент написания этого текста было зарегистрировано 8300 случаев заболевания, 785 из которых закончились фатально, т. е. летальность составила приблизительно 9%. Передача происходит от челове-

ка к человеку, считается, что некоторые пациенты становятся «суперраспространителями», но это остается неподтвержденным. На ранних стадиях вспышки заражались многие сотрудники больниц, но меры по контролю над респираторной инфекцией значительно снизили ее распространение в больницах.

Описано множество коронавирусов, поражающих животных, есть подозрение, что они служат источником CoV-SARS. Летучая мышь семейства подковоносых представляется естественным резервуаром CoV-SARS, а представители млекопитающих семейства виверровых — промежуточным.

Патогенез и иммунитет

Инфекция, вызванная коронавирусами, обычно ограничивается клетками слизистой оболочки дыхательных путей. Приблизительно 50% заболеваний протекают бессимптомно, и не ясно, какую роль они играют в распространении инфекции. После перенесенной инфекции возникает кратковременный иммунитет, в связи с чем возможно повторное инфицирование.

Для пневмонии, вызванной коронавирусом SARS, характерен диффузный отек, приводящий к гипоксии. Связывание вируса с ангиотензинпревращающим ферментом-2 на поверхности эпителиальных клеток дыхательных путей может вносить вклад в нарушение жидкостного баланса и, таким образом, способствовать отеку альвеолярного пространства.

Клиническая картина

Для обычной простуды, вызванной коронавирусом, характерны насморк (ринорея), царапающие боли в горле и невысокая лихорадка. Это заболевание обычно длится несколько дней и не влечет отдаленных последствий. Коронавирусы также вызывают бронхит.

SARS — тяжелая атипичная пневмония, для которой характерны лихорадка выше 38 °C, непродуктивный кашель, диспноэ и гипоксия. Обычно наблюдаются озноб, недомогание и головная боль, но боли в горле и насморк не характерны. На рентгенограммах грудной клетки определяются инфильтраты по типу «шлифовального стекла», которые не образуют полостей. Наблюдаются лейкопения и тромбоцитопения. Инкубационный период SARS варьирует от 2 до 10 дней, в среднем занимает 5 дней.

Лабораторная диагностика

Для диагностики обычной простуды, как правило, достаточно клинических данных. При подозрении на SARS можно использовать тесты на основе ПЦР и антител.

Лечение и профилактика

Противовирусной терапии или вакцины нет. При лечении жизнеугрожающих случаев SARS опробовано сочетание рибавирина и стероидов, но их эффективность остается неясной.

Тогавирусы

Вирус краснухи

Заболевания

Этот вирус вызывает краснуху и врожденный синдром краснухи. Для последнего характерны **врожденные аномалии**.

Характеристика

Вирус краснухи входит в семейство тогавирусов. Он состоит из одной одноцепочечной РНК, **двадцатигранного** нуклеокапсида и липопротеиновой **оболочки**. Однако, в отличие от парамиксовирусов, таких как вирусы кори и эпидемического паротита, он имеет **молекулу смысловой РНК** и, таким образом, характеризуется отсутствием полимеразы. Вирус имеет один антигенный тип. Антитела против гемагглютинина нейтрализуют инфекционность. Естественный хозяин — человек.

Цикл размножения

Знания о репликации вируса краснухи неполны, представленная ниже информация основана на сведениях о репликации других тогавирусов. После проникновения в клетку и сброса оболочки смысловая РНК транслируется в несколько структурных и неструктурных белков. Следует обратить внимание на разницу между тогавирусами и полиовирусами, которые тоже обладают смысловой РНК, но транслируют свою РНК в один большой белок-предшественник, который впоследствии расщепляется. Один из неструктурных белков краснухи является РНК-зависимой РНК-полимеразой, которая реплицирует геном, образуя сначала антисмысловую матрицу, а затем из нее — смыслового потомка. Репликация и сборка происходят в цитоплазме, а наружную оболочку вирион приобретает из наружной мембраны при выходе из клетки.

Способ передачи и эпидемиология

Вирус передается **воздушно-капельным** путем и от матери плоду **через плаценту**. Заболевание распространено по всему миру. В регионах, где вакцинация не проводится, эпидемии возникают с периодичностью 6–9 лет.

В 2005 г. Центр по контролю и профилактике заболеваний заявил о ликвидации краснухи в США. Немногочисленные случаи, зарегистрированные в США, были приобретены за границей и ввезены в страну. Ликвидация стала возможной благодаря широкой вакцинации. В результате в США цитомегаловирус стал значительно более частой причиной врожденных аномалий, чем вирус краснухи.

Патогенез и иммунитет

Первичная репликация вируса происходит в носоглотке и регионарных лимфатических узлах. Отсюда вирус распространяется с кровью к внутренним органам и коже. Происхождение сыпи не ясно; она может быть следствием антиген/антитело-опосредуемого васкулита.

В результате естественного инфицирования формируется **пожизненный иммунитет**. Повторно люди краснухой не болеют; похожую сыпь вызывают другие вирусы, такие как вирус Коксаки и эховирус. Антитела проходят через плаценту и защищают новорожденного.

Клиническая картина

Краснуха

Краснуха протекает быстрее кори и не так тяжело. Инкубационный период длится 14–21 день, за коротким продромальным периодом с лихорадкой и общим недомоганием следует появление макулопапулярной сыпи, которая начинается на лице и распространяется вниз на конечности. Характерна задняя аурикулярная лимфаденопатия. Обычно сыпь длится 3 дня. При краснухе у взрослых, особенно женщин, часто развивается полиартрит, вызванный иммунными комплексами.

Врожденный синдром краснухи

Значение вируса краснухи не в том, что он вызывает заболевание у детей, но в его **тератогенности**. Если неиммунизированная беременная **инфицируется в течение первого триместра**, особенно в первый месяц, в результате виремии у матери и инфицирования плода возможны значительные врожденные аномалии. Повышение частоты аномалий в первые недели связано с очень высокой чувствительностью развивающихся в это время органов. Аномалии весьма разнообразны, в первую очередь страдают сердце (например, незаращение артериального протока), глаза (катаракта) и мозг (глухота и задержка умственного развития).

Кроме того, некоторые дети, инфицированные внутриутробно, могут **продолжать выделять** вирус краснухи в течение месяцев после родов, что создает серьезную опасность общественному здравоохранению, поскольку возможна передача вируса беременным. Некоторые врожденные последствия протекают бессимптомно и без аномалий, в связи с чем их можно диагностировать только по высеву вируса. Внутриутробно инфицированные дети также имеют значительный титр IgM и титр IgG, длительно персистирующий уже после исчезновения из крови материнских антител.

Лабораторная диагностика

Вирус краснухи можно вырастить на культуре клеток, но он вызывает слабый цитопатический эффект (ЦПЕ). В связи с этим его обычно идентифицируют по способности взаимодействовать с ЦПЕ эховируса. Если вирус краснухи присутствует в пробе пациента и выращен на культуре клеток, ЦПЕ не поя-

вится при суперинфицировании культуры эховирусом. Диагноз также можно поставить по четырехкратному (или более) росту титра антител в сыворотке между острой фазой и фазой выздоровления при помощи тестов подавления гемагглютинации или ELISA либо по наличию IgM-антител в однократной пробе сыворотки, взятой в острой фазе.

У беременных, имевших контакт с вирусом краснухи, наличие **IgM-антител указывает на недавнее инфицирование**, тогда как титр IgG-антител 1:8 или выше является признаком иммунитета, который будет впоследствии защищать плод. В случае недавнего инфицирования при помощи **амниоцентеза** можно уточнить наличие вируса в околоплодной жидкости, что будет определенным подтверждением наличия инфекции у плода.

Лечение

Противовирусной терапии нет.

Профилактика

Профилактика включает иммунизацию живой ослабленной вакциной. Эффект вакцины длится долго (не менее 10 лет), побочные эффекты редки, за исключением артралгии у некоторых женщин. Вводят подкожно детям в возрасте 15 месяцев (обычно в сочетании с вакцинами против кори и эпидемического паротита) и иммунизированным молодым небеременным женщинам, которые планируют пользоваться средствами контрацепции в течение ближайших 3 месяцев. Поскольку вакцина живая, ее не следует назначать иммунокомпрометированным пациентам или беременным женщинам.

Вакцина значительно снижает частоту заболеваемости краснухой и синдромом врожденной краснухи. Она индуцирует выработку некоторого количества респираторного IgA, таким образом прерывая распространение вируса с отделяемым из носа.

Иммуноглобулины сыворотки (Ig) можно вводить в первом триместре беременным, имевшим подтвержденный контакт с вирусом краснухи и отказывающимся от прерывания беременности. Основной недостаток Ig в том, что имеются случаи, когда с их помощью не удавалось предупредить инфицирование плода, а также случаи ложной интерпретации серологических тестов после их введения. Если прерывание беременности в принципе возможно, все же рекомендуется попытка определить инфицированость матери и плода по методике, описанной выше, в разделе «Лабораторная диагностика».

Для защиты беременных от вируса краснухи многие больницы требуют от своего персонала представить результаты исследования иммунитета при помощи серологических тестов либо пройти иммунизацию.

Другие тогавирусы

Несколько других тогавирусов, имеющих клиническое значение, описаны в главе, посвященной арбовирусам (см. гл. 42).

Рабдовирусы

Вирус бешенства

Заболевания

Этот вирус вызывает бешенство.

Характеристика

Вирус бешенства — единственный имеющий клиническое значение член семейства рабдовирусов. Он обладает **одноцепочечной РНК**, вложенной в имеющий **форму пули** капсид, окруженный липопротеиновой **оболочкой**. Поскольку геномная РНК **антисмысловая**, вирион сдержит РНК-зависимую **РНК-полимеразу**. У вируса бешенства обнаружен единственный антигенный тип. Антигенные свойства сосредоточены в гликопротеиновых пиках оболочки.

Вирус бешенства имеет широкий спектр хозяев: он может инфицировать всех млекопитающих, но лишь определенные их виды важны как источники инфекции человека (см. ниже).

Цикл размножения

Вирус бешенства прикрепляется к **ацетилхолиновому рецептору** на поверхности клетки. После проникновения в клетку РНК-полимераза вириона синтезирует пять мРНК, кодирующих вирусные белки. После репликации генома вирусной РНК при помощи закодированной в вирусе РНК-полимеразы дочерние РНК собираются с вирусными белками для формирования нуклеокапсида, а оболочка приобретается вирионом при почковании его через клеточную мембрану.

Способ передачи и эпидемиология

Вирус передается при укусе больного животного, заболевание которого манифестирует агрессивным поведением, индуцируемым вирусным энцефалитом. В США передача обычно происходит через укусы **диких животных**, таких как скунсы, еноты и летучие мыши; собаки и кошки чаще всего иммунизированы и редко становятся источником инфекции у человека. За последние годы в США источником заболевания в большинстве случаев были **летучие мыши**. Грызуны и кролики бешенство не передают.

В некоторых случаях бешенство у людей в США возникает без укусов. Наиболее важным примером такого типа передачи служит вдыхание аэрозольных продуктов секреции летучих мышей, содержащих вирус бешенства. Другой редкий пример передачи заболевания — с пересаженной роговицей от пациента, умершего от недиагностированного бешенства.

В США регистрируется менее 10 случаев бешенства в год (в большинстве случаев — ввезенного), тогда как в развивающихся странах насчитываются сотни случаев, большинство из них — в результате укуса больной собакой. В 2007 г. США были объявлены «свободными от собачьего бешенства» — результат широкой иммунизации собак. Во всем мире от бешенства умирает приблизительно 50 000 человек в год.

Страну происхождения и хозяина-резервуара штамма вируса бешенства часто можно идентифицировать, определив последовательность оснований геномной РНК. Примером может служить случай бешенства, развившийся у человека в США, но анализ последовательности геномной РНК показал, что вирус относится к мексиканскому штамму. Позднее было установлено, что мужчина был покусан собакой в Мексике за несколько месяцев до этого.

Патогенез и иммунитет

Вирус размножается в зоне поврежденных при укусе тканей, инфицирует чувствительные нейроны и **продвигается по аксонам в центральную нервную систему**. Во время транспортировки внутри нерва вирус укрыт от иммунной системы, и иммунная реакция оказывается очень слабой, если вообще возникает. Вирус размножается в центральной нервной системе и затем спускается вниз к слюнным железам и другим органам. Из слюнных желез он попадает в слюну, с которой и передается при укусе. Виремической стадии нет.

В центральной нервной системе развивается **энцефалит**, сопровождающийся гибелью нейронов и демиелинизацией. Инфицированные нейроны содержат эозинофильные цитоплазматические включения, которые называются **тельцами Негри**, важный критерий для лабораторной диагностики бешенства (рис. 39–3). Поскольку при бешенстве выживает очень незначительное число заболевших, информации относительно иммунитета к заболеванию после повторного укуса нет.

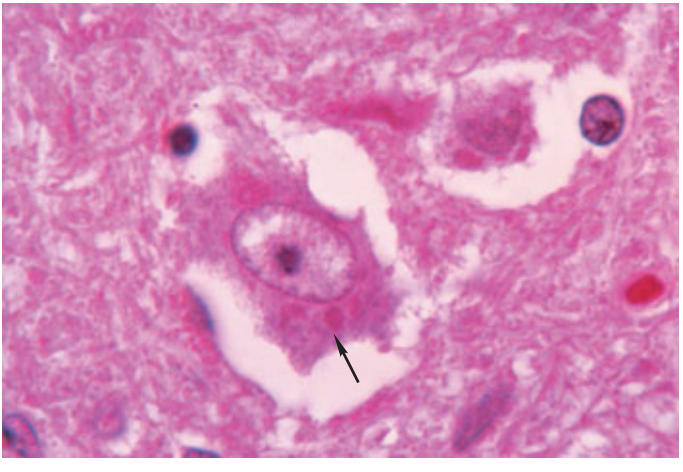


Рис. 39–3. Тельца Негри, вызываемые рабдовирусом. Стрелкой показано включение в цитоплазме инфицированного нейрона.

Клиническая картина

Длительность инкубационного периода варьирует в зависимости от локализации места укуса от 2 до 16 недель или более. При укусах головы он короче, чем при укусах ног, поскольку во втором случае для проникновения в ЦНС вирусу необходимо преодолеть большее расстояние.

Клиническая картина проявляется неспецифической симптоматикой, такой как лихорадка, анорексия и изменения чувствительности в зоне укуса. Через несколько дней появляются такие симптомы, как оглушенность, летаргия и усиленное слюноотделение. Наиболее характерный симптом — болезненный спазм мышц глотки при глотании. Это приводит к **гидрофобии** (водобоязни), отвращению к процессу глотания в связи с его болезненностью. В течение нескольких дней заболевание прогрессирует до судорог, паралича и комы. Смерть практически неизбежна, но с развитием современных систем жизнеобеспечения отмечено несколько случаев выживания.

Лабораторная диагностика

Быстрая диагностика бешенства у животного обычно выполняется при исследовании ткани мозга с использованием либо флуоресцентных антител к вирусу бешенства, либо гистологического окрашивания телец Негри в цитоплазме нейронов гиппокампа. Вирус можно высеять из мозга животного, вырастив на культуре клеток, но это занимает слишком много времени, что делает такое исследование бесполезным для принятия решения о вакцинации.

Бешенство у человека можно диагностировать при помощи флуоресцентной антительной окраски биопсийного материала, который обычно берут из кожи шеи на границе роста волос; высева вируса из таких биологических материалов, как слюна, спинномозговая жидкость и ткань мозга или по росту титра антител к вирусу. Тельца Негри можно наблюдать в соскобе с роговицы или пробах ткани мозга, взятой при аутопсии.

Лечение

Противовирусной терапии для пациентов с бешенством нет. Возможно только поддерживающее лечение.

Профилактика

Есть два подхода к профилактике бешенства у человека: **преэкспозиционный** и **постэкспозиционный**. Первый подразумевает иммунизацию лиц из групп высокого риска, таких как ветеринары, работники зоопарков и направляющихся в страны с высокой эндемичностью, например, сотрудников Корпуса Мира. Преэкспозиционная иммунизация состоит из трех доз, вводимых в первый день, далее на 7-й и 21-й или 28-й. Поддерживающую дозу вводят по необходимости, чтобы поддерживать уровень титра антител 1:5.

Вакцина против бешенства — единственная вакцина, рутинно применяемая после того, как человек подвергся воздействию вируса при укусе животным.

Длительный инкубационный период заболевания дает вирусу, содержащемуся в вакцине, достаточно времени для индукции защитного иммунитета.

В США **вакцина против бешенства** содержит инактивированный вирус, выращенный на культуре диплоидных клеток человека. (Доступна также вакцина, выращенная на легочных клетках обезьян или курином эмбрионе.) В других странах также доступны вакцины, выращенные на утином эмбрионе или различных нервных тканях. Вакцина из утиного эмбриона имеет низкую иммуногенность, а вакцина из нервных тканей может вызывать аллергический энцефаломиелит в результате перекрестной реакции с миелином человека; по этим причинам вакцина с использованием диплоидных клеток человека предпочтительна.

Постэкспозиционная иммунизация включает применение как вакцины, так и человеческого иммуноглобулина против бешенства (получаемого от гипериммунизированных доноров) плюс немедленную санацию раны. Такой подход может служить примером активно-пассивной иммунизации. Следует также подумать об иммунизации против столбняка.

Решение начать постэкспозиционную иммунизацию зависит от ряда факторов, таких как: (1) тип животного (иммунизация необходима после нападения всех диких животных); (2) было ли нападение домашнего животного спровоцировано, было ли животное адекватно иммунизировано и доступно ли животное для наблюдения; и (3) является ли бешенство эндемичным заболеванием для данного региона. Необходимо принять во внимание рекомендации местного органа здравоохранения. Медицинский персонал, имевший контакт с заболевшим, в иммунизации не нуждается, за исключением случаев очень тесного контакта, например, травматических повреждений, полученных медработником.

Если принято решение об иммунизации, рекомендуются одновременно и вакцина, и иммуноглобулин. Вводят пять доз диплоидной вакцины (в 0-й, 3-й, 7-й, 14-й и 28-й дни), однако иммуноглобулин вводят только однократно — с первой дозой вакцины (но в другом месте). Вакцину и иммуноглобулин вводят в разные места во избежание нейтрализации вируса в вакцине антителами иммуноглобулина. В место укуса вводят как можно больше иммуноглобулина, остаток вводят внутримышечно. Если животное удалось поймать, за ним следует наблюдать в течение 10 дней и в случае появления симптоматики подвергнуть пациента эвтаназии, после чего исследовать мозг методом иммунофлуоресценции.

Вакцина для иммунизации собак и кошек содержит инактивированный вирус бешенства. Первую иммунизацию обычно проводят в возрасте 3 месяцев, поддерживающие дозы вводят либо ежегодно, либо с трехлетним интервалом. В США альтернативная вакцина для кошек и собак содержит живой вирус птичьей оспы, в который методами генной инженерии встроен ген белка оболочки вируса бешенства.

Ретровирусы

Лимфотропный Т-клеточный вирус человека

Для человека имеют значение два ретровируса: лимфотропный Т-клеточный вирус человека, описанный здесь, и вирус иммунодефицита человека, описанный в гл. 45.

Заболевания

Лимфотропный Т-клеточный человеческий вирус-1 (HTLV) вызывает два совершенно различных заболевания: рак, который называется Т-клеточная лейкемия/лимфома взрослых, и неврологическое заболевание, которое называется HTLV-ассоциированная миелопатия (известная также как тропический спастический парапарез или хроническая прогрессирующая миелопатия). Представляется, что HTLV-2 тоже вызывает эти заболевания, но его связь с ними документирована менее отчетливо. (Вся информация в этом разделе касается HTLV-1, если другое не оговорено особо.)

Характеристика

HTLV и HIV (ВИЧ) — два клинически значимых члена семейства ретровирусов. Оба являются оболочечными вирусам с обратной транскриптазой в вирионе и двумя копиями одноцепочечной геномной смысловой РНК. Однако HTLV не убивает Т-клетки, тогда как ВИЧ убивает. Фактически, HTLV оказывает даже противоположное действие; он вызывает злокачественную трансформацию, которая делает Т-клетки «бессмертными» и позволяет им пролиферировать неконтролируемым образом.

В геноме HTLV удалось отчетливо идентифицировать функцию трех структурных генов, типичных для всех ретровирусов, а именно *gag*, *pol* и *env*, плюс два регуляторных гена, *tax* и *rex*. В целом гены и белки HTLV похожи на таковые у ВИЧ по размеру и функции, но гены отличаются последовательностью оснований, и, следовательно, белки отличаются последовательностью аминокислот (и антигенностью). Например, p24 — основной нуклеокапсидный белок как HTLV, так и ВИЧ, но они различаются по антигенам. Вирионы как HTLV, так и ВИЧ содержат обратную транскриптазу, интегразу и протеазу. Оболочечными белками HTLV являются gp46 и gp21, тогда как у ВИЧ — gp120 и gp41.

Белки, закодированные в генах *tax* и *rex*, играют ту же функциональную роль, что и регуляторные гены *tat* и *rev*, закодированные в ВИЧ. Белок Tax активирует транскрипцию, а белок Rex управляет процессингом мРНК и ее экспортом из ядра в цитоплазму. Белок Tax необходим для злокачественной трансформации Т-клеток.

В противоположность другим онкогенным ретровирусам, таким как вирус саркомы Рауса у кур (см. с. 570), HTLV не имеет онкогена в своем геноме и не интегрирует его провирусную ДНК в специфические зоны рядом с клеточным онкогеном в Т-клетках ДНК, т. е. он не вызывает вставочного мутагенеза. Напротив, он активирует транскрипцию синтеза как клеточной, так и вирусной мРНК белком Tax, инициирующим онкогенез. Белок Tax активирует синтез ИЛ-2 (фактора роста Т-клеток) и рецепторов ИЛ-2. ИЛ-2 способствует быстрому росту Т-клеток и их злокачественной трансформации.

Гены HTLV значительно более стабильны, чем гены ВИЧ. Как следствие, HTLV не демонстрирует высокой степени вариабельности антигенности оболочечных белков, которая есть у ВИЧ.

Цикл размножения

Считается, что репликация HTLV соответствует типичному для ретровирусов циклу, но было трудно получить специфическую информацию в связи с тем, что вирус плохо растет на культуре клеток. HTLV инфицирует в первую очередь CD4+ Т-лимфоциты. Рецептор на клетке, специфичный для вируса, не известен. В цитоплазме обратная транскриптаза синтезирует копию ДНК генома, которая мигрирует в ядро и интегрируется в клеточную ДНК. мРНК вируса, полученная РНК-полимеразой клетки хозяина в результате транскрипции, разбалансируется белком Tax, как упоминалось выше. Белок Rex контролирует синтез *gag*/*pol* мРНК, *env* мРНК и их последующий транспорт в цитоплазму, где они транслируются в структурные вирусные белки. Также синтезируется и транспортируется в цитоплазму полноразмерная РНК, которой предстоит стать дочерней геномной РНК. Нуклеокапсид вириона формируется в цитоплазме и отпочковывается через наружную клеточную мембрану. Расщепление полипептидов-предшественников на функциональные структурные белки опосредуется закодированной в вирусе протеазой.

Способ передачи и эпидемиология

HTLV передается при внутривенном введении наркотиков, половом контакте или с грудным молоком. Зарегистрированы редкие случаи передачи через плаценту. Передача при переливании крови значительно снизилась в США с введением в практику скрининга донорской крови на антитела к HTLV и уничтожения доз с положительным результатом. Передачи с препаратами крови, такими как иммуноглобулины плазмы, не происходит. Считается, что передача возможна в большей степени за счет перехода инфицированных клеток, чем свободного, внеклеточного вируса. Например, основным источником является цельная кровь, но не плазма, и инфицированные лимфоциты в сперме служат основным источником при передаче вируса половым путем.

Для некоторых географических зон инфекция HTLV эндемична, например, стран Карибского бассейна, включая Флориду, восточной части Южной Америки, Западной Африки и южной Японии. В некоторых из этих регионов доля сероположительных взрослых достигает 20%, но инфекция возможна повсеместно, поскольку люди мигрируют из этих эндемичных регионов. Как минимум половина жителей США, инфицированных HTLV, инфицированы HTLV-2, обычно в результате внутривенного введения наркотиков.

Патогенез и иммунитет

HTLV вызывает два различных заболевания, каждое с отличным типом патогенеза. Одно заболевание — Т-клеточная лейкемия/лимфома взрослых (ATL, от англ. *adult T-cell leukemia*), при которой HTLV-инфекция CD4+ Т-лимфоцитов индуцирует злокачественную трансформацию. Как было описано выше, закодированный в HTLV белок Tax усиливает синтез ИЛ-2 (фактор роста Т-клеток) и рецептора ИЛ-2, который инициирует неконтролируемый рост, характерный для раковых клеток. Все злокачественные Т-клетки содержат одну и ту же инте-

грированную ДНК, следовательно, злокачественность моноклональна, т. е. происходит от одной инфицированной HTLV клетки. В злокачественных Т-клетках HTLV остается латентным, т. е. обычно злокачественные клетки HTLV не продуцируют.

Другое заболевание — HTLV-ассоциированная миелопатия (HAM), также известная как тропический спастический парапарез или хроническая прогрессирующая миелопатия. Это демиелинизирующее заболевание головного и спинного мозга, особенно моторных нейронов спинного мозга. HAM вызывают либо аутоиммунная перекрестная реакция, при которой иммунный ответ против HTLV повреждает нейроны, либо цитотоксические Т-клетки, которые убивают инфицированные HTLV-нейроны.

Клиническая картина

Для ATL характерны лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, литическое поражение костей и поражение кожи. Такие изменения вызваны пролиферацией Т-клеток, инфильтрирующих эти органы. В крови злокачественные Т-клетки имеют различающиеся ядра в форме цветов. Наблюдается гиперкальциемия вследствие повышения активности остеокластов в зоне поражения кости. У пациентов с ATL часто снижен клеточный иммунитет, в связи с чем нередки оппортунистические инфекции, как грибковые, так и вирусные.

Клинические признаки HAM включают нарушение походки, слабость нижних конечностей и боли внизу спины. Возможно недержание мочи и кала. Утрата моторной функции выражена значительнее, чем утрата чувствительной. Т-клетки с ядрами в форме цветов можно найти в спинномозговой жидкости. Данные МРТ головного мозга не специфичны. Прогрессирующая симптоматика развивается медленно, в течение нескольких лет. HAM встречается чаще у женщин средних лет. Заболевание похоже на рассеянный склероз, за исключением того, что при HAM отсутствуют характерные для рассеянного склероза ремиссии.

ATL и HAM встречаются относительно редко. У подавляющего большинства людей, инфицированных HTLV, эта инфекция протекает бессимптомно и обычно выявляется по наличию антител. Лишь у небольшой части инфицированных развивается либо ATL, либо HAM.

Лабораторная диагностика

Инфекция HTLV определяется по присутствию антител к вирусу в плазме пациента при помощи теста ELISA. Для подтверждения положительного результата этого теста применяется вестерн-блот-анализ. ПЦР-анализ может определить РНК или ДНК HTLV в инфицированной клетке. Лабораторные тесты, применяемые для скрининга донорской крови, содержат антигены только HTLV-1, но поскольку между HTLV-1 и HTLV-2 есть перекрестная реактивность, обычно определяются антигены обоих вирусов. Тем не менее некоторые антигены HTLV-2 при этом рутинном тестировании могут быть пропущены. Выделение HTLV на культуре клеток из проб пациента не проводится.

ATL диагностируют по присутствию злокачественных Т-клеток в очаге поражения. Диагноз HAM подтверждает присутствие HTLV-антител в спинномозговой жидкости или обнаружение нуклеиновых кислот HTLV в клетках спинномозговой жидкости.

Лечение и профилактика

Специфической противовирусной терапии HTLV-инфекции нет, и никакие противовирусные препараты не лечат латентную инфекцию HTLV. ATL лечат по схемам противоопухолевой химиотерапии. Противовирусные препараты для лечения HAM оказались неэффективными. У некоторых пациентов применение кортикостероидов и даназола улучшало состояние.

Вакцины против HTLV нет. Меры профилактики включают скрининг донорской крови на наличие антител, применение презервативов для предупреждения передачи при половом контакте и побуждение женщин с антителами к HTLV отказываться от грудного вскармливания.

Обзор микроорганизмов

Краткий обзор микроорганизмов, описанных в этой главе, начинается на с. 949. Пожалуйста, обращайтесь к нему при быстром просмотре материала.

Практические вопросы:

USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Основы вирусологии», с. 1065) и Части XIII (с. 1141).

40

РНК-содержащие вирусы без оболочки

Пикорнавирусы

Пикорнавирусы — маленькие (20–30 нм) **безоболочечные** вирусы, состоящие из **двадцатигранного нуклеокапсида** и **одноцепочечной** геномной РНК. Геномная РНК смысловая, т. е. проникнув в клетку, она функционирует как вирусная мРНК. Геномная РНК необычна, поскольку имеет белок на конце 5', что служит затравкой (праймером) для транскрипции ДНК-полимеразой. Репликация пикорнавирусов происходит в цитоплазме клеток. Они не инактивируются растворителями липидов, такими как эфир, поскольку не имеют оболочки.

В семейство пикорнавирусов входят две группы, имеющие клиническое значение: **энтеровирусы** и **риновирусы**. К большим энтеровирусам относятся полиовирус, вирус Коксаки, эховирусы и вирус гепатита А (описанный в гл. 41). Энтеровирусы инфицируют в первую очередь кишечник, тогда как риновирусы находят в носу и глотке (от лат. *rhino* — нос).

Основные свойства вирусов, инфицирующих кишечник, приведены в табл. 40–1. Для репликации энтеровирусов оптимальна температура 37 °С,

Таблица 40–1. Свойства вирусов, инфицирующих кишечник

Вирус	Нуклеиновая кислота	Заболевание	Число серотипов	Пожизненный иммунитет к заболеванию	Наличие вакцины	Противовирусная терапия
Полиовирус	РНК	Полиомиелит	3	Да (типоспецифический)	+	–
Эховирусы	РНК	Менингит и т. д.	Много	Нет	–	–
Вирусы Коксаки	РНК	Менингит, кардит и т. д.	Много	Нет	–	–
Вирус гепатита А (энтеровирус 72)	РНК	Гепатит	1	Да	+	–
Ротавирус	РНК	Диарея	Несколько[1]	Нет	–[2]	–
Вирус Норуолк (норовирус)	РНК	Диарея	Неизвестно	Нет	–	–
Аденовирус	ДНК	Диарея	41; из них 2 вызывают диарею	Неизвестно	–	–

[1] Точное число не установлено.
[2] Ротавирусная вакцина была выпущена, но потом отозвана из-за побочных эффектов.

тогда как риновирусы лучше растут при 33 °С, в соответствии с более низкой температурой их среды обитания — полости носа. Энтеровирусы стабильны в кислых условиях (pH 3–5), что дает им возможность выживать при воздействии кислого содержимого желудка, тогда как риновирусы к кислотности чувствительны. Это объясняет факт того, что риновирусная инфекция ограничивается носом и глоткой.

Энтеровирусы

1. Полиовирус

Заболевания

Полиовирус вызывает полиомиелит.

Характеристика

Диапазон хозяев ограничен **приматами**, т. е. людьми и обезьянами. Это ограничение является следствием того, что белок вирусного капсида связывается только с рецепторами, находящимися на мембранах клеток приматов. Однако следует обратить внимание на то, что очищенная вирусная РНК (без капсидного белка) может проникать в клетки многих неприматов и реплицироваться там — РНК может обходить мембранные рецепторы, т. е. это «инфицирующая РНК».

Существуют **три серологических** (антигенных) **типа**, основанных на различных антигенных детерминантах на наружных капсидных белках. В связи со слабым перекрестным реагированием защита от заболевания требует наличия антител против каждого из этих трех типов.

Цикл размножения

Вирион взаимодействует со специфическими рецепторами клеточной мембраны и затем проникает в клетку. Капсидные белки удаляются. После потери оболочки геномная РНК функционирует как мРНК и транслируется в **один очень большой полипептид**, который называется некапсидный вирусный белок 00. Этот полипептид расщепляется закодированной в вирусе протеазой в процессе множества этапов с формированием в итоге капсидных белков дочерних вирионов и нескольких некапсидных белков, включая РНК-полимеразу, которая синтезирует дочерние геномные РНК. Репликация генома происходит при синтезе дополнительной антисмысловой цепи, которая затем служит матрицей для смысловых цепей. Некоторые из этих смысловых цепей функционируют как мРНК для выработки большего количества вирусных белков, остальные становятся геномными РНК дочернего вириона. Сборка дочерних вирионов происходит при покрытии геномной РНК капсидными белками. Вирионы накапливаются в цитоплазме клетки и высвобождаются после ее гибели. Они не почкуются от мембраны клетки.

Способ передачи и эпидемиология

Полиовирус передается **фекально-оральным** путем. Его репликация происходит в ротоглотке и кишечнике. Человек — единственный естественный хозяин.

В результате успешного применения вакцины полиомиелит, вызываемый присутствующим в природе «диким» вирусом, был **уничтожен** в США и практически **во всем Западном полушарии**. Редкие случаи в США происходят главным образом (1) у людей, подвергшихся действию вирулентных ревертантов из ослабленных вирусов в живой вакцине, и (2) у неиммунизированных лиц, подвергшихся действию «дикого» вируса во время путешествий за границей. До введения в практику вакцины эпидемии возникали летом и осенью.

ВОЗ поставила задачу ликвидировать паралитический полиомиелит к 2005 г. К сожалению, эта задача решена не была. В 1988 г. по всему миру было зарегистрировано 388 000 случаев паралитического полиомиелита, тогда как в 2005 г. — менее 2000. Несмотря на это существенное снижение, паралитический полиомиелит все еще существует. До 2009 г. было зарегистрировано от 1000 до 2000 случаев ежегодно в четырех странах: Афганистан, Индия, Нигерия и Пакистан. Таким образом, до настоящего времени удалось уничтожить только натуральную оспу благодаря оспенной вакцинации по всему миру.

Патогенез и иммунитет

После репликации в ротоглотке и тонком кишечнике, особенно в лимфоидной ткани, вирус распространяется с кровотоком в ЦНС. Возможно также ретроградное распространение вдоль аксональных нервов.

В ЦНС полиовирус часто реплицируется в **моторных нейронах**, расположенных в **передних рогах** спинного мозга. Смерть этих клеток влечет паралич мышц, иннервируемых этими нейронами. Паралич не является следствием инфицирования вирусом мышечных клеток. Вирус также поражает ствол мозга, что ведет к формированию «бульбарного» полиомиелита (с респираторным параличом), но редко затрагивает кору головного мозга.

У инфицированных лиц иммунный ответ включает образование кишечного IgA и гуморального IgG к специфическим серотипам. Инфекция вызывает пожизненный типоспецифический иммунитет.

Клиническая картина

Диапазон реакций на инфекцию полиовирусом включает: (1) бессимптомную инфекцию, (2) абортивный полиомиелит, (3) непаралитический полиомиелит и (4) паралитический полиомиелит. Бессимптомная инфекция вполне типична. Приблизительно 1% инфекций имеет клинические проявления. Инкубационный период обычно длится 10–14 дней.

Наиболее типичной клинической формой является абортивный полиомиелит, имеющий среднетяжелое течение с фебрильной температурой, характерными головной болью, болью в горле, тошнотой и рвотой. В большинстве случаев пациенты выздоравливают спонтанно. Непаралтический полиомиелит проявляется как асептический менингит с лихорадкой, головной болью и напря-

жением шейных мышц. Выздоровление и в этом случае наступает спонтанно. При паралитическом полиомиелите доминируют проявления вялого паралича, но вовлечение ствола мозга может стать причиной жизнеугрожающего респираторного паралича. Кроме того, развиваются болезненные мышечные спазмы. Поражение моторных нейронов перманентно, но некоторое восстановление мышечной функции возможно, поскольку другие нервные клетки могут взять на себя в какой-то степени функцию пораженных. При паралитическом полиомиелите часто вовлечены как менингеальные оболочки, так и паренхима мозга (менингоэнцефалит). При вовлечении спинного мозга часто применяют термин менингомиелоэнцефалит.

Описан постполиомиелитический синдром, который может развиться через много лет после острого заболевания. Заметное ухудшение остаточной функции пораженных мышц происходит через много лет после острой фазы. Причины такого ухудшения неизвестны.

После инфицирования полиовирусом состояние перманентного носительства не развивается, но экскреция вируса с калом может продолжаться в течение нескольких месяцев.

Лабораторная диагностика

Диагноз выставляется на основании выделения вируса или по росту титра антител. Вирус можно выделить из глотки, кала или спинномозговой жидкости при помощи посева на культуры клеток. Вирус вызывает цитопатический эффект и может быть идентифицирован по нейтрализации ЦПЭ специфической антисывороткой.

Лечение

Противовирусной терапии нет. Лечение ограничивается снятием симптомов и респираторной поддержкой при необходимости. Для пораженных мышц большое значение имеет физиотерапия.

Профилактика

Полиомиелит можно предупредить как **убитой** вакциной (инактивированная вакцина), так и **живой ослабленной** вакциной (оральная вакцина) (табл. 40–2). Обе вакцины индуцируют гуморальные антитела, которые нейтрализуют вирус, попадающий в кровь, и, таким образом, предупреждают поражение ЦНС и развитие заболевания. Как живая, так и убитая вакцины содержат все три серотипа. В настоящее время предпочтительной считается инактивированная вакцина по причинам, описанным ниже.

Современная версия инактивированной вакцины называется **обогащенной полиовакциной**. Она имеет более высокую частоту сероконверсии и индуцирует более высокий титр антител, чем предшествовавшая инактивированная вакцина. Обогащенная полиовакцина также индуцирует некоторые иммунные реакции, обусловленные IgA слизистых оболочек, но количество секреторного IgA, индуцируемого обогащенной полиовакциной, значительно меньше количества,

Таблица 40–2. Важные свойства полиовирусных вакцин

Свойство	Убитая вакцина	Живая вакцина
Предупреждать заболевание	Да	Да
Прерывать передачу	Нет	Да
Индуцировать гуморальный IgG	Да	Да
Индуцировать интестинальный IgA	Нет	Да
Обеспечивать дополнительную защиту путем распространения на других	Нет	Да
Вмешиваться в репликацию вирулентного вируса в кишечнике	Нет	Да
Реверсировать вирулентность	Нет	Да (редко)
Коинфекция с другим вирусом может препятствовать иммунизации	Нет	Да
Вызывать заболевание у иммунокомпрометированных лиц	Нет	Да
Путь введения	Инъекционный	Оральный
Необходимость хранить в охлажденном виде	Нет	Да
Длительность иммунитета	Более короткий	Более длительный

индуцируемого оральной вакциной. В связи с этим оральная вакцина предпочтительнее при попытках эрадикации. Единственная версия полиовакцины, выпускаемой в США, — обогащенная вакцина. В некоторых странах, где полиомиелит остается эндемичным заболеванием (например, Индия), применяется моновалентная оральная вакцина, поскольку частота сероконверсии при этом выше, чем при использовании тривалентной вакцины.

В прошлом в США предпочитали живую вакцину по двум основным причинам: (1) такая вакцина прерывала фекально-оральную передачу, индуцируя секреторный IgA в желудочно-кишечном тракте; (2) она вводится орально и, таким образом, лучше усваивается, чем убитая вакцина, которую приходится вводить при помощи инъекции.

Живая вакцина имеет четыре недостатка: (1) хотя и редко, возможна **реверсия** вирулентности ослабленного вируса с развитием заболевания (особенно у вируса 3-го типа). (2) У иммунокомпрометированных лиц она может вызвать заболевание, и, таким образом, назначать ее в подобных ситуациях нельзя. (3) Инфицирование желудочно-кишечного тракта другими энтеровирусами может ограничить репликацию вируса вакцины и ослабить защиту. (4) Ее необходимо хранить в холодильнике для предупреждения инактивации живого вируса.

Вспышки паралитического полиомиелита, вызванные полиовирусом из вакцины (VDPV), продолжают возникать, особенно в регионах с большим количеством неиммунизированного населения. Эти VDPV-штаммы утрачивают свою ослабленность, приобретая гены от дикого типа энтеровирусов при рекомбинации. Вспышки VDPV-ассоциированного паралитического полиомиелита отмечались в ходе кампаний по иммунизации населения в эндемичных регионах оральной вакциной, прерывающей фекально-оральное распространение.

Считается, что живая вакцина обеспечивает более длительный иммунитет, чем убитая, но поддерживающие дозы рекомендуются для обеих.

Разрешенная в настоящее время схема вакцинации состоит из четырех доз инактивированной вакцины, вводимых в возрасте 2, 4, 6 и 18 месяцев, а так же при поступлении в школу, в возрасте от 4 до 6 лет. Одна усиливающая доза (пожизненно) рекомендуется взрослым, планирующим поездку в эндемичный регион. Применение инактивированной вакцины должно предупреждать в год около 10 случаев связанных с вакциной случаев паралитического полиомиелита, возникающих из-за реверсии ослабленного вируса в вакцине. В прошлом, некоторые партии полиовирусной вакцины были контаминированы паповирусом (вирусом SV40), вызывающим саркому у грызунов. Вирус SV40 был вирусом-«пассажиром» в клетках почек обезьян, на которых выращивали вирус для вакцины. К счастью, роста случаев рака у иммунизированных полиовакциной, содержащей вирус SV40, отмечено не было. Однако есть некоторые свидетельства того, что ДНК вируса SV40 можно найти в некоторых раках человека, таких как неходжкинская лимфома; роль SV40 как причины рака у лиц, иммунизированных первыми версиями полиовакцины не определена. В настоящее время культуры клеток, применяемые для изготовления вакцин, подвергаются тщательному скринингу на наличие посторонних вирусов.

Для защиты иммунизированных лиц, подвергшихся воздействию вируса, доступна пассивная иммунизация иммуноглобулинами иммунизированной сыворотки. Пассивная иммунизация также происходит у новорожденных в результате прохождения IgG-антител матери через плаценту.

Карантин заболевших не эффективен, так как у инфицированного экскреция вируса с калом происходит до того, как появляется симптоматика.

2. Вирус Коксаки

Вирус Коксаки назван по городу Коксаки, штат Нью-Йорк, где он был впервые выделен.

Заболевания

Вирус Коксаки вызывает ряд заболеваний. Группа вирусов А вызывает, например, герпетическую ангину, острый геморрагический конъюнктивит и заболевание рука-стопа-и-рот, тогда как группа вирусов В вызывает плевродинию, миокардит и перикардит. Оба типа служат причиной неспецифического заболевания верхних дыхательных путей (обычная простуда), фебрильной сыпи и асептического менингита. Вирус Коксаки и эховирусы (см. следующий раздел) совместно вызывают приблизительно 90% случаев вирусного (асептического) менингита.

Характеристика

Групповая классификация основана на патогенности для мышей. Вирусы группы А вызывают распространенный миозит и вялый паралич, который быстро становится фатальным, тогда как вирусы группы В вызывают генерализованное, менее тяжелое поражение сердца, поджелудочной железы и ЦНС и фокальный

миозит. Описаны по крайней мере 24 серотипа вируса Коксаки А и 6 серотипов вируса Коксаки В.

Размер и структура вириона и природа геномной РНК сходны с таковыми у полиовируса. В отличие от полиовируса, они могут инфицировать млекопитающих — не только приматов.

Цикл размножения

Репликация сходна с таковой у полиовируса.

Способ передачи и эпидемиология

Вирусы Коксаки передаются в основном **фекально-оральным** путем, но возможна передача и при вдыхании **аэрозолей**. Их репликация происходит в ротоглотке и кишечнике. Человек — единственный естественный хозяин. Инфекция, вызванная вирусом Коксаки, распространена по всему миру, возникает в основном летом и осенью.

Патогенез и иммунитет

Вирусы группы А поражают кожу и слизистые оболочки, тогда как вирусы группы В вызывают заболевания различных органов, таких как сердце, плевра, поджелудочная железа и печень. Вирусы обеих групп могут поражать менингеальные оболочки и моторные нейроны (клетки передних рогов), вызывая паралич. Из мест своей первичной репликации в ротоглотке и желудочно-кишечном тракте они диссеминируются с кровотоком.

Иммунитет после инфекции обеспечивают типоспецифические антитела.

Клиническая картина

Специфические заболевания, вызванные вирусами группы А

Для **герпетической ангины** характерны лихорадка, боль в горле и напряженные пузырьки (везикулы) в ротоглотке. Для **болезни руки-стопы-и-рта** характерны везикулярная сыпь на кистях и стопах и изъязвления во рту, в основном у детей.

Специфические заболевания, вызванные вирусами группы В

Плевродиния (болезнь Борнхольма, эпидемическая миалгия, «дьявольский грипп») характеризуется лихорадкой и тяжелой болью в грудной клетке плеврального типа. Следует обратить внимание на то, что боль при плевродинии возникает вследствие инфекции межреберных мышц, но не плевры.

Для **миокардита** и перикардита характерны лихорадка, боль в грудной клетке и признаки застойной сердечной недостаточности. Дилатационная кардиомиопатия с глобальной гипокинезией миокарда — грозное последствие, часто требующее пересадки сердца для продления жизни. **Диабет** у мышей может быть вызван повреждением поджелудочной железы в результате инфекции вирусом Коксаки В4. Есть подозрение, что этот вирус играет похожую роль в ювенильном диабете человека.

Заболевания, вызываемые вирусами обеих групп

Вирусы обеих групп могут вызывать асептический менингит, умеренный парез и острый вялый паралич, схожие по симптомам с полиомиелитом. Возможны инфекции верхних дыхательных путей и небольшая фебрильная лихорадка с сыпью или без.

Лабораторная диагностика

Диагноз выставляется либо по выделению вируса из клеточной культуры или новорожденных мышей, либо по росту титра нейтрализующих антител. Экспресс-тест (2,5 ч) на основе ПЦР на РНК энтеровируса в спинномозговой жидкости помогает быстро диагностировать вирусный менингит, тогда как методика культуры клеток обычно занимает несколько дней.

Лечение и профилактика

Нет ни противовирусных препаратов, ни вакцины против этих вирусов. Не существует также рекомендованной пассивной иммунизации.

3. Эховирусы

Название ECHO происходит от англ. *enteric* — кишечный; *cytopathic* — цитопатический; *human* — человеческий; *orphan* — сирота. Изначально слово *orphan* (сирота) было применено потому, что эти вирусы не ассоциировались с каким-либо заболеванием. Сейчас известно, что они вызывают целый ряд болезней, таких как асептический менингит, инфекция верхних дыхательных путей, фебрильная лихорадка с сыпью и без, диарея грудных детей и геморрагический конъюнктивит.

Структурно эховирусы похожи на другие энтеровирусы. Было выделено более 30 серотипов. В противоположность вирусам Коксаки, они не патогенны для мышей. В отличие от полиовируса, они не вызывают заболевания у обезьян. Передаются **фекально-оральным** путем и распространены по всему миру. Патогенез похож на таковой у энтеровирусов.

Наряду с вирусами Коксаки эховирусы служат одной из **ведущих причин асептического** (вирусного) **менингита**. Диагноз выставляется при выделении вируса из клеточной культуры. Ценность серологических тестов невелика, поскольку серотипов много, а общего антигена нет. Противовирусной терапии или вакцины нет.

4. Другие энтеровирусы

Классификация многих энтеровирусов затруднена, всем вновь открытым начиная с 1969 г. присваивается простой порядковый номер.

Энтеровирус 70 — основная причина острого геморрагического конъюнктивита, для которого характерны петехиальные кровоизлияния на конъюнктиве. Выздоровление обычно полное, терапии нет.

Энтеровирус 71 — одна из основных причин вирусных заболеваний ЦНС, включая менингит, энцефалит и паралич. Он также вызывает диарею, легочные кровоизлияния, болезнь руки-стопы-и-рта, а также герпетической ангины. Энтеровирус 72 — вирус гепатита А, описан в гл. 41.

Риновирусы

Заболевания

Эти вирусы служат основной причиной обычной простуды.

Характеристика

Существует **более 100 серологических типов**. **Репликация протекает лучше** при 33 °С, чем при 37 °С, что объясняет, почему они поражают в первую очередь нос и конъюнктиву, но не нижние дыхательные пути. Поскольку они **не устойчивы к воздействию кислот**, при проглатывании риновирусы гибнут под действием кислого желудочного содержимого. Это объясняет, почему они не инфицируют желудочно-кишечный тракт, как энтеровирусы. Диапазон хозяев ограничен человеком и шимпанзе.

Цикл размножения

Репликация схожа с репликацией у полиовируса. Рецептором поверхности клетки для риновируса служит ICAM-1, адгезивный белок, расположенный на поверхности многих типов клеток.

Способ передачи и эпидемиология

У этих вирусов есть **два способа** передачи. В прошлом считалось, что они передаются напрямую, от человека к человеку воздушно-капельным путем. Однако позднее выяснилось, что имеет значение и непрямая передача через попадание капель на руки или различные поверхности (например, стола) и далее с пальцев в нос или глаза.

Обычную простуду можно считать наиболее распространенным заболеванием человека, хотя достоверные данные собрать трудно в связи с отсутствием его отчетливого определения и регистрации. Миллионы рабочих и учебных дней пропадают ежегодно в результате «простуды». Риновирусы распространены по всему миру, вызывают заболевание главным образом осенью и зимой. Причина этой сезонности не ясна. Низкая температура сама по себе не предрасполагает к обычной простуде, но скопление людей, которое происходит, например, в школах, может усилить распространение осенью и зимой. Частота простуд высока в детстве и снижается у взрослых, по-видимому, благодаря приобретаемому иммунитету.

В течение одного сезона преобладает несколько серотипов риновирусов, их смена может произойти только в следующем сезоне. Создается впечатление,

что у населения формируется иммунитет к текущим серотипам, но остается восприимчивость к другим.

Патогенез и иммунитет

Входными воротами служат верхние дыхательные пути, и инфекция ограничивается этой зоной. Риновирусы редко вызывают заболевания нижних дыхательных путей, видимо, потому, что плохо растут при 37 °C.

Иммунитет специфичен серотипу, и есть функция назального секреторного IgA, но не гуморальных антител.

Клиническая картина

Инкубационный период длится 2–4 дня, после него типичными проявлениями становятся чихание, насморк, боль в горле, кашель и головная боль. Возможно ощущение озноба, но других системных симптомов мало. Заболевание длится 1 неделю. Следует обратить внимание на то, что другие вирусы, такие как коронавирусы, аденовирусы, вирус гриппа C и вирусы Коксаки, вызывают типичные симптомы простуды.

Лабораторная диагностика

Диагноз можно поставить по обнаружению вируса в отделяемом из носа на клеточной культуре, но это делается редко. Серологические тесты не используют.

Лечение и профилактика

Специфической противовирусной терапии не разработано. Вакцины представляются непрактичными в связи с большим количеством серотипов. Бумажные салфетки, импрегнированные смесью лимонной кислоты (инактивирующей риновирусы) и лаурилсульфата натрия (детергент, инактивирующий оболочечные вирусы, такие как вирус гриппа и респираторный синцитиальный вирус), ограничивают передачу вирусов с пальцев, контаминированных отделяемым из носа. Высокие дозы витамина C лишь в незначительной степени способны предупреждать простуду, индуцируемую риновирусом. Леденцы, содержащие глюконат цинка, доступны для лечения обычной простуды, но их эффективность не доказана.

Калицивирусы

Калицивирусы — небольшие безоболочечные вирусы с одноцепочечной смысловой РНК. Хотя у них есть общие черты с пикорнавирусами, они отличаются от последних большим размером генома и наличием характерных пиков на поверхности. Вирус Норуолк — основной патоген человека семейства калицивирусов.

Вирус Норуолк (норовирус)

Заболевания

Вирус Норуолк (известный также как норовирус) — одна из наиболее типичных причин вирусного гастроэнтерита у взрослых как в США, так и по всему миру. Назван по вспышке гастроэнтерита в школе города Норуолк, штат Огайо, в 1969 г.

Характеристика

Вирус Норуолк имеет несегментированную одноцепочечную смысловую геномную РНК. Это безоболочечный вирус с двадцатигранным нуклеокапсидом. Вирион не содержит полимеразу. При электронной микроскопии можно видеть 10 выступающих пиков и 32 чашеобразных вдавления. Число серотипов неизвестно. Идентифицировано пять геногрупп. В большинстве случаев инфекции человека вызывают представители геногруппы II.

Цикл размножения

Вирус Норуолк не удалось вырастить на культуре клеток, в связи с чем изучать его репликативный цикл трудно. Считается, что его репликация происходит аналогично репликации пикорнавирусов.

Способ передачи и эпидемиология

Вирус Норуолк передается фекально-оральным путем, часто при употреблении морепродуктов или морской воды. Вспышки нередко возникают при скоплении людей, например, на борту круизных лайнеров (особенно в Карибском бассейне), школах, лагерях, больницах и домах престарелых. Происходит передача и от человека к человеку, особенно в группах. Есть много калицивирусов животных, но нет данных о том, что они могут вызывать инфекции у человека.

Быстрое распространение инфекции обусловлено рядом свойств вируса: низкая инфицирующая доза, экскреция вируса с калом в течение нескольких недель после выздоровления, а также резистентность вируса к инактивации хлорированием и при высыхании в окружающей среде. Считается, что он остается инфекционным в течение нескольких дней на поверхностях окружающей среды, таких как дверные ручки.

Патогенез и иммунитет

Инфицирование вирусом Норуолк обычно ограничивается клетками слизистой оболочки кишечника. Развивается водная диарея без эритроцитов или лейкоцитов. Многие случаи инфекции протекают бессимптомно, на что указывает выявление антител. Иммунитет после перенесенной инфекции краткосрочный, и повторное заболевание возможно.

Клиническая картина

Заболевание характеризуется внезапным появлением рвоты и диареи, сопровождающихся субфебрильной лихорадкой и спазмами в животе. Ни рвота, ни стул не содержат крови. Заболевание обычно длится несколько дней и не имеет отдаленных последствий, за исключением иммунокомпрометированных пациентов, у которых инфекция может продолжаться долго. При некоторых вспышках у отдельных пациентов возможны проявления признаков вовлечения ЦНС, такие как головная боль, менингизм, фотофобия и оглушенность.

Лабораторная диагностика

Диагноз в основном строится на клинических данных. Тесты на основе ПЦР стула выполняют в первую очередь в ситуациях, содержащих угрозу общественному здоровью.

Лечение и профилактика

Противовирусной терапии или вакцины нет. Дегидратация и электролитные нарушения, вызванные рвотой, могут потребовать внутривенного введения жидкостей. Основное значение имеют соблюдение личной гигиены, например мытье рук, и меры общественной профилактики, такие как тщательный контроль за отводом сточных вод.

Реовирусы

Название REO происходит от англ. *respiratory* — дыхательный, *enteric* — кишечный, *orphan* — сирота; впервые вирус был выделен из респираторного и желудочно-кишечного тракта и не ассоциировался ни с одним из заболеваний. Наиболее важными патогенами человека в семействе реовирусов являются ротавирусы.

Ротавирус

Заболевания

Ротавирус служит наиболее типичной причиной вирусного гастроэнтерита у маленьких детей.

Характеристика

Ротавирус имеет **сегментированный двухцепочечный РНК-геном**, окруженный двухслойным двадцатигранным капсидом без оболочки. Геном ротавируса состоит из 11 сегментов. Вирион содержит **РНК-зависимую РНК-полимеразу**. Наличие полимеразы у вириона важно, поскольку клетки человека не имеют РНК-полимеразы, которая могла бы синтезировать мРНК с двухцепочечной РНК-матрицы.

Многие домашние животные инфицируются собственными штаммами ротавируса, но они не являются источником заболевания человека. Имеются по крайней мере шесть серотипов ротавируса человека. Белок наружной поверхности (также известный как вирусный гемагглютинин) служит типоспецифическим антигеном и обусловливает появление защитных антител.

Цикл размножения

Ротавирус прикрепляется к поверхности клетки в зоне β-адренергического рецептора. После проникновения вириона в клетку РНК-зависимая РНК-полимераза синтезирует мРНК из каждого из 11 сегментов в цитоплазме. 11 мРНК транслируются в соответствующее число структурных и неструктурных белков. Один из них, РНК-полимераза, синтезирует антисмысловую цепь, которая станет частью генома дочернего вируса. Капсидные белки формируют неполный капсид вокруг антисмысловой цепи, и затем синтезируется смысловая цепь дочернего геномного сегмента. Вирус высвобождается из цитоплазмы, лизируя клетку (не почкованием).

Способ передачи и эпидемиология

Ротавирус передается **фекально-оральным** путем. Инфекция распространена по всему миру, и к возрасту 6 лет большинство детей имеют антитела по крайней мере к одному серотипу.

Патогенез и иммунитет

Репликация ротавируса происходит в клетках слизистой оболочки тонкого кишечника, что приводит к избыточной секреции жидкости и электролитов в просвет кишечника. Потеря вследствие этого соли, глюкозы и воды ведет к диарее. Воспаление не происходит, стул не содержит крови. Считается, что эта водная диарея вызвана в первую очередь стимуляцией нервных рецепторов кишечника.

Вирулентность определенных реовирусов мышей была локализована в белках, закодированных в нескольких специфических сегментах генома. Например, один ген управляет тканевой тропностью, в то время как другой контролирует подавление синтеза клеточной РНК и белка.

Иммунитет к ротавирусной инфекции возникает слабый. Похоже, что кишечный IgA, направленный против специфических серотипов, защищает от реинфекции и что IgA в молозиве защищает новорожденных до возраста 6 месяцев.

Клиническая картина

Для ротавирусной инфекции характерны тошнота, рвота и водная, не содержащая кровь диарея. Наиболее тяжело **гастроэнтерит** протекает у **маленьких детей**, у которых дегидратация и электролитные нарушения вызывают особое беспокойство. Симптоматика у взрослых обычно минимальна.

Лабораторная диагностика

Хотя для установления диагноза вирусного гастроэнтерита в большинстве случаев лабораторная диагностика не требуется, он может быть выставлен на основании **выявления ротавируса в кале** при помощи радиоиммуного анализа или ELISA. Этот подход выполним, поскольку со стулом экскретируется большое количество вирусных частиц. Оригинальная демонстрация присутствия ротавируса в кале была выполнена при помощи иммуноэлектронной микроскопии, при которой антитела агрегируют вирионы, делая их видимыми в электронный микроскоп. Эта методика сложна для рутинного клинического применения. Кроме определения антигена, диагноз может быть выставлен на основании четырехкратного или еще более высокого роста титра антител. Вирус можно культивировать, но эта методика не применяется.

Лечение и профилактика

Две имеющиеся ротавирусные вакцины содержат живой вирус и применяются орально. Одна ослабленная вакцина (Ротарикс) содержит один серотип ротавируса, наиболее часто вызывающий заболевание в США (G1). Другая живая сборная вакцина содержит пять штаммов ротавируса.

Пять ротавирусов, содержащихся во второй вакцине (Ротатек), отобраны так, что каждый ген для белка наружной поверхности клетки человека вставлен в бычий штамм ротавируса. (Вспомним, что ротавирус имеет сегментированный геном.) Бычий штамм не патогенен для человека, но белок наружной поверхности клетки человека в вирусе вакцины вызывает IgA-иммунитет в ЖКТ.

Разрешение использовать ранее существовавшую вакцину (Роташильд) было отозвано в связи с высокой частотой случаев кишечной непроходимости у реципиентов вакцины. Эффективны гигиенические мероприятия, такие как адекватная утилизация сточных вод и мытье рук. Противовирусной терапии нет.

Обзор микроорганизмов

Краткий обзор микроорганизмов, описанных в этой главе, начинается на с. 957. Пожалуйста, обращайтесь к нему при быстром просмотре материала.

Практические вопросы:

USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Основы вирусологии», с. 1065) и Части XIII (с. 1141).

41

Вирусы гепатита

Гепатит способны вызывать многие вирусы. Пять из них имеют клиническое значение и традиционно описываются как «вирусы гепатита», поскольку инфицируют главным образом печень. К этим пяти относятся: вирус гепатита A (HAV), вирус гепатита B (HBV), вирус гепатита C (HCV), вирус гепатита D (HDV, дельта-вирус) и вирус гепатита E (HEV) (табл. 41–1 и 41–2). Другие вирусы, такие как вирус Эпштейна–Барр (вызывающий инфекционный мононукле-

Таблица 41–1. Вирусы гепатита и их серологические маркеры

Аббревиатура	Название и описание
HAV	Вирус гепатита A (энтеровирус 72), пикорнавирус (РНК-вирус без оболочки)
IgM HAV Ab	Антитела IgM к HAV; лучший тест для выявления гепатита A
HBV	Вирус гепатита B, гепаднавирус (частично двухцепочечный ДНК-вирус, покрытый оболочкой); известен также как частица Дана
HBsAg	Антиген, найденный на поверхности HBV и на неинфицирующих частицах в крови пациента; присутствует во время острой фазы заболевания; продолжительное присутствие указывает на состояние носительства
HBsAb	Антитела к HBsAg; обеспечивают иммунитет к гепатиту B
HBcAg	Антиген, ассоциированный с внутренним содержимым HBV
HBcAb	Антитела к HBsAg; позитивны в фазе окна; наличие IgM HBcAb служит индикатором недавно перенесенного заболевания
HBeAg	Вторая отличающаяся антигенная детерминанта во внутреннем содержимом HBV; важный индикатор способности передаваться
HBeAb	Антитела к e-антигену; наличие указывает на низкую способность передаваться
Ни A, ни B	Вирус гепатита, не относящийся ни к HBV, ни к HAV
HCV	РНК-вирус, покрытый оболочкой; один из ни A-, ни B-вирусов
HDV	Небольшой РНК-вирус с HBsAg-оболочкой; дефектный вирус, репликация которого происходит только в клетках, инфицированных HBV
HEV	РНК-вирус без оболочки; один из ни A-, ни B-вирусов

Таблица 41–2. Важные свойства вирусов гепатита

Вирус	Геном	Дефективность репликации	ДНК-полимераза в вирионе	HBsAg в оболочке	Семейство вирусов
HAV	оцРНК	Нет	Нет	Нет	Пикорнавирус
HBV	дцДНК[1]	Нет	Да	Да	Гепаднавирус
HCV	оцРНК	Нет	Нет	Нет	Флавивирус
HDV	оцРНК[2]	Да	Нет	Да	Дельтавирус
HEV	оцРНК	Нет	Нет	Нет	Калицивирус

[1] Прерывистая кольцевая дцДНК.
[2] Кольцевая антисмысловая цепочка оцРНК.

оз), цитомегаловирус и вирус желтой лихорадки, инфицируют печень, а также другие органы и ткани организма, не являясь таким образом, вирусами исключительно гепатита. Они описаны в других главах.

Вирус гепатита A

Заболевания

HAV вызывает гепатит A.

Характеристика

HAV является типичным **энтеровирусом**, классифицированным в семейство пикорнавирусов. Он имеет одноцепочечный РНК-геном и безоболочечный двадцатигранный капсид, репликация происходит в цитоплазме клетки. HAV также известен как энтеровирус 72. Имеет один серотип и не имеет антигенного отношения к HBV или другим вирусам гепатита.

Цикл размножения

Репликативный цикл HAV похож на таковой у энтеровирусов (репликативный цикл полиовируса описан в гл. 40).

Способ передачи и эпидемиология

HAV передается **фекально-оральным** путем. Резервуаром HAV служит человек. Вирус появляется в кале приблизительно за 2 недели до появления симптомов, в связи с чем карантин заболевших не эффективен. **Дети инфицируются чаще всего**, и вспышки возникают в условиях специфического проживания, таких как летние лагеря и школы-интернаты. Типичной причиной вспышек является фекальная контаминация воды или пищевых продуктов, таких как устрицы, выращенные в контаминированной воде и съеденные сырыми. В отличие от HBV, HAV **редко передается с кровью**, поскольку уровень виремии невысок и не возникает хронической инфекции. От 50 до 70% взрослых в США были инфицированы, судя по наличию IgG-антител.

Патогенез и иммунитет

Патогенез инфекции HAV понят не полностью. Репликация вируса происходит, по-видимому, в ЖКТ, затем вирус распространяется в печень через кровь. Инфицируются гепатоциты, но механизм повреждения при этом клеток не ясен. При инфицировании HAV культуры клеток цитопатического эффекта не происходит. Вероятно, повреждение гепатоцитов происходит в результате атаки цитотоксических Т-клеток. Инфекция проходит, повреждение восстанавливается, состояния хронического носительства не развивается. Гепатиты, вызванные разными вирусами, невозможно различить гистологически.

Иммунная реакция состоит сначала из появления IgM-антител, которые определяются одновременно с появлением желтухи. В связи с этим они важны для лабораторной диагностики гепатита А. За появлением IgM через 1–3 недели следует появление IgG-антител, которые обеспечивают пожизненный иммунитет.

Клиническая картина

Клиническая манифестация гепатитов практически одинакова, независимо от природы вызвавших их вирусов (табл. 41–3): лихорадка, анорексия, тошнота, рвота и желтуха. Наблюдаются потемнение мочи, обесцвечивание кала и подъем уровней трансаминаз. В большинстве случаев выздоровление наступает спонтанно через 2–4 недели. Инкубационный период при гепатите А короткий (3–4 недели), в отличие от гепатита В, который длится 10–12 недель. В большинстве случаев инфекция HAV протекает бессимптомно и определяется только по наличию IgG-антител. Хронического гепатита или состояния хронического носительства нет, отсутствует и предрасположенность к развитию гепатоцеллюлярной карциномы.

Лабораторная диагностика

Наиболее важный тест — определение IgM-антител. Можно использовать четырехкратный рост титра IgG-антител. Выделение вируса из культуры клеток возможно, но в клинических лабораториях недоступно.

Лечение и профилактика

Противовирусной терапии нет. Возможна **активная иммунизация** вакциной, содержащей инактивированный HAV. Вирус выращивают на культуре клеток и инактивируют формалином. Вакцинировать следует двумя дозами, первичной и последующей поддерживающей, в 6 и 12 месяцев. Дальнейшее введение поддерживающих доз не рекомендуется. Вакцинация желательна перед поездками

Таблица 41–3. Клиническая картина заболевания, вызванного вирусами гепатита

Вирус	Путь передачи	Хроническое носительство	Лабораторные тесты, обычно применяемые для диагностики	Наличие вакцины	Полезные иммуноглобулины
HAV	Фекально-оральный	Нет	IgM HAV	Да	Да
HBV	Кровь, половой, контакт с родовыми путями при рождении	Да	HBsAg, HBsAb, IgM HBcAb	Да	Да
HCV	Кровь, половой[1]	Да	HCV Ab	Нет	Нет
HDV	Кровь, половой[1]	Да	Антитела к дельта-Ag	Нет	Нет
HEV	Фекально-оральный	Нет	Нет	Нет	Нет

[1] Половой путь передачи представляется вероятным, но слабо документирован.

в развивающиеся страны, детям в возрасте 2 и 18 лет и мужчинам, имеющим половые контакты с мужчинами. Если неиммунизированный человек вынужден отправиться в эндемичный регион в течение ближайших 4 недель, следует выполнить пассивную иммунизацию (см. ниже) для обеспечения немедленной защиты, а вакцину ввести для обеспечения защиты долговременной. Такой подход служит примером **активно-пассивной иммунизации**.

Поскольку у многих взрослых есть антитела к HAV, целесообразнее определить наличие антител, прежде чем вводить вакцину. Вакцина также эффективна для профилактики после экспозиции, если ее ввести в течение 2 недель с момента экспозиции. Существует комбинированная вакцина, иммунизирующая против HAV и HBV одновременно, которая называется Твинрикс. Она содержит те же иммуногены, что и отдельные вакцины против HAV и HBV.

Пассивная иммунизация сывороточным иммуноглобулином до инфицирования или в пределах 14 дней после экспозиции может предупредить или облегчить заболевание. Тщательное соблюдение санитарно-гигиенических мероприятий, таких как утилизация сточных вод и мытье рук после посещения туалета, наиболее важны.

Вирус гепатита B

Заболевания

HBV вызывает гепатит B.



Рис. 41–1. Вирус гепатита B. **Слева:** поперечный разрез HBV-вириона. **Справа:** 22 нм сферы и волоски составляют только поверхность антигена гепатита B. Поскольку в сферах и волосках нет вирусной ДНК, они не инфекционны. (С разрешения из: Ryan K *et al. Sherris Medical Microbiology*. 3rd ed. Впервые опубликовано Appleton & Lange. Copyright 1994 McGraw-Hill.)

Характеристика

HBV входит в семейство гепаднавирусов. Это оболочечный вирион размером 42 нм[1], с двадцатигранным нуклеокапсидом, содержащим частично двухцепочечный кольцевой ДНК-геном (рис. 41–1 и табл. 41–2).

Оболочка содержит белок, который называется **поверхностный антиген** (HBsAg), важный для лабораторной диагностики и иммунизации[2].

Внутри находится **ДНК-зависимая ДНК-полимераза**. Геном содержит четыре гена (четыре открытые рамки считывания), кодирующие пять белков: S-ген кодирует поверхностный антиген, C-ген кодирует полимеразу, X-ген кодирует X-белок. Последний служит активатором транскрипции вирусной РНК. ДНК-полимераза обладает как РНК-зависимой, так и ДНК-зависимой активностью.

При электронной микроскопии плазмы пациента можно видеть три разных типа частиц: немного 42 нм вирионов и множество 22 нм сфер и длинных волосков шириной 22 нм, которые состоят из поверхностного антигена (рис. 41–2). HBV — единственный вирус человека, вырабатывающий эти сферы и волоски в таком большом количестве в крови пациента. Соотношение волосков и маленьких сфер к вирионам составляет 1000:1.

Кроме HBsAg, имеется два других важных антигена: **сердцевинный антиген** (HBcAg) и **е-антиген** (HBeAg). Сердцевинный антиген, соответственно свое-

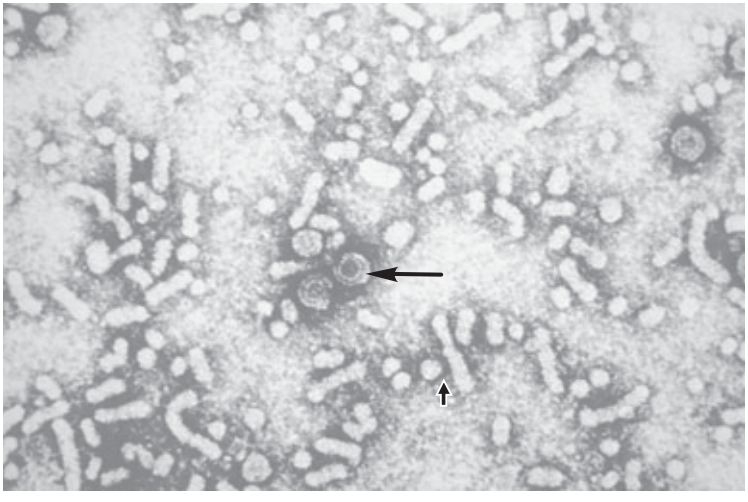


Рис. 41–2. Электронная микрофотография вируса гепатита B. Длинная стрелка указывает на типичный вирион HBV. Короткая стрелка указывает на маленькую сферу (слева от кончика стрелки) и длинную палочку (справа от кончика стрелки), обе состоят только из HB-поверхностного антигена. (С разрешения: Public Health Image Library, CDC.)

[1] Также известный как частица Дана (названа по имени ученого, первым опубликовавшего электронную микрофотографию вириона).

[2] HBsAg был известен как «австралийский» антиген, так как его впервые обнаружили в сыворотке аборигенов Австралии.

му названию, формирует нуклеокапсидную сердцевину вириона, в то время как е-антиген секретируется из инфицированных клеток в кровь. Присутствие е-антигена — важный индикатор **передаваемости**.

С точки зрения вакцинации, HBV имеет один серотип на основе HBsAg. Однако с точки зрения эпидемиологии, существует четыре серологических подтипа HBsAg на основе группоспецифического а-антигена и двух наборов обоюдно эксклюзивных эпитопов, d или y и w или r. В результате образуются четыре серотипа — adw, adr, ayw и ayr, важные для эпидемиологических исследований, поскольку сконцентрированы в определенных географических регионах.

Специфичность HBV к клеткам печени основана на двух свойствах: вирусоспецифические рецепторы расположены на мембране гепатоцитов (что облегчает проникновение) и факторы транскрипции находятся только в гепатоцитах, что усиливает синтез вирусной мРНК (действует после проникновения).

Единственный естественный хозяин HBV — человек. Животных-резервуаров нет.

Цикл размножения

После проникновения вириона в клетку и разрушения его оболочки вирионная ДНК-полимераза синтезирует пропущенную часть ДНК, и в ядре формируется двухцепочечная замкнуто-кольцевая ДНК. Эта ДНК служит матрицей для синтеза мРНК клеточной ДНК-полимеразой. После того как созданы индивидуальные мРНК, образуются смысловые цепи транскриптов полной длины, которые становятся матрицей для антисмысловой цепи дочерней ДНК. Антисмысловая цепь в дальнейшем служит матрицей для смысловой цепи геномной ДНК. Этот **РНК-зависимый синтез ДНК** происходит в сердцевине вновь собранных вирионов в цитоплазме. РНК-зависимый синтез ДНК, образующий геном, и ДНК-зависимый синтез ДНК, заполняющий пропущенные части ДНК вскоре после инфицирования следующей клетки, выполняется тем же самым ферментом, т. е. геном HBV кодирует только одну полимеразу.

Только гепаднавирусы синтезируют геномную ДНК при помощи обратной транскрипции с мРНК в качестве матрицы. (Следует обратить внимание на то, что этот тип РНК-зависимого синтеза ДНК похож (но есть и отличия) на такой же процесс у ретровирусов, у которых геномная РНК транскрибируется в промежуточную ДНК.) Некоторые из дочерних ДНК интегрируются в геном клетки хозяина, и кажется вероятным, что состояние носительства поддерживает ДНК. Дочерний HBV с его HBsAg-содержащей оболочкой выходит из клетки, отпочковываясь от клеточной мембраны.

Способ передачи и эпидемиология

Существует три основных пути передачи: через кровь, во время полового контакта и перинатально, от матери к новорожденному. Факт того, что повреждение инъекционной иглой может привести к передаче заболевания, указывает на необходимость для этого очень небольшого количества крови. Инфекция HBV особенно часто встречается у «инъекционных» наркоманов. Скрининг

крови на HBsAg значительно снизил число случаев гепатита B, связанных с трансфузиями[1].

Поскольку переливание крови стало активно практиковаться лишь с развитием современных технологий, должен быть другой, естественный путь передачи. По-видимому, **половой** путь передачи и передача от **матери к ребенку** во время родов или грудного вскармливания являются именно такими путями. Следует обратить внимание на то, что оболочечные вирусы, такие как HBV, более чувствительны к факторам окружающей среды, чем безоболочечные вирусы, и в связи с этим более эффективно передаются при половом контакте. Безоболочечные вирусы, такие как HAV, вполне стабильны и хорошо передаются через окружающую среду, например фекально-оральным путем.

Гепатит B распространен повсеместно, но особенно часто встречается в Азии. В мире хронически инфицированы HBV более 300 млн человек, и около 75% из них — жители Азии. Во многих азиатских странах высока заболеваемость **гепатоцеллюлярной карциномой (гепатомой)** — факт, указывающий на то, что HBV может вызвать опухоли у человека (см. гл. 43). Иммунизация против HBV значительно снизила частоту гепатомы у детей. По некоторым данным, вакцина против HBV — **первая вакцина для профилактики рака у человека**.

Патогенез и иммунитет

Попав в кровь, вирус инфицирует гепатоциты, и на поверхности клеток появляются вирусные антигены. Цитотоксические Т-клетки осуществляют **иммунную атаку** на вирусные антигены, начинаются воспаление и некроз. Патогенез гепатита B, по-видимому, является результатом осуществляемого клетками иммунного повреждения, поскольку сам HBV не вызывает цитопатического эффекта. Комплексы антиген–антитело вызывают некоторые ранние симптомы, такие как артралгия, артрит и уртикарная сыпь, и некоторые осложнения хронического гепатита, такие как гломерулонефрит, криоглобулинемия и васкулит.

Около 5% инфицированных HBV становятся хроническими носителями, в отличие от инфекции HAV, при которой состояния длительного носительства не бывает. Хроническим носителем считается тот, у кого **HBsAg персистирует в крови более 6 месяцев**. Состояние хронического носительства — следствие персистирующей инфекции гепатоцитов, которая приводит к длительному присутствию HBV и HBsAg в крови. Основным фактором, позволяющим отличить излечение инфекции от перехода в состояние хронического носительства, служит адекватность реакции цитотоксических Т-клеток. ДНК HBV существует в первую очередь в качестве эписомы в цитоплазме постоянно инфицированных клеток; небольшое количество копий ДНК HBV интегрируется в ДНК клетки.

У **хронических носителей** очень часто развивается **гепатоцеллюлярная карцинома**. Геном HBV не имеет онкогена, и гепатоцеллюлярная карцинома представляется результатом персистирующей целлюлярной регенерации в попытке

[1] В США донорская кровь проходит скрининг на HBsAg и антитела к HBcAg, HCV, ВИЧ-1, ВИЧ-2 и HTLV-1. Выполняются также и два других теста: VDRL-тест на сифилис и анализ трансаминазы, повышение которой указывает на повреждение печени и служит суррогатным маркером вирусной инфекции.

восполнить гибнущие гепатоциты. Кроме того, возможно, что злокачественная трансформация может быть результатом инсерционного, или вставочного, мутагенеза, который возможен, когда геном HBV интегрируется в ДНК гепатоцита. Интеграция ДНК HBV может активировать целлюлярный онкоген, в результате чего утрачивается контроль за ростом.

Хроническое носительство более вероятно при инфицировании новорожденного, чем взрослого, возможно потому, что у новорожденного иммунная система менее компетентна, чем у взрослого. Приблизительно 90% инфицированных новорожденных становятся хроническими носителями. Хроническое носительство в результате инфицирования при рождении ассоциируется с высоким риском гепатоцеллюлярной карциномы.

После естественного инфицирования формируется пожизненный иммунитет, который осуществляется гуморальными антителами против HBsAg. Антитела против HBsAg (HBsAb) являются защитными, поскольку они связываются с антигеном на поверхности вириона и предотвращают его взаимодействие с рецепторами гепатоцитов. (Считается, что HBsAb нейтрализуют инфекционность HBV.) Следует обратить внимание, что антитела к сердцевинному антигену (HBcAb) *не* защищают, поскольку сердцевинный антиген находится внутри вириона и антитела не могут с ним взаимодействовать.

Клиническая картина

Многие случаи инфекции HBV протекают бессимптомно и выявляются только по наличию антител к HBsAg. В среднем инкубационный период при гепатите В составляет 10–12 недель, что значительно длительнее, чем при гепатите А (3–4 недели). Клинические проявления гепатита В похожи на проявления гепатита А, однако при гепатите В имеется тенденция к более тяжелому течению, возможна угроза жизни. Хроническое носительство протекает в большинстве случаев бессимптомно, но возможно и активное течение хронического гепатита, которое может стать причиной цирроза и смерти.

У пациентов, одновременно инфицированных HBV и ВИЧ, повреждение печени может быть более выраженным, если лечение ВИЧ-инфекции проводили до лечения HBV. Это происходит из-за «иммунной реконструкции» в результате успешного лечения ВИЧ-инфекции, усиливающего повреждение гепатоцитов восстановленными, компетентными цитотоксическими Т-клетками. По этой причине начинать рекомендуется с лечения HBV, после чего переходить к лечению ВИЧ-инфекции.

Лабораторная диагностика

Наиболее важный лабораторный тест для раннего выявления HBV-инфекции — иммунологический анализ на **HBsAg**. HBsAg появляется во время инкубационного периода и определяется у большинства пациентов во время продромального периода (продромы) и острой фазы заболевания (рис. 41–3). В большинстве случаев он снижается до неопределимого уровня во время выздоровления; его **затянувшееся присутствие** (6 месяцев и более) свидетельствует о состоянии носительства и риске возникновения хронического гепатита и карциномы печени.

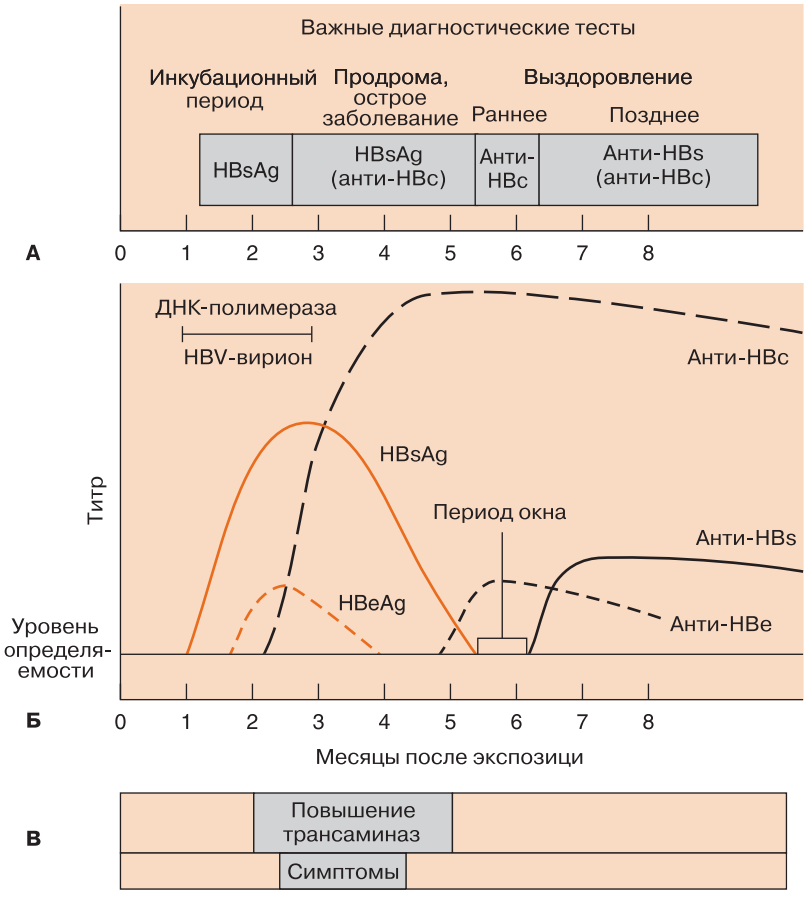


Рис. 41–3. А: Важные диагностические тесты, применяемые во время разных стадий гепатита В. **Б:** Серологические данные пациента с острым гепатитом В. **В:** Длительность повышения активности печеночных ферментов и симптомов у пациента с острым гепатитом В. (С разрешения из: Hollinger FB, Dienstag JL. Hepatitis viruses. In: Lennette EH *et al.*, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 4th ed. Washington, DC: ASM Press; 1985.)

Как описано в табл. 41–4, HBsAb не определяется при состоянии хронического носительства. Следует обратить внимание, что HBsAb фактически выработан, но не определяется лабораторными тестами, поскольку связан с большим количеством HBsAg, присутствующего в крови. HBsAb также вырабатывается во время острой фазы заболевания, но аналогичным образом не определяется, поскольку связан с комплексами антиген–антитело.

Следует помнить, что возникает период в несколько недель, когда HBsAg исчезает, а HBsAb еще неопределим. Это **фаза окна**. В это время HBcAb уже присутствует в анализах, и его можно использовать для диагностики. HBcAb обнаруживается у пациентов как с острой, так и с хронической инфекцией, а равно и у тех, кто излечился от острой инфекции. Таким образом, его нельзя исполь-

Таблица 41–4. Результаты серологических тестов четырех стадий HBV-инфекции

Тест	Острое заболевание	Фаза окна	Полное выздоровление	Состояние хронического носительства
HBsAg	Положительный	Отрицательный	Отрицательный	Положительный
HBsAb	Отрицательный	Отрицательный	Положительный	Отрицательный[1]
HBcAb	Положительный[2]	Положительный	Положительный	Положительный

[1] У хронических носителей тесты на антитела отрицательны, но HBsAb у этих людей продуцируется. Он не определяется тестами, поскольку связан с большим количеством HBsAg, присутствующим в плазме, и не устойчив к HBsAg.

[2] IgM обнаруживается в острой стадии; IgG обнаруживается в последующих стадиях.

Примечание: у лиц, иммунизированных HBV-вакциной, имеются HBsAb, но отсутствуют HBcAb, поскольку иммуногеном в вакцине является очищенный HBsAg.

зовать для отличия острой инфекции от хронической. IgM, сформированный HBcAb, присутствует во время острой инфекции и исчезает приблизительно через 6 месяцев после излечения. Тест на HBcAg не всегда доступен. В табл. 41–4 описаны результаты серологического теста, характерные для каждой из четырех важных стадий протекания HBV-инфекции.

HBeAg появляется во время инкубационного периода и присутствует во время продромального периода, в начале острой стадии заболевания и у некоторых хронических носителей. Его присутствие с **высокой степенью вероятности** указывает на **передаваемость**, а обнаружение HBeAb, наоборот, указывает на низкую вероятность, хотя возможность передачи все же остается. Активность ДНК-полимеразы определяется во время инкубационного периода и присутствует во время начальной стадии заболевания, но этот анализ не доступен в большинстве клинических лабораторий.

Лечение и профилактика

В форме длительно действующего пегилированного интерферона (Пегасис) альфа-интерферон клинически важен для лечения хронических инфекций гепатита B. Некоторые аналоги нуклеозидов, такие как ламивудин (Эпивир), ингибируют обратную транскриптазу ВИЧ и ДНК-полимеразу HBV, кроме того, ингибируют адефовир (Гепсера), нуклеозидный аналог аденозинмонофосфата, препараты энтекавир (Бараклюд), аналог дезоксигуанозина, и телбивудин (Тизека), аналог тимидина. Они эффективны для лечения инфекции HBV, но не применяются для лечения ВИЧ. Эти препараты уменьшают воспаление печени и снижают уровни HBV у пациентов с хроническим активным гепатитом. Ни интерферон, ни аналоги нуклеозида не излечивают HBV-инфекцию. У большинства пациентов после прекращения приема препарата репликация вируса возобновляется.

Профилактика включает применение **вакцины** или **гипериммунного глобулина** либо их сочетания.

(1) Вакцина, например Рекомбивакс, содержит HBsAg, вырабатываемый на дрожжах при помощи рекомбинантной ДНК-технологии. Вакцина высокоэффективна для профилактики гепатита B и имеет мало побочных эффектов. Она показана людям, часто имеющим контакт с кровью

или препаратами крови, например, представителям некоторых медицинских специальностей (студентам-медикам, хирургам, стоматологам), пациентам, получающим повторные трансфузии или диализ, пациентам с заболеваниями, передающимися половым путем, и наркоманам, использующим внутривенные инъекции. Вакцинацию должны пройти путешественники, планирующие долгое пребывание в эндемичных регионах, таких как многие страны Азии и Африки. Служба общественного здоровья США рекомендует вакцинировать всех новорожденных и подростков.

В настоящее время поддерживающие дозы после первичной трехдозовой схемы более не рекомендуются. Тем не менее, если у иммунизированного пациента, входящего в группу риска, титр антител снизился, назначение поддерживающей дозы может быть целесообразно.
Широкое применение иммунизации вакциной против HBV значительно снизило частоту возникновения гепатоцеллюлярной карциномы у детей. Вакцина Твинрикс, содержащая HBsAg и инактивированный HBV, обеспечивает защиту одновременно против гепатита A и гепатита B.

(2) Иммуноглобулин гепатита B (HBIG) содержит высокий титр HBsAb, поскольку приготовлен из сыворотки пациента, перенесшего гепатит B. Он применяется для немедленной пассивной защиты лиц, имевших подтвержденный контакт с HBsAg-положительной кровью, например, после случайного повреждения инъекционной иглой.

Подробные рекомендации по применению вакцины и HBIG выходят за пределы тем этой книги. Следует, однако, упомянуть рекомендацию по поводу типичной для студентов-медиков проблемы. После случайного повреждения инъекционной иглой, применявшейся у пациента с HBsAg-положительной кровью, необходимо ввести одновременно вакцину и HBIG (в разные места). Одновременный ввод вакцины и HBIG необходим также у новорожденного от HBsAg-положительной матери. Это может служить хорошим примером активно-пассивной иммунизации, которая обеспечивает одновременно немедленную и долгосрочную защиту.

Всю кровь для трансфузии необходимо подвергать скринингу на HBsAg. Донором не может быть ни один человек с гепатитом в анамнезе (любого типа), поскольку в его крови могут присутствовать вирусы ни A-, ни B-типа.

Вирусы гепатита ни A-, ни B-типа

Термин «гепатит ни A, ни B» был принят для описания случаев гепатита, при которых существующие серологические тесты исключили все известные вирусные причины. Термин используется нечасто, поскольку основная причина гепатита ни A, ни B была идентифицирована — это HCV. Кроме того, были описаны HDV и HEV. Опыты по перекрестной защите дают основание полагать, что существуют еще дополнительные вирусы гепатита.

Вирус гепатита С

Заболевания

Вирус гепатита С (HCV) вызывает гепатит С.

Характеристика

HCV входит в семейство флавивирусов. Это вирион, содержащий оболочку, геном с одноцепочечной смысловой РНК и не имеющий вирионной полимеразы.

HCV имеет по крайней мере шесть генотипов и множество субгенотипов, основанных на различии генов, кодирующих один из двух его оболочечных гликопротеинов. Генетическая вариабельность обусловлена высокой частотой мутаций оболочечного гена вкупе с отсутствием функции проверочного считывания в вирион-кодированной РНК-полимеразе. В результате часто в крови инфицированных одновременно находят множество субштаммов (квазиштаммов). Для США наиболее типичны генотипы 1a и 1b.

Цикл размножения

Репликация HCV не изучена, поскольку он не растет в культуре клеток. Другие флавивирусы реплицируются в цитоплазме и транслируют свои геномные РНК в большие полипротеины, от которых функциональные вирусные белки отщепляются закодированной в геноме вириона протеазой. Вполне вероятно, что репликация HCV происходит аналогичным образом.

Репликации HCV в печени способствует специфичная для печени микроРНК. Действие этой микроРНК заключается в усилении синтеза мРНК HCV. (Известно, что микроРНК влияет на синтез клеточной мРНК во многих тканях.)

Способ передачи и эпидемиология

Резервуаром HCV является человек. Передача происходит главным образом через **кровь**. В настоящее время почти все новые случаи возникновения HCV-инфекции связаны с внутривенным введением наркотиков. Передача при трансфузии крови происходит редко, поскольку донорская кровь, содержащая антитела к HCV, уничтожается. Передача при непреднамеренном повреждении инъекционной иглой случается, но риск этого ниже, чем для HBV. Передача при половом контакте и от матери к ребенку происходит, но неэффективными способами.

В США HCV является **патогеном**, **наиболее часто передаваемым с кровью**. (В опубликованных национальных данных по патогенам, передаваемым с кровью, HCV стоит ниже ВИЧ и HBV, но установлено, что HCV превалирует.) Приблизительно 4 млн человек в США (1–2% населения) хронически инфицированы HCV. В отличие от вируса желтой лихорадки, другого флавивируса, инфицирующего печень и передающегося москитами, нет данных в пользу того, что вектором (переносчиком) HCV могут быть насекомые. В США около

1% доноров крови имеют антитела к HCV. Очень типично инфицирование наркоманов, использующих общие иглы для инъекций. Коммерчески изготовленные препараты иммуноглобулинов в общем безопасны, но несколько случаев передачи HCV все-таки зарегистрированы. Это единственный пример инфекционного заболевания, передаваемого с иммуноглобулинами.

Патогенез и иммунитет

HCV инфицирует в первую очередь гепатоциты, но нет данных, подтверждающих, что вирус индуцирует цитопатический эффект на клетки печени. Скорее всего, гибель гепатоцитов происходит вследствие иммунной атаки цитотоксическими Т-клетками. HCV значительно повышает вероятность гепатоцеллюлярной карциномы, но нет данных о наличии онкогена в вирусном геноме или о том, что копия вирусного генома встраивается в ДНК раковых клеток.

Алкоголизм значительно повышает вероятность возникновения гепатоцеллюлярной карциномы у лиц, инфицированных HCV. Это поддерживает идею о том, что причина рака — в длительном поражении печени и последующем быстром росте гепатоцитов как попытке скорее регенерировать клетки, а не в прямом онкогенном эффекте HCV. Дополнительно поддерживает эту версию факт того, что риск гепатоцеллюлярной карциномы повышен у пациентов с циррозом любого происхождения — не только алкогольного. (Сообщение 1998 г. о том, что сердцевинный белок HCV вызывает гепатоцеллюлярную карциному у мышей, может улучшить понимание онкогенеза HCV.)

Против HCV вырабатываются антитела, но приблизительно 75% пациентов инфицированы хронически и продолжают вырабатывать вирус по крайней мере еще 1 год. (Следует обратить внимание на то, что частота **хронического носительства HCV значительно выше**, чем у HBV). Хронический активный гепатит и цирроз развиваются приблизительно у 10% пациентов. Не известно, возможна ли реинфекция и пожизненно ли длится иммунитет у пациентов, излечившихся от инфекции.

Клиническая картина

По клиническим симптомам, острые инфекции HCV протекают легче, чем инфекции, вызванные HBV. Типичны лихорадка, отсутствие аппетита, тошнота, рвота и желтуха, наблюдаются потемнение мочи, обесцвечивание кала и повышение уровней трансаминаз.

Гепатит С похож на гепатит В, поскольку вызывает хроническое заболевание печени, цирроз и предрасполагает к развитию гепатоцеллюлярной карциномы. Следует обратить внимание на то, что состояние хронического носительства случается чаще при инфекции, вызванной HCV, чем HBV. Биопсию печени часто выполняют пациентам с хронической инфекцией для того, чтобы определить степень повреждения печени и скорректировать лечение. Многие инфекции HCV, как острые, так и хронические, протекают бессимптомно и выявляются только по наличию антител. В среднем инкубационный период длится 8 недель. Цирроз в результате гепатита С — наиболее типичное показание к пересадке печени.

Инфекция HCV вызывает также значительные аутоиммунные реакции, включая васкулит, артралгии, пурпуру и мембранопролиферативный гломерулонефрит. HCV — основная причина эссенциальной смешанной криоглобулинемии. Криопреципитаты часто состоят из HCV-антигенов и антител.

Лабораторная диагностика

Инфекцию HCV диагностируют по присутствию антител к HCV при помощи ELISA. Антигеном в анализе служит рекомбинантный белок, сформированный из трех иммунологически стабильных HCV-белков и не включает высоковариабельные оболочечные белки. Тест не делает различия между IgM и IgG и не позволяет дифференцировать острую, хроническую и излеченную инфекцию.

Поскольку при использовании ELISA возможны ложноположительные результаты, для подтверждения следует использовать рекомбинантный иммуноблот-анализ (RIBA). Если результат RIBA положительный, при помощи теста, основанного на ПЦР, следует определить наличие РНК вируса в плазме, чтобы определить наличие активного заболевания. Выделение вируса из проб пациента не делается. Для хронической инфекции характерны повышение уровней трансаминаз, положительный результат RIBA-теста и присутствие ДНК вируса, определяющееся не менее 6 месяцев.

Лечение и профилактика

Лечение **острого** гепатита С альфа-интерфероном значительно снижает число пациентов, переходящих в состояние хронического носительства. Лечением выбора для **хронического** гепатита С служит комбинация пег-интерферона (Пегасис) и рибаверина. Пег-интерферон представляет собой альфа-интерферон, конъюгированный с полиэтиленгликолем. Полиэтиленгликоль значительно удлиняет период полувыведения альфа-интерферона. У некоторых пациентов лечение значительно снижает репликацию вируса, и вирусная РНК становится неопределяемой. HCV генотипа 1 в меньшей степени реагирует на воздействие интерферона и рибаверина, чем HCV генотипов 2 и 3. В результате пациентов, инфицированных генотипом 1, лечат 12 месяцев, а инфицированных генотипами 2 и 3 — обычно 6 месяцев.

Кровь, в которой найдены антитела, уничтожают — процедура, предупреждающая практически все случаи передачи HCV при трансфузии с 1994 г., когда было начато скрининговое исследование. Вакцины нет, гипериммунные глобулины недоступны. Объединенные иммуноглобулины сыворотки для постэкспозиционной профилактики бесполезны. Эффективной схемы профилактики после повреждения иглой нет, рекомендуется только мониторинг.

Пациентам с хронической HCV-инфекцией необходимо уменьшить или исключить употребление алкогольных напитков, что снизит риск гепатоцеллюлярной карциномы и цирроза. Пациентов с хронической HCV-инфекцией и циррозом следует мониторировать при помощи альфа-фетопротеинового теста и УЗИ печени для выявления гепатоцеллюлярной карциномы на ранней стадии. Пациентам с печеночной недостаточностью вследствие хронической HCV-инфекции возможна пересадка печени, но обычно возникает последующее инфицирование трансплантата HCV.

Пациентам, инфицированным одновременно HCV и ВИЧ, следует рекомендовать HAART (от англ. *highly active antiretroviral therapy* — высокоактивная антивирусная терапия), с осторожностью в отношении того, что восстановление клеточного иммунитета (иммунная реконструкция) может привести к обострению гепатита. Важно помнить о необходимости провести лечение HCV прежде, чем начинать HAART.

Вирус гепатита D (дельта-вирус)

Заболевания

Вирус гепатита D (HDV) вызывает гепатит D (гепатит дельта).

Характеристика и цикл размножения

HDV необычен тем, что это **дефектный** вирус, т. е. не способный к самостоятельной репликации, так как не имеет генов для своего оболочечного белка. HDV может реплицироваться только в клетке, уже инфицированной HBV, поскольку HDV использует поверхностный антиген HBV (HBsAg) в качестве своего оболочечного белка. HBV, таким образом, служит вирусом-помощником для HDV (рис. 41–4).

HDV — оболочечный вирус, с одноцепочечным, отрицательной полярности, ковалентно замкнутым кольцевым РНК-геномом. РНК-геном HDV очень мал и кодирует только внутренний сердцевинный белок, называемый **дельта-антиген**. HDV-геномная РНК не имеет последовательности гомологичной HBV-геномной ДНК. У HDV отсутствует вирионная полимераза; репликация и транскрипция геномной РНК происходят с помощью полимеразы клетки хозяина. HDV-геномная РНК представляет собой рибозим, т. е. не способна к саморасщеплению и самолигированию — свойствам, используемым во время репликации генома. Репликация HDV происходит в ядре, но детальное описание его специфичного репликативного цикла выходит за рамки тем этой книги.

HDV имеет один серотип, поскольку один серотип имеет HBsAg. Нет данных о существовании резервуара HDV среди животных.

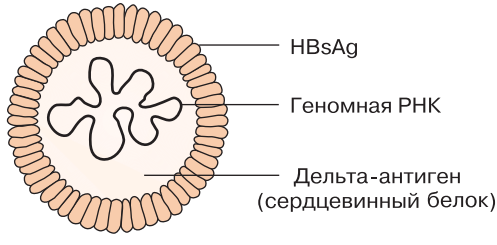


Рис. 41–4. Вирус гепатита D. Обратите внимание, что поверхностный антиген гепатита D формирует наружную оболочку и геном состоит из кольцевой РНК. (С разрешения из: Ryan K *et al*. *Sherris Medical Microbiology*. 3rd ed. Впервые опубликовано Appleton & Lange. Copyright 1994 McGraw-Hill.)

Патогенез и иммунитет

Представляется вероятным, что патогенез гепатита, вызванного HDV и HBV, одинаков, т. е. инфицированные вирусом гепатоциты повреждаются цитотоксическими Т-клетками. Имеются некоторые свидетельства того, что дельта-антиген цитопатичен для гепатоцитов.

IgG-антитела к дельта-антигену не определяются долгое время после инфицирования; таким образом, не ясно, существует ли долгосрочный иммунитет к HDV.

Клиническая картина

Поскольку репликация HDV возможна только в клетках, уже инфицированных HBV, дельта-гепатит возможен только у пациентов, уже инфицированных HBV. Возможно либо одновременное инфицирование («коинфекция»), HDV и HBV, либо сначала возникает инфекция HBV, затем «суперинфекция» HDV.

При одновременном инфицировании гепатит протекает тяжелее, чем у инфицированных только HBV, но частота возникновения хронического гепатита практически такая же, как у пациентов, инфицированных только HBV. Однако гепатит у хронических носителей HBV, получивших суперинфекцию HDV, протекает значительно тяжелее и частота возникновения фульминантного, жизнеугрожающего гепатита, хронического гепатита и печеночной недостаточности значительно выше.

Лабораторная диагностика

Диагноз HDV-инфекции в лаборатории выставляется после определения либо дельта-антигена, либо IgM-антител к дельта-антигену в сыворотке пациента.

Лечение и профилактика

Альфа-интерферон может ослабить некоторые эффекты хронического гепатита, вызванного HDV, но не излечивает от хронического носительства. Специфической противовирусной терапии против HDV нет. Вакцина против HDV отсутствует, но человек, иммунизированный против HBV, не будет инфицирован HDV, так как репликация последнего невозможна, если не произошло инфицирование HBV.

Вирус гепатита E

Вирус гепатита E (HEV) служит основной причиной энтерально передаваемого гепатита. Это типичная причина передаваемого через воду эпидемического гепатита в Азии, Африке, Индии и Мексике, но для США она не характерна. HEV — вирус без оболочки с одноцепочечной РНК, входящий в семейство герпесвирусов. Клинически заболевание похоже на гепатит A, за исключением высокой летальности у беременных. Хронического заболевания печени

не вызывает, длительного состояния носительства нет. Тест на наличие антител к HEV-инфекции не всегда доступен; диагноз в связи с этим обычно выставляется по исключению HAV и других причин. Противовирусной терапии или вакцины нет. В 2007 г. была продемонстрирована безопасность и эффективность вакцины против HEV, но во время написания этого текста она еще была недоступна.

Вирус гепатита G

В 1996 г. у пациента с посттрансфузионным гепатитом был выделен вирус гепатита G (HGV). HGV — член семейства флавивирусов, как и HCV. Однако в отличие от HCV, который, очевидно, вызывает как острый, так и хронический активный гепатит и предрасполагает к гепатоцеллюлярной карциноме, не было документировано случаев, когда HGV вызвал бы какое-либо из этих клинических состояний. Роль HGV как причины заболеваний печени еще нуждается в уточнении, но он может вызывать хроническую инфекцию, длящуюся десятилетиями. Приблизительно 60–70% инфицированных от вируса излечиваются, и у них вырабатываются антитела.

HGV передается при половом контакте и через кровь. Он присутствует в крови миллионов людей по всему миру. В США его находят в крови приблизительно у 2% случайным образом обследованных доноров крови, 15% из которых инфицированы HCV и 35% из которых инфицированы ВИЧ. У пациентов, одновременно инфицированных ВИЧ и HGV, летальность ниже, и ниже уровень ВИЧ в крови, чем у пациентов, имеющих только ВИЧ. Это дает основания предполагать, что HGV связан с репликацией ВИЧ (HGV также известен как GB вирус C).

Обзор микроорганизмов

Краткий обзор микроорганизмов, описанных в этой главе, начинается на с. 961. Пожалуйста, обращайтесь к нему при быстром просмотре материала.

Практические вопросы:

USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Основы вирусологии», с. 1065) и Части XIII (с. 1141).

42

Арбовирусы

Название **арбовирус** происходит от англ. *arthropod borne* — переносимый членистоногими вирус, что отражает факт передачи вируса **членистоногими**, в первую очередь москитами и клещами. Это сборное название большой группы разнообразных вирусов, по последним данным, насчитывающей более 400 наименований. В общем они названы либо по заболеванию, которое вызывают, например, вирус желтой лихорадки, либо по месту, где были открыты, например вирус энцефалита Сент-Луиса.

Недавно появилась новая группа вирусов, названная **робовирусы**. Термин «робо» отражает тот факт, что эти вирусы *rodent borne* передаются через грызунов, т. е. непосредственно от грызунов человеку без насекомого-переносчика. Передача происходит при попадании в легкие человека высохших экскрементов грызунов, например при протирке пола в кабине автомобиля. Два робовируса вызывают респираторный дистресс-синдром, который часто оказывается фатальным: вирус Син Номбре (хантавирус) и вирус Вайтвотер Арройо (аренавирус). Эти вирусы описаны в гл. 46.

Характеристика

Большинство арбовирусов классифицируются на три семейства[1]: тогавирусы, флавивирусы и буниавирусы (табл. 42–1).

(1) Для тогавирусов[2] характерно наличие двадцатигранного нуклеокапсида, окруженного оболочкой, и одноцепочечной смысловой геномной РНК. Их размер равен 70 нм в диаметре, в отличие от флавивирусов, размер которых — 40–50 нм в диаметре (см. ниже). Тогавирусы делятся на два семейства, альфавирусов и рубивирусов. Здесь рассматриваются только альфавирусы. Единственным рубивирусом является вирус краснухи, который описан в гл. 39.

(2) Флавивирусы похожи на тогавирусы тем, что они тоже имеют двадцатигранный нуклеокапсид, окруженный оболочкой, и одноцепочечную смысловую геномную РНК, но размер флавивирусов всего 40–50 нм в диаметре, тогда как диаметр тогавирусов 70 нм.

(3) Буниавирусы имеют спиральный нуклеокапсид, окруженный оболочкой, и геном, состоящий из трех антисмысловых сегментов РНК, которые связаны друг с другом водородными связями.

[1] Небольшое число арбовирусов принадлежат к двум другим семействам. Например, колорадский клещевой вирус относится к реовирусам; вирус Керн Каньон и вирус везикулярного стоматита относятся к рабдовирусам.

[2] Тога означает «плащ».

Таблица 42–1. Классификация арбовирусов

Семейство	Род	Вирусы, имеющие клиническое значение (в США)
Тогавирус	Альфавирусы[1]	Восточный вирус лошадиного энцефалита
Флавивирус	Флавивирусы[2]	Вирус энцефалита Сент-Луиса, вирус желтой лихорадки, вирус денге, вирус лихорадки Западного Нила
Буниавирус	Буниавирусы[3]	Вирус калифорнийского энцефалита
Реовирус	Орбивирусы	Вирус колорадской клещевой лихорадки

[1] Альфавирусы других регионов включают вирусы Чикунгунья, Mayaro (MAYV), О'Ньонг, Росс-Ривер, Semliki Forest.
[2] «Флави» означает желтый, как при желтой лихорадке.
[3] «Буниа» происходит от Буниамвера — город в Африке, где был выделен прототип вируса.

Способ передачи

Жизненный цикл арбовирусов основан на способности этих вирусов размножаться в организме как позвоночных хозяев, так и кровососущих переносчиков. Для успешной передачи вирус должен присутствовать в кровотоке позвоночного хозяина (виремия) с достаточно высоким титром для того, чтобы попасть в небольшую порцию крови, высасываемую насекомым при укусе. После попадания в кишечник членистоногого вирус реплицируется и распространяется в другие органы, в частности слюнные железы. Только женские особи служат переносчиками вируса, поскольку только им нужна кровь в пищу для обеспечения воспроизводства потомства. Облигатно длительное время, которое называется **внешним инкубационным периодом**[1], должно пройти прежде, чем в результате репликации количество вируса в слюне станет достаточным для передачи инфицирующей дозы. У большинства вирусов внешний инкубационный период составляет 7–14 дней.

Кроме передачи через позвоночных, некоторые арбовирусы передаются по вертикали «трансовариальным» путем от самки клеща ее потомству. Вертикальная передача имеет важное значение для выживания вируса, если хозяин из позвоночных не доступен.

Люди вовлекаются в передаточный цикл арбовирусов двумя путями. Обычно человек становится **тупиковым хозяином** вируса, поскольку концентрация вируса в его крови слишком низка, а длительность виремии слишком мала, чтобы состоялся следующий укус и передача вируса. Однако при некоторых заболеваниях, например желтой лихорадке и лихорадке денге, уровень виремии у человека достаточно высок, что делает его резервуаром вируса.

Инфекции, вызванные арбовирусами, обычно не приводят к развитию заболевания у членистоногого переносчика или у позвоночного животного, служащего естественным хозяином. Заболевание обычно развивается, когда вирус инфицирует тупиковых хозяев. Например, вирус желтой лихорадки безвреден для обезьян в джунглях Южной Америки, но в случае инфицирования человека может развиться желтая лихорадка.

[1] Внутренний инкубационный период — время от укуса насекомым до появления симптоматики у человека-хозяина.

Клиническая картина и эпидемиология

Заболевания, вызываемые арбовирусами, различны по тяжести, от легких до быстро прогрессирующих фатальных. Клиническая картина обычно указывает на одно из трех: (1) **энцефалит**; (2) **геморрагическая лихорадка**; или (3) лихорадка с миалгией, артралгией и негеморрагической сыпью. Патогенез этих заболеваний включает не только цитоцидный эффект вируса, но иногда и значительный иммунопатологический компонент. После выздоровления иммунитет длится пожизненно.

Арбовирусные заболевания обычно встречаются в **тропиках**, но бывали отмечены и в переходных зонах, например в США, достигая иногда таких северных регионов, как Аляска или Сибирь. Для них характерны внезапные вспышки, в основном при контактах между человеческими сообществами, в зонах джунглей и лесов.

Арбовирусы, вызывающие заболевания в США

Восточный вирус лошадиного энцефалита

Из четырех вирусов энцефалита, перечисленных в табл. 42–2, восточный вирус лошадиного энцефалита (EEE, от англ. *eastern equine encephalitis*) вызывает **наиболее тяжелое** заболевание и ассоциируется с высокой летальностью (приблизительно 50%). В своей естественной среде обитания вирус передается в основном болотным **москитом** *Culiseta* среди мелких диких птиц штатов Атлантического побережья и северной части побережья Мексиканского залива. Есть предположение, что москит вида *Aedes* переносит вирус из его **резервуара среди диких птиц** принципиально тупиковым хозяевам, **лошадям** и **людям**. Число случаев заболевания человека энцефалитом, вызванным этим вирусом, в США варьирует от нуля до четырех в год, но бывают вспышки, насчитывающие сотни случаев. Число субклинически протекающих инфекций значительно превосходит число явных случаев.

Для энцефалита характерны внезапное развитие головной боли, тошноты, рвоты и лихорадки. Появляются изменения сознания, такие как оглушенность и ступор. Состояние быстро и прогрессивно ухудшается, появляется ригидность мышц шеи, судороги, кома. Если пациент выживает, у него обычно остаются тяжелые последствия поражения ЦНС. После перенесенной инфекции развивается пожизненный иммунитет.

Диагноз выставляется на основании выделения вируса или по факту роста титра антител. В соответствующих географических зонах необходим высокий уровень настороженности в летние месяцы. Заболевание не возникает зимой, так как в это время москиты не активны. Неизвестно, как вирус выживает зимой — в организме птиц, москитов или, возможно, каких-либо других животных.

Противовирусной терапии нет. Разработана убитая вакцина для защиты лошадей, но не человека. Заболевание встречается слишком редко, чтобы производство вакцины для человека было экономически целесообразным.

Западный вирус лошадиного энцефалита

Западный вирус лошадиного энцефалита (WEE, от англ. *western equine encephalitis*) вызывает заболевание чаще, чем EEE, но оно протекает не так тяжело. Число субклинических случаев превышает число явных случаев не менее чем в 100 раз. Число случаев в США варьирует от 5 до 20 в год, летальность составляет приблизительно 2%.

Вирус передается главным образом **москитами** *Culex* среди представителей популяции **диких птиц** в западных штатах, особенно в зонах с орошаемым земледелием.

Клиническая картина инфицирования вирусом WEE похожа на таковую у вируса EEE, но заболевание протекает не так тяжело. Последствия менее типичны. Диагноз выставляется на основании выделения вируса или по факту роста титра антител. Противовирусной терапии нет. Разработана убитая вакцина для защиты лошадей, но не человека.

Вирус энцефалита Сент-Луиса

Вирус энцефалита Сент-Луиса (SLE, от англ. *St. Louis encephalitis*) вызывает заболевание в более обширной географической зоне, чем вирусы EEE и WEE. Его выделяют в центральных, южных и западных штатах, в США он вызывает 10–30 случаев энцефалита в год.

Вирус передают несколько видов **москита** *Culex*, в зависимости от географической локализации. И в этом случае резервуаром являются небольшие **дикие птицы**, особенно английские воробьи, человек служит тупиковым хозяином. Хотя вирусы EEE и WEE встречаются преимущественно в сельской местности, вирус SLE обнаружен и в **городских зонах**, поскольку эти москиты предпочитают размножаться в застойных сточных водах.

Вирус SLE вызывает энцефалит средней тяжести с летальностью, достигающей 10%. В большинстве случаев инфекция протекает субклинически. Последствия не типичны.

Таблица 42–2. Эпидемиология важных арбовирусных заболеваний в США

Заболевание[1]	Переносчик	Животное-резервуар	Географическое распространение	Приблизительная частота в год[2]
EEE	Москиты	Дикие птицы[3]	Штаты Атлантического побережья и северной части побережья Мексиканского залива	0–4
WEE	Москиты	Дикие птицы[3]	К западу от Миссисипи	5–20[4]
SLE	Москиты	Дикие птицы	Южные, центральные и западные штаты	10–30[4]
CE	Москиты	Мелкие млекопитающие	Северные и центральные штаты	40–80
CTF	Клещи	Мелкие млекопитающие	Скалистые горы	100–300

[1] Вирус венесуэльского лошадиного энцефалита вызывает заболевание в США слишком редко и по этой причине не включен.
[2] Случаи, зафиксированные у человека.
[3] Лошади служат тупиковым хозяином, не резервуаром.
[4] Сотни случаев наблюдаются во время вспышек.

Диагноз обычно выставляется на основании серологических исследований, поскольку выделить вирус трудно. Противовирусной терапии или вакцины нет.

Вирус калифорнийского энцефалита

Вирус калифорнийского энцефалита (CE, от англ. *California encephalitis*) впервые был найден у москитов в Калифорнии в 1952 г., но его название несколько вводит в заблуждение, потому что вирус вызывает заболевание у людей в северных и центральных штатах. Штамм вируса CE 11, вызывающий энцефалит чаще всего, называется Ла Кросс, по городу в Висконсине, где он был выделен. Вирус CE — единственный из четырех основных вирусов энцефалита в США, относящийся к семейству **буниавирусов**.

Вирус Ла Кросс, как его часто называют, — наиболее типичная арбовирусная причина энцефалита в США. Он передается **москитом** *Aedes triseriatus* среди лесных **грызунов**. Вирус попадает в москитов трансовариально и поэтому выживает зимой, когда москиты не активны.

Клиническая картина может быть умеренной, напоминающей энтеровирусный менингит, или тяжелой, напоминающей герпесный энцефалит. Летальные случаи редки. Диагноз чаще выставляется на основе серологических данных, чем в результате выделения вируса. Противовирусной терапии или вакцины нет.

Вирус колорадской клещевой лихорадки

Из пяти заболеваний, описанных в табл. 42–2, колорадскую клещевую лихорадку (CTF, от англ. *Colorado tick fever*) проще всего отличить от других, как биологически, так и клинически. Этот вирус относится к **реовирусам**, передается древесным клещом *Dermacentor andersoni* среди мелких грызунов, таких как бурундуки и белки, в Скалистых Горах. В США регистрируется приблизительно 100–300 случаев в год.

Заболевание встречается среди путешествующих по Скалистым Горам или проживающих там в лагерях. Для заболевания характерны лихорадка, головная боль, ретроорбитальная боль и тяжелая миалгия. Диагноз выставляется либо на основании выделения вируса из крови, либо по росту титра антител. Противовирусной терапии или вакцины нет. Меры профилактики включают ношение защитной одежды и осмотр кожи на присутствие клещей.

Вирус лихорадки Западного Нила

Вирус лихорадки Западного Нила (WNV, от англ. *West Nile virus*) вызвал вспышку энцефалита в Нью-Йорке и окрестностях в июле, августе и сентябре 1999 г. Это был первый случай заболевания, вызванного WNV в США. Во время вспышки 27 случаев были подтверждены, 23 были расценены как высоковероятные, 5 человек умерли. Погибло также много птиц, особенно ворон. После распыления во всей зоне противомоскитных средств и наступления холодной погоды случаи заболевания человека не отмечались.

Летом 2000 г. было зафиксировано 18 случаев и 1 летальный исход, а в июле 2001 г. вирус распространился по многим штатам вдоль Восточного побережья (от Нью-Гемпшира до Флориды) и на запад до Луизианы. Летом 2001 г. из 48 слу-

чаев энцефалита Западного Нила у людей 5 случаев закончились смертью. В 2002 г. был отмечен значительный рост числа заболеваний: из более 4000 зарегистрированных случаев 274 закончились летальным исходом, а вирус распространился на запад до самого Колорадо. Это было самое большое число смертей от передаваемого москитами энцефалита, когда-либо зарегистрированное в США. В 2003 г. было зафиксировано 7700 случаев, умерли 166 человек, а вирус добрался до Калифорнии. Не известно, как этот вирус попал в США, наиболее вероятной представляется версия заноса побывавшими в эндемичных регионах или с инфицированными москитами людьми, прилетевшими в самолетах.

WNV относится к флавивирусам и входит в ту же антигенную группу, что и вирус SLE. Он эндемичен в Африке, но вызывает энцефалит и в Европе, и в Азии. Основным резервуаром WNV являются дикие птицы, переносчиками — москиты, особенно виды *Culex*. Человек служит тупиковым хозяином. Возможна передача вируса при трансплантации органов.

Клиническая картина включает лихорадку, оглушенность и острую мышечную слабость, похожую на синдром Гийена–Барре у здоровых до этого людей старше 60 лет. Симптоматика заболевания развивается менее чем у 1% инфицированных.

Лабораторная диагностика возможна либо по выделению вируса из ткани мозга, крови или спинномозговой жидкости, либо по выявлению антител в крови или спинномозговой жидкости. Доступен анализ на основе ПЦР. Противовирусной терапии или вакцины нет. В попытке предупредить передачу через кровь банки крови выполняют скрининг донорской крови на присутствие WNV при помощи проб с нуклеиновыми кислотами, специфичными для вируса.

Арбовирусы, вызывающие заболевания за пределами США

Хотя желтая лихорадка и лихорадка денге не эндемичны для США, интенсивные поездки американцев в тропические страны повышают вероятность завезенных случаев. В связи с этим представляется целесообразным, чтобы врачи США были знакомы с этими двумя заболеваниями. Вирусы желтой лихорадки и лихорадки денге относятся к флавивирусам. В табл. 42–3 представлена эпи-

Таблица 42–3. Эпидемиология важных заболеваний, вызываемых арбовирусами, за пределами США

Заболевание	Переносчик	Резервуар	Географическое распространение	Наличие вакцины
Желтая лихорадка				
а) городская	Москиты *Aedes*	Человек	Тропическая Африка и Южная Америка	Да
б) джунгли	Москиты *Haemagogus*	Обезьяны	Тропическая Африка и Южная Америка	
Лихорадка денге	Москиты *Aedes*	Человек; возможно, обезьяны тоже	Тропические страны, особенно Карибского бассейна	Нет

демиология важных заболеваний, вызываемых арбовирусами, встречающихся преимущественно за пределами США. Вирус японского энцефалита тоже относится к флавивирусам и служит важной причиной эпидемического энцефалита в Азии (см. гл. 46).

Вирус желтой лихорадки

Из названия понятно, что для желтой лихорадки характерны желтуха и лихорадка. Это тяжелое, жизнеугрожающее заболевание, начинается с внезапного развития лихорадки, головной боли, миалгии и фотофобии. После такого продромального периода симптоматика прогрессирует с вовлечением печени, почек и сердца. Развиваются прострация и шок, сопровождаемые кровотечениями из верхних отделов желудочно-кишечного тракта с кровавой рвотой («черная рвота»). Лабораторный диагноз может быть выставлен на основании выделения вируса или по выявлению роста титра антител. Противовирусной терапии нет, и летальность высока. Если пациент выздоравливает, хронической инфекции не возникает и развивается пожизненный иммунитет.

Желтая лихорадка встречается главным образом в тропических зонах Африки и Южной Америки. В эпидемиологии желтой лихорадки выделяют **два различных цикла** в природе, с разными резервуарами и переносчиками.

(1) Желтая лихорадка джунглей — заболевание **обезьян** тропической Африки и Южной Америки; она передается главным образом **москитами** семейства *Haemagogus*. Обезьяны служат перманентным резервуаром, человек становится, хозяином случайно. Люди (например, лесорубы) могут инфицироваться, попав в джунгли с профессиональными целями.

(2) Городская желтая лихорадка, напротив, является заболеванием **человека**, передающимся **москитами** *Aedes aegypti*, размножающимися в застойных водах. При городской форме заболевания резервуаром является человек. Для того чтобы передача оказалась эффективной, репликация вируса должна продолжаться в моските в течение 12–14 дней (внешний инкубационный период). После того как инфицированный москит кусает человека, начинается внутренний инкубационный период, который длится 3–6 дней.

Меры профилактики желтой лихорадки включают борьбу с комарами и иммунизацию **вакциной**, содержащей живой ослабленный вирус желтой лихорадки. Иммунизировать следует планирующих поездку в эндемичные районы и проживающих там. Защита длится до 10 лет, поддерживающая доза необходима каждые 10 лет тем, кто бывает в определенных странах. В некоторых частях Африки и Южной Америки эпидемии все еще случаются. Поскольку вакцина содержит живой вирус, ее нельзя вводить иммунокомпрометированным лицам и беременным женщинам.

Вирус денге

Хотя денге **не эндемичен** для США, некоторые туристы, посещающие страны Карибского бассейна и другие тропические регионы, возвращаются с этой бо-

лезнью. В последние годы в США регистрируется от 100 до 200 случаев ежегодно, в основном в южных и восточных штатах. Местной передачи внутри США не происходит. Установлено, что во всем мире вирусом денге инфицируется более 20 млн человек. Лихорадка денге — наиболее типичное распространенное заболевание, переносимое насекомыми.

Классический вариант лихорадки денге (**костоломная лихорадка**) начинается внезапно с гриппоподобного синдрома, характеризующегося лихорадкой, общим недомоганием, кашлем и головной болью. Появляется тяжелая (костоломная) боль в мышцах и суставах. Характерны увеличение лимфатических узлов, макулопапулярная сыпь и лейкопения. Примерно через неделю симптоматика регрессирует, но может персистировать слабость. Эта типичная форма лихорадки денге хотя и неприятна, но редко бывает фатальной или вызывает осложнения.

В отличие от нее, **геморрагическая лихорадка денге** протекает значительно тяжелее, с летальностью, достигающей 10%. Первичная симптоматика такая же, как и при классической денге, но затем развиваются шок и кровоизлияния, особенно в ЖКТ и коже. Геморрагическая лихорадка денге встречается особенно часто в Южной Азии, в то время как классическая форма — в тропических странах по всему миру.

Синдром геморрагического шока возникает как следствие продукции большого количества **перекрестно-реагирующих антител** во время второй инфекции денге. Патогенез выглядит следующим образом: пациент выздоравливает от классической формы лихорадки денге, вызванной одним из четырех серотипов вируса, и вырабатывает антигены против этого серотипа. Когда пациент инфицируется другим серотипом вируса денге, развивается анамнестическая гетеротипная реакция, во время которой вырабатывается большое количество перекрестно реагирующих антител к первому серотипу. О том, что происходит далее, существуют две гипотезы. Одна гласит, что формируются иммунные комплексы, состоящие из вирусов и антител, активирующих комплемент, что влечет повышение проницаемости сосудов и тромбоцитопению. Другая теория заключается в том, что антитела повышают проникновение вирусов в моноциты и макрофаги с последующим высвобождением большого количества цитокинов. В любом случае в результате развиваются шок и кровоизлияния.

Вирус денге переносится **москитом** *A. aegypti*, который, кроме того, переносит вирус желтой лихорадки. Резервуаром для вируса денге являются люди, но цикл в джунглях включает в качестве резервуара обезьян, в связи с чем есть подозрение, что вектором может служить еще какой-то вид *Aedes*.

Диагноз может быть выставлен в лаборатории на основании выделения вируса из культуры клеток или по серологическим тестам, показывающим наличие IgM-антител или четырехкратного и более роста титра антител в сыворотке острой фазы или при выздоровлении.

Противовирусной терапии или вакцины против денге нет. При вспышках применяются инсектициды и проводится осушение мест скопления застойной воды, которая служит местом размножения москитов. Персональная защита включает применение противомоскитных репеллентов и ношение защитной одежды, закрывающей все тело.

Обзор микроорганизмов

Краткий обзор микроорганизмов, описанных в этой главе, начинается на с. 965. Пожалуйста, обращайтесь к нему при быстром просмотре материала.

Практические вопросы:

USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Основы вирусологии», с. 1065) и Части XIII (с. 1141).

43

Вирусы, вызывающие развитие опухолей

Обзор

Вирусы могут вызывать доброкачественные и злокачественные опухоли у многих видов животных, например лягушек, рыб, птиц и млекопитающих. Несмотря на то что опухолевые вирусы у животных распространены, лишь немногие вирусы ассоциируются с опухолями **человека**, и данных о том, что они действительно служат причиной раковых заболеваний, очень мало.

Опухолевые вирусы не имеют характерного размера, формы или химического состава. Некоторые из них большого размера, некоторые — маленького; одни имеют оболочку, у других она отсутствует (безоболочечные); ряд вирусов в качестве генетического материала имеют ДНК, другие — РНК. Фактором, объединяющим их всех, является их способность вызывать опухоли.

Опухолевые вирусы находятся в центре внимания исследований ученых-онкологов по двум основным причинам.

(1) Они быстрее, надежнее и эффективнее вызывают опухоли, чем химические вещества или радиация. Например, многие из этих вирусов могут вызвать опухоль у всех восприимчивых животных в течение одной или двух недель и злокачественную трансформацию в культуре клеток всего за несколько дней.

(2) По сравнению с клетками человека они имеют небольшое количество генов (всего три, четыре или пять у многих ретровирусов), следовательно, их роль в продуцировании рака легко проанализировать и понять. К настоящему времени геномы многих опухолевых вирусов клонированы, определены последовательность, число генов и их функции; все это обеспечило важную информацию.

Злокачественная трансформация клеток

Термин «злокачественная трансформация» отражает изменения особенностей роста, формы и других свойств клеток опухоли (табл. 43–1). Злокачественную трансформацию опухолевые вирусы могут индуцировать не только у животных, но и в культуре клеток. При злокачественной трансформации в культуре клеток происходят следующие изменения.

Изменение морфологии

Злокачественные клетки утрачивают свою характерную дифференцированную форму, выглядят округлыми и сильнее преломляют свет при микроскопии. Округление происходит вследствие дезагрегации волокон актина и ослабления их связи с поверхностью клетки в чашке с культурой в результате изменения поверхностного потенциала клетки.

Таблица 43–1. Изменения при злокачественной трансформации

Изменение	Описание
Изменение морфологии	Утрата дифференцированной формы
	Округление в результате дезагрегации волокон актина и ослабления их связи с поверхностью
	Усиление способности к преломлению света
Изменение контроля роста	Утрата контактного подавления роста
	Утрата контактного подавления движения
	Уменьшение потребности в сывороточных факторах роста
	Повышение способности к клонированию из одиночной клетки
	Повышение способности к росту в суспензии
	Повышение способности продолжать рост («бессмертие»)
Изменение свойств клетки	Индукция синтеза ДНК
	Хромосомные изменения
	Появление новых антигенов
	Усиление агглютинации лектинами
Изменение биохимических свойств	Снижение уровня цАМФ
	Усиление секреции активатора плазминогена
	Усиление анаэробного гликолиза
	Утрата фибронектина
	Изменения гликопротеинов и гликолипидов

Изменение контроля роста

(1) Злокачественные клетки растут дезорганизованно, как мех или пух, в отличие от нормальных клеток, которые растут организованно, ровно. К изменениям паттерна роста злокачественных клеток применяется термин **«утрата контактного подавления»**. Контактное подавление есть свойство нормальных клеток, которое отражает их способность останавливать свой рост и движение при контакте с другими клетками. Злокачественные клетки теряют эту способность и, соответственно, «забираются» одна на другую, продолжая расти до больших количеств и формируя случайное расположение.

(2) Злокачественные клетки способны расти *in vitro* в значительно меньших концентрациях плазмы, чем нормальные клетки.

(3) Злокачественные клетки хорошо растут в суспензии, в то время как нормальные клетки хорошо растут только когда они прикреплены к поверхности, например к чашке с культурой.

(4) Злокачественные клетки легко клонировать, т. е. они могут расти в колонии клеток начиная с одиночной клетки, тогда как нормальные клетки эффективно этого делать не могут.

(5) Инфицирование клетки опухолевым вирусом делает эту клетку «бессмертной», давая ей способность продолжать рост долго после того, как ее нормальные партнеры уже погибли. Нормальные клетки в культуре имеют срок жизни около 50 поколений, тогда как злокачественно трансформированные клетки растут неопределенно долго.

Изменение свойств клетки

(1) Индуцируется синтез ДНК. Если клетка, находящаяся в фазе G1, инфицируется опухолевым вирусом, она быстро переходит в S-фазу, т. е. синтезирует ДНК и продолжает делиться.
(2) Кариотип изменяется, т. е. происходят изменения числа и формы хромосом в результате делеций, дупликаций и транслокации.
(3) Появляются антигены, отличающиеся от таковых у нормальных клеток. Эти новые антигены могут быть закодированными в вирусном геноме белками, ранее существовавшими клеточными белками, которые были модифицированы, или синтезируются ранее репрессированные клеточные белки. Некоторые новые антигены находятся на поверхности клеток и обусловливают присутствие циркулирующих антител или опосредуемую клетками реакцию, которая может убить клетку опухоли. Эти новые антигены служат местами распознавания для иммунного надзора за опухолевыми клетками.
(4) Изменена агглютинация лектинами.

Изменение биохимических свойств

(1) В злокачественных клетках снижаются уровни циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Добавление цАМФ вызывает реверсию злокачественных клеток с восстановлением их вида и свойств до уровня нормальных клеток.
(2) Злокачественные клетки секретируют больше активатора плазминогена, чем нормальные. Этот активатор является протеазой, превращающей плазминоген в плазмин, фермент, растворяющий фибриновые сгустки.
(3) Усиление анаэробного гликолиза ведет к повышению продукции молочной кислоты (эффект Варбурга). Механизм такого изменения неизвестен.
(4) Происходит утрата высокомолекулярного гликопротеина, который называется фибронектин. Эффект этой утраты не известен.
(5) Происходят изменения полисахаридных компонентов гликопротеинов и гликолипидов в мембранах злокачественных клеток.

Роль опухолевых вирусов в злокачественной трансформации

Злокачественная трансформация представляет собой постоянное изменение поведения клетки. Должен ли генетический материал вируса присутствовать и функционировать постоянно, или он может изменить некоторые компоненты клетки и стать затем ненужным? Ответ на этот вопрос был получен при помощи чувствительного к температуре мутанта вируса саркомы Роу. Этот мутант имеет измененный трансформирующий ген, функционирующий при низкой, разрешающей температуре (35 °С), но не при высокой, запрещающей температуре (39 °С). Когда клетки цыпленка были инфицированы при температуре 35 °С, они трансформировались, как и ожидалось, но после инкубации при 39 °С они восстанав-

ливали свои нормальные морфологию и поведение в течение нескольких часов. Дни или недели спустя, когда эти клетки возвращали в среду с температурой 35 °С, их трансформированный фенотип возвращался в норму. Таким образом, для поддержания трансформированного состояния требуется постоянная продукция какого-то функционального белка, закодированного вирусным геномом.

Хотя злокачественная трансформация является изменением постоянным, реверсия к норме случается, пусть и редко. В исследованиях такой реверсии вирусный генетический материал оставался интегрированным в клеточную ДНК, но происходили изменения качества и количества вирус-специфической РНК.

Провирусы и онкогены

В терминах **«провирус»** и **«онкоген»** нашли отражение две большие концепции путей развития вирусного туморогенеза. Эти контрастирующие идеи обращены к фундаментальному вопросу об источнике генов малигнизации.

(1) В провирусной модели гены проникают в клетку во время ее инфицирования вирусами-носителями.

(2) В онкогенной модели гены малигнизации уже находятся во всех клетках организма, поскольку присутствовали в первичной сперме и яйцеклетках. В этих онкогенах закодированы белки, стимулирующие рост клеток, например, фактор роста фибробластов. В онкогенной модели канцерогены, такие как химические вещества, радиация и опухолевые вирусы, активируют онкогены, уже находящиеся в клетке, на избыточную продукцию этих факторов роста. Это инициирует неадекватный рост клеток и злокачественную их трансформацию.

Как провирусы, так и онкогены могут играть роль в злокачественной трансформации. Свидетельства в пользу провирусной теории состоят из находок копий вирусной ДНК, интегрированной в клеточную ДНК только тех клеток, которые были инфицированы опухолевым вирусом. Аналогичные неинфицированные клетки не имели копий вирусной ДНК.

1. Роль клеточных онкогенов в туморогенезе

Первое прямое свидетельство существования онкогенов в нормальных клетках основывалось на результатах экспериментов, в которых в качестве пробы использовали копию ДНК *onc*-гена ретровируса саркомы Роу. ДНК в нормальных эмбриональных клетках гибридизируется с пробой, указывая на то, что клетки содержат ген, гомологичный гену вируса. На основании этого происходила гипотеза о том, что **клеточные онкогены** (протоонкогены) могут быть предшественниками онкогенов вируса. Клеточные онкогены и онкогены вируса похожи, но не идентичны. Они различаются базовой последовательностью в различных точках, и клеточные онкогены имеют экзоны и интроны, тогда как вирусные онкогены — нет. Представляется вероятным, что вирусные онкогены были необходимы для встраивания клеточных онкогенов в ретровирусы, в которых этих генов не хватало. Ретровирусы можно считать **агентами-проводниками**, переносящими онкогены с одной клетки на другую. (См. описание трансдукции в гл. 4).

Со времени этого первого наблюдения были идентифицированы **более 20 клеточных онкогенов** при помощи либо ДНК-пробы вируса саркомы Роу, либо проб на основе других вирусных онкогенов. Многие клетки содержат несколько разных клеточных онкогенов. Кроме того, одинаковые клеточные онкогены были найдены у таких разных видов, как плодовые мушки, грызуны и человек. Такая консервация на протяжении эволюции дает основания думать о наличии у этих генов нормальной физиологической функции. Про некоторые из них известно, что они проявляются во время нормального эмбрионального развития.

Было установлено, что функции вирусного онкогена весьма **разнообразны**. Некоторые кодируют **протеинкиназу**, специфически фосфорилирующую аминокислоту тирозин[1], в отличие от типично обнаруживаемой протеинкиназы клеток, которая фосфорилирует главным образом серин.

Другие онкогены имеют последовательность оснований, почти идентичную таковой у генов, отвечающих за определенные **факторы роста**, например эпидермальный фактор роста. Несколько белков, кодируемых онкогенами, проявляют свой эффект на клеточной мембране (например, *ras*-онкоген кодирует G-белок), в то время как другие действуют в ядре, связываясь с ДНК (например, *myc*-онкоген кодирует фактор транскрипции). Эти наблюдения дают основания предполагать, что контроль роста — многоступенчатый процесс, и канцерогенез можно индуцировать влиянием на одну или более его ступеней.

На основании известных категорий онкогенов можно сконструировать следующую модель. После связывания **фактора роста** с соответствующим **рецептором** на клеточной мембране, активируются мембраносвязанные **G-белки** и **тирозинкиназы**. Последние, напротив, взаимодействуют с **белками цитоплазмы** или вырабатывают **вторичные мессенджеры**, которые транспортируются в ядро и взаимодействуют с факторами ядра. Активируется синтез ДНК, и начинается деление клетки. Избыточная продукция или неадекватная экспрессия любого из вышеупомянутых факторов может стать причиной злокачественной трансформации. Не все опухолевые вирусы из семейства ретровирусов содержат *onc*-гены. Как же эти вирусы вызывают злокачественную трансформацию? Создается впечатление, что ДНК-копия вирусной РНК интегрируется около клеточного онкогена, вызывая заметное повышение его экспрессии. Избыточная экспрессия клеточного онкогена может играть ключевую роль в злокачественной трансформации этих вирусов.

Хотя была продемонстрирована способность вирусных онкогенов вызывать злокачественную трансформацию, не было прямо показано, что это способны делать онкогены клеточные. Однако, как представлено в табл. 43–2, имеются противоположные данные.

(1) ДНК-содержащий клеточный онкоген, выделенный из определенных опухолевых клеток, может трансформировать нормальные клетки в культуре. Когда была проанализирована последовательность оснований этих «трансформирующих» клеточных онкогенов, было установлено, что изменено одно основание в нормальном клеточном онкогене, т. е. имеет-

[1] Клеточные белки, фосфорилируемые этой киназой, не известны.

ся **мутация**. В нескольких изолятах опухолевых клеток изменены одни и те же места (сайты) гена.

(2) В определенных опухолях можно наблюдать характерные **транслокации** хромосомных сегментов. В клетках лимфомы Беркитта происходит транслокация, которая смещает клеточный онкоген (*c-myc*) с нормального участка в хромосоме 8 на новый, прилежащий к гену тяжелой иммуноглобулиновой цепи на хромосоме 14. Это изменяет экспрессию гена *c-myc*.

(3) Некоторые опухоли имеют несколько копий клеточного онкогена, либо на той же самой хромосоме, либо на множестве крошечных хромосом. **Увеличение** числа этих генов приводит к избыточной экспрессии их мРНК и белков.

(4) **Вставка** ДНК-копии ретровирусной РНК (провирусной ДНК) около клеточного онкогена стимулирует экспрессию гена *c-onc*.

(5) Определенные клеточные онкогены, выделенные из нормальных клеток, могут вызывать злокачественную трансформацию, если они были модифицированы для **избыточной экспрессии** внутри клетки-реципиента.

Подводя итог, можно сказать, что два различных механизма — **мутация** и **повышенная экспрессия** — выглядят способными активировать дремлющие «протоонкогены» в функционирующие онкогены, ведущие к трансформации клетки. Действием клеточных онкогенов объясняют канцерогенез, возникающий под влиянием химических веществ и радиации; например, химический канцероген может повышать экспрессию клеточного онкогена. Более того, ДНК, изолированная из клетки, обработанной химическим канцерогеном, может злокачественно трансформировать другие нормальные клетки. Возникшая в результате этого опухолевая клетка содержит клеточные онкогены из химически обработанных клеток, и экспрессия этих генов происходит с высокой эффективностью.

Таблица 43–2. Свидетельства того, что клеточные онкогены (*c-onc*) могут вызывать опухоли

Свидетельство	Описание
Мутация гена *c-onc*	ДНК, выделенная из опухолевых клеток, может трансформировать нормальные клетки. Эта ДНК имеет ген *c-onc* с мутацией, состоящей из изменения одного основания
Транслокация гена *c-onc*	Смещение гена *c-onc* в новое место на другой хромосоме приводит к малигнизации, сопровождаемой повышением экспрессии гена
Увеличение гена *c-onc*	Число копий генов *c-onc* растет, что приводит к обогащению экспрессии их мРНК и белков
Вставка ретровируса около гена *c-onc*	ДНК провируса встраивается около гена *c-onc*, что изменяет его экспрессию и вызывает опухоль
Избыточная экспрессия гена *c-onc* при модификации в лаборатории	Добавление активного промоутерного сайта усиливает экспрессию гена *c-onc*, и происходит злокачественная трансформация

2. Роль клеточных генов — супрессоров опухоли в туморогенезе

Существует другой механизм канцерогенеза, в котором участвуют клеточные гены, а именно мутация гена — **супрессора опухоли**. Хорошо документированным примером может служить ген ретинобластомы, который в норме действует как супрессор формирования ретнобластомы. Когда оба аллеля этого **антионкогена** мутируют (становясь нефункциональными), развивается ретинобластома. ВПЧ и вирус SV40 продуцируют белок, который связывается с белком ретинобластомы и активирует его. Кроме того, ВПЧ продуцирует белок, который инактивирует белок, закодированный в гене p53, еще одном гене — супрессоре опухоли в клетках человека. Ген p53 кодирует фактор транскрипции, который активирует синтез второго белка, блокирующего циклин-зависимую киназу, необходимую для осуществления деления клеток. Белок p53 способствует также апоптозу клеток со стойким повреждением ДНК или содержащих активированные клеточные онкогены. Смерть по механизму апоптоза этих клеток оказывает эффект подавления роста опухоли — убиваются те клетки, которые медленно малигнизируются.

Вероятно, что инактивация генов — супрессоров опухоли служит важным общим механизмом вирусного онкогенеза. Гены — супрессоры опухоли участвуют также в формировании рака других локализаций, например, карцином молочной железы и ободочной кишки, различных сарком. Так, у многих сарком ободочной кишки инактивированы два гена, ген p53 и ген DCC (от англ. *deleted in colon carcinoma* — пропущенный при карциноме ободочной кишки). **Более половины злокачественных опухолей человека содержат мутировавший ген p53 в ДНК злокачественных клеток**.

3. Роль клеточных микроРНК-генов в туморогенезе

Гены микроРНК не кодируют белки, но зато вносят свой регуляторный вклад, так как микроРНК транскрибируется с генов микроРНК и может связываться с последовательностью в мРНК и препятствовать трансляции мРНК в белки. Например, существуют микроРНК, которые связываются с мРНК гена — супрессора опухоли. В результате не происходит синтез белка — супрессора опухоли, что повышает вероятность туморогенеза.

Исходы инфицирования опухолевыми вирусами

Исходы инфицирования опухолевыми вирусами зависят от вируса и типа клетки. Некоторые опухолевые вирусы проходят через весь репликативный цикл с выработкой дочерних вирусов, в то время как другим удается только прерванный цикл, аналогичный лизогении, в котором **провирусная ДНК интегрируется** в клеточную ДНК и ограничивает осуществление экспрессии провирусных генов. Следовательно, для злокачественной трансформации не требуется продук-

ции дочерних вирусов. Более того, все, что требуется, это экспрессия одного, самое большее — нескольких вирусных генов. Следует, однако, обратить внимание, что некоторые опухолевые вирусы трансформируют клетки, вставляя свои провирусные ДНК так, чтобы активировать клеточный онкоген.

В большинстве случаев ДНК-опухолевые вирусы, такие как паповавирусы, трансформируют только те клетки, в которых они не реплицируются. Эти клетки называются «неразрешающими», поскольку они не разрешают репликацию вируса. Клетки видов, из которых ДНК опухолевого вируса была первоначально выделена, называются «разрешающими», т. е. вирус реплицируется и обычно убивает клетку, и опухоль не образуется. Например, вирус SV40 реплицируется в клетках африканской зеленой обезьяны (вид его происхождения) и вызывает цитопатический эффект — но не опухоль. Однако в клетках грызунов вирус не реплицируется, экспрессируя только свои ранние гены, и вызывает злокачественную трансформацию. В «непродуктивных» трансформированных клетках вирусная ДНК интегрируется в хромосому хозяина и остается там на протяжении последующих делений клетки. Суть концепции, применимой как для ДНК-, так и для РНК-опухолевых вирусов, в том, что **только экспрессия вирусного гена**, но не репликация вирусного генома или продукция дочерних вирусов необходима для трансформации.

Принципиальный шаг, необходимый для начала злокачественной трансформации ДНК-опухолевого вируса, например вируса SV40, — это экспрессия **ранних генов** вируса (табл. 43–3). (Ранними называют гены, экспрессированные до репликации генетического материала вируса.) Ранние гены необходимы для продукции набора ранних белков, которые называют **Т-антигенами**[1].

Таблица 43–3. Вирусные онкогены

Характеристика	ДНК-вирус	РНК-вирус
Вирус-прототип	Вирус SV40	Вирус саркомы Роу
Название гена	Раннерегиональный А-ген	*src*-ген
Название белка	Т-антиген	Src-белок
Функция белка	Протеинкиназа, активность АТФазы, связывание с ДНК и стимуляция синтеза ДНК	Протеинкиназа, фосфорилирующая тирозин[1]
Локализация белка	Первично в ядре, но некоторые в плазматической мембране	Плазматическая мембрана
Необходимость для репликации вируса	Да	Нет
Необходимость для трансформации клетки	Да	Да
Ген имеет клеточный аналог	Нет	Да

[1] Некоторые ретровирусы имеют ген *onc*, который закодирован для других белков, таких как тромбоцитарный фактор роста и эпидермальный фактор роста.

[1] В клетках, инфицированных вирусом SV40, продуцируются два Т-антигена, большой (МВ 100 000) и малый (МВ 17 000), тогда как в клетках, инфицированных полиомавирусом, вырабатываются три Т-антигена, большой (МВ 90 000), средний (МВ 60 000) и малый (МВ 22 000). Другие опухолевые вирусы, такие как аденовирусы, также индуцируют Т-антигены, которые иммунологически отличаются от таковых у двух паповавирусов.

Большой Т-антиген, который необходим и достаточен для того, чтобы индуцировать трансформацию, связывается с ДНК вируса SV40 в месте начала синтеза вирусной ДНК. Это сопоставимо с фактом того, что большой Т-антиген необходим для инициации синтеза клеточной ДНК в инфицированной вирусом клетке. Большой Т-антиген имеет протеинкиназную и аденозинтрифосфатазную (АТФазную) активность. Почти все большие Т-антигены расположены в ядре клетки, но некоторые из них — в клеточной мембране. При таком расположении их можно выявить как трансплантационный антиген, который называется опухолеспецифическим трансплантационным антигеном (ТСТА). ТСТА индуцирует иммунную реакцию при трансплантации трансформированных вирусом клеток. О малом Т-антигене вируса SV40 известно мало, за исключением того, что если он не синтезирован, эффективность трансформации снижается.

В РНК клеток, инфицированных опухолевым вирусом, этот необходимый ген имеет одну из нескольких различных функций, в зависимости от вида ретровируса. Онкогенный вирус саркомы Роу и несколько других вирусов кодируют протеинкиназу, которая фосфорилирует тирозин. У некоторых вирусов имеется ген, кодирующий фактор, который регулирует рост клетки (например, эпидермальный фактор роста или тромбоцитарный фактор роста), а остальные имеют ген, который кодирует белок, связывающийся с ДНК. В итоге можно сказать, что контроль нормального роста — многоступенчатый процесс, который может быть поврежден на любом уровне. Вмешательство вирусного онкогена нарушает процесс контроля роста, что ведет к образованию опухолевой клетки.

Генетический материал вируса остается стабильно интегрированным в ДНК клетки хозяина при помощи процесса, подобного лизогении. В лизогенном цикле ДНК бактериофага становится стабильно интегрированной в геном бактерии. Линейная ДНК генома матричного фага лямбда формирует двухцепочечную окружность в инфицированной клетке и затем ковалентно интегрируется в ДНК бактерии (табл. 43–4). Синтезируется репрессор, который препятствует транскрипции большинства других лямбда-генов. Аналогичным образом двухцепочечная кольцевая ДНК опухолевого вируса ковалентно интегрируется в ДНК клеток-эукариот, при этом транскрибируются только ранние гены. До сих пор не идентифицировано ни одного репрессора

Таблица 43–4. Лизогения как модель для интеграции опухолевых вирусов

Тип вируса	Название	Геном[1]	Интеграция	Ограничение транскрипции генов вируса
Умеренный фаг	Лямбда-фаг	Линейная дцДНК	+	+
Опухолевый ДНК-вирус	Вирус SV40	Кольцевая дцДНК	+	+
Опухолевый РНК-вирус	Вирус саркомы Роу	Линейная оцРНК	+	+[2]

[1] оц — одноцепочечная; дц — двухцепочечная.
[2] Ограничение транскрипции в некоторых клетках или при некоторых обстоятельствах, но полная транскрипция при репликации вируса у остальных.

ни в одной ДНК клетки, инфицированной опухолевым вирусом. У опухолевых РНК-вирусов (ретровирусов) одноцепочечная линейная РНК генома переписывается в двухцепочечную линейную ДНК, которая интегрируется в ДНК клетки. В итоге, несмотря на различие в их геномах и природе клетки хозяина, эти вирусы проходят через типичный путь двухцепочечной ДНК с последующей ковалентной интеграцией в ДНК клетки и последующей экспрессией определенных генов.

Так же как лизогенный бактериофаг может при помощи ультрафиолетового облучения и определенных химических веществ индуцироваться на вступление в репликативный цикл, опухолевые вирусы могут быть индуцированы по нескольким механизмам. Индукция служит одним из подходов, используемых для определения присутствия опухолевых вирусов в раковой клетке у человека; например, Т-клеточный лимфотропный вирус был открыт по индукции вируса из лейкемических клеток йододеоксиуридином.

Для индукции репликации опухолевых вирусов в трансформированных клетках было предложено три методики.

(1) Чаще всего применяется метод добавления нуклеозидных аналогов, например йододеоксиуридина. Механизм индукции при помощи этого аналога не ясен.
(2) Второй метод включает слияние с клетками-хелперами: трансформированная неразрешающая клетка сливается с разрешающей клеткой, в которой вирус вступает в нормальный репликативный цикл. Внутри гетерокариона (клетка с двумя или более ядрами, образующаяся при слиянии двух клеток разного типа) происходит индукция опухолевого вируса и продуцируется инфицирующий вирус. Механизм индукции не ясен.
(3) В третьем методе вирусы-хелперы обеспечивают пропущенную функцию для завершения интегрирования опухолевого вируса. Инфекция вирусом-хелпером приводит к началу выработки как интегрированного опухолевого вируса, так и вируса-хелпера.

Процесс извлечения опухолевого вируса из клетки указывает на существование **эндогенных** вирусов. Обработка *нормальных*, *не инфицированных* эмбриональных клеток аналогами нуклеозида приводит к продукции ретровирусов. Ретровирусная ДНК интегрирована внутри хромосомной ДНК всех клеток и служит матрицей для репликации вируса. Эта провирусная ДНК, вероятно, возникла при ретровирусной инфекции зародышевых клеток некоторых доисторических предков.

Эндогенные ретровирусы, извлеченные из клеток многих видов (включая человека), различаются в зависимости от происхождения вида. Эндогенные вирусы ксенотропны (*ксено* означает инородный; *тропизм* — склонность к чему-либо), т. е. они инфицируют клетки других видов более эффективно, чем клетки видов, от которых происходят. Проникновение эндогенного вируса в клетку происхождения ограничено в результате дефекта взаимодействия оболочки вируса с рецептором клетки. Хотя они относятся к ретровирусам, большинство эндогенных вирусов не являются опухолевыми, и лишь немногие вызывают лейкемию.

Способы передачи опухолевых вирусов

Передача опухолевых вирусов у экспериментальных животных возможна двумя путями, вертикальным и горизонтальным. **Вертикальная передача** означает передачу вируса от матери новорожденному, в то время как **горизонтальная передача** обусловливает перемещение вируса между животными, у которых нет взаимоотношений мать–новорожденный. Вертикальная передача происходит тремя путями: (1) вирусный генетический материал находится в сперме или яйцеклетке; (2) вирус проходит через плаценту; и (3) вирус передается с молоком матери.

При вертикальной передаче экспозиция вируса на раннем этапе жизни вызывает толерантность к вирусным антигенам, вследствие чего иммунная система вирус не элиминирует. Продуцируется большое количество вирусов, и рак развивается с высокой частотой. Напротив, при горизонтальной передаче иммунокомпетентное животное продуцирует антитела против вируса, и рак развивается значительно реже. Если иммунокомпетентное животное экспериментально становится иммунодефицитным, частота рака резко возрастает.

Горизонтальная передача у человека, по-видимому, не встречается; у лиц, имеющих близкий контакт с онкологическими пациентами, членов семьи и медицинского персонала, частота возникновения рака не повышена. Были зафиксированы «вспышки» лейкемии среди детей в одних и тех же школах, но они расценены как статистическая случайность — редкие случаи, произошедшие одновременно.

Свидетельства существования опухолевых вирусов человека

В настоящее время только два вируса, Т-клеточный лимфотропный вирус человека и ВПЧ, рассматриваются как опухолевые вирусы человека. Однако в связи с эпидемиологической корреляцией, серологическим взаимоотношением или выделением вируса из опухолевых клеток рассматриваются еще несколько других вирусов-кандидатов.

Т-клеточный лимфотропный вирус человека

В настоящее время выделено два Т-клеточных лимфотропных вируса человека (HTLV, от англ. *human T-cell lymphotropic virus*) — HTLV-1 и HTLV-2, оба связаны с лейкемиями и лимфомами. HTLV-1 был изолирован в 1980 г. из клеток пациента с кожной Т-клеточной лимфомой. Он был индуцирован из опухолевых клеток под действием йододеоксиуридина и имеет РНК и белки, отличные от других ретровирусов. Кроме рака, HTLV вызывает тропический спастический парапарез, аутоиммунное заболевание, сопровождающееся прогрессирующей слабостью ног. (Дополнительную информацию о HTLV см. в гл. 39.)

HTVL-1 может вызывать рак по механизму, отличающемуся от такового у других ретровирусов. У него **отсутствует вирусный онкоген**, но вместо этого имеется два специальных гена (в дополнение к стандартным ретровирусным генам *gag*, *pol* и *env*), которые называются *tax* и *rex* и играют роль в онкогенезе, регулируя

транскрипцию и трансляцию мРНК. У белка tax две функции: (1) он действует на длинный терминальный повтор (LTR-последовательность вируса), чем стимулирует синтез мРНК; (2) он индуцирует NF-κB, что активирует продукцию интерлейкина-2 (ИЛ-2) и его рецепторов. Повышение уровня ИЛ-2 и его рецепторов стимулирует Т-клетки на продолжение роста, таким образом повышая вероятность малигнизации клетки. Белок *rex* определяет, какие вирусные мРНК могут существовать в ядре и проникать в цитоплазму для трансляции.

HTVL-1 не является эндогенным вирусом, т. е. провирусная ДНК, соответствующая его РНК-геному, не находится в ДНК нормальных клеток человека. Это **экзогенно приобретаемый** вирус, поскольку его провирусная ДНК находится только в ДНК клеток злокачественной лимфомы. Он инфицирует преимущественно CD4+ Т-клетки и будет индуцировать злокачественную трансформацию этих клеток *in vitro*. У некоторых (но не всех) пациентов с Т-клеточной лимфомой имеются антитела против вируса, и это указывает на то, что он может быть причиной Т-клеточной лимфомы не во всех случаях. Антитела против вируса в общей популяции не обнаружены, что указывает на не слишком широкое распространение этой инфекции.

Передача происходит главным образом при половом контакте и при обмене контаминированной кровью, например, при трансфузии или у инъекционных наркоманов. В США кровь для переливания проходит скрининг на антитела против HTVL-1 и HTVL-2 и уничтожается при положительном результате. В последние годы HTVL-1 и HTVL-2 находят в донорской крови с одинаковой частой. Серологические тесты на HTVL не имеют перекрестной реакции с ВИЧ.

Почти одновременно с обнаружением HTVL в Японии был выделен похожий вирус из злокачественных Т-клеток. В этой стране в сельских районах западного побережья острова был зафиксирован ряд случаев. Антитела в сыворотке лиц с лейкемией и в сыворотке у 25% здорового населения острова Кюсю реагировали с японским изолятом и HTVL-1. (Лишь небольшая часть инфицированных лиц заболели лейкемией, значит, инфицирования только HTVL недостаточно для того, чтобы вызывать рак.) Кроме того, HTVL-1 эндемичен для некоторых регионов Африки и стран Карибского бассейна, на что указывает высокая частота обнаружения антител. Число людей с положительными титрами антител в США очень невелико, за исключением определенной части юго-восточных штатов.

HTVL-2 имеет 60%-ю генетическую гомологичность с HTVL-1. Как и HTVL-1, он передается с кровью и спермой и инфицирует CD4+ клетки. Рутинные серологические тесты не отличают HTVL-1 от HTVL-2; для этого нужны другие методики, такие как ПЦР.

Вирус папилломы человека

Вирус папилломы человека (HPV, от англ. *human papillomavirus*) — один из двух вирусов, достоверно вызывающих опухоли у людей. Папилломы (бородавки) — опухоли доброкачественные, но могут прогрессировать и формировать карциномы, особенно у иммунокомпрометированных лиц. HPV инфицирует главным образом ороговевающий или слизистый эпителий. (Дополнительную информацию относительно HPV см. в гл. 38.)

Вирус папилломы — нуклеокапсидный ДНК-вирус с двухцепочечной кольцевой плотно скрученной ДНК и двадцатигранным нуклеокапсидом. В канцерогенезе HPV участвуют два белка, закодированные в генах HPV E6 и E7. Эти белки мешают активности белков, закодированных в двух генах — супрессорах опухолей, p53 и Rb (ретинобластома), имеющихся в нормальных клетках.

Существует не менее 100 различных типов HPV, многие из которых обусловливают разные клинические проявления. Например, вирусы от HPV-1 до HPV-4 причастны к появлению бородавок на подошвенной поверхности стоп, тогда как HPV-6 и HPV-11 вызывают бородавки в аногенитальной зоне (condylomata acuminate) и папилломы гортани. Определенные типы HPV, особенно типы 16 и 18, известны как причина карциномы шейки матки. Приблизительно 90% случаев аногенитального рака содержат ДНК этих типов HPV. В большинстве клеток аногенитальных опухолей ДНК вируса интегрирована в ДНК клетки и продуцирует белки E6 и E7.

Вирус Эпштейна–Барр

Вирус Эпштейна–Барр (EBV) относится к вирусам герпеса и выделен в Восточной Африке, из клеток людей, страдающих **лимфомой Беркитта**. EBV, возбудитель инфекционного мононуклеоза, трансформирует В-лимфоциты в культуре и вызывает лимфомы у мартышек. Кроме того, он ассоциируется с **назофарингеальной карциномой — опухолью**, встречающейся главным образом в Китае, а также с карциномой вилочковой железы и В-клеточной лимфомой в США. Однако клетки пациентов с лимфомой Беркитта в США не имеют признаков инфекции EBV. (Дополнительную информацию относительно EBV см. в гл. 37.)

Клетки, выделенные в Восточной Африке от людей, страдающих лимфомой Беркитта, содержат ДНК и ядерный антиген EBV. Лишь небольшая фракция многих копий ДНК EBV интегрирована; большинство вирусных ДНК присутствуют в цитоплазме в форме замкнутых колец.

Трудность доказательства того, что EBV — причина опухолей человека в том, что инфекция, вызванная этим вирусом, широко распространена, но опухоли встречаются редко. Считается, что инфекция EBV индуцирует пролиферацию В-клеток, повышая таким образом вероятность развития вторичных событий, таких как активация клеточного онкогена. В клетках лимфомы Беркитта клеточный онкоген *c-myc*, который в норме расположен на хромосоме 8, **транслоцируется** на хромосому 14 в зоне генов тяжелой иммуноглобулиновой цепи. Эта транслокация переносит ген *c-myc* ближе по отношению к активному промоутеру, и синтезируется большое количество *c-myc*-РНК. Известно, что онкоген *c-myc* кодирует фактор транскрипции, но роль этого фактора в онкогенезе не ясна.

Вирус гепатита В

Инфекция вирусом гепатита В (HBV) значительно более распространена у пациентов с первичной гепатоцеллюлярной карциномой (**гепатомой**). Эта взаимосвязь особенно явная в некоторых регионах Африки и Азии, где высока частота инфицирования HBV и гепатомой. Хроническая HBV-инфекция обычно вызывает цирроз печени; эти два события служат основными предрасполага-

ющими к гепатоме факторами. Часть генома HBV интегрирована в клеточную ДНК злокачественных клеток. Тем не менее причастности HBV к онкогенезу обнаружено не было. Интеграция ДНК HBV может вызвать вставочный мутагенез, приводящий к активации клеточного онкогена. (Дополнительную информацию относительно HBV см. в гл. 41.)

Вирус гепатита С

Хроническая инфекция, вызванная вирусом гепатита С (HCV), как и HBV, также предрасполагает к возникновению гепатоцеллюлярной карциномы. HCV относится к РНК-вирусам, не имеющим онкогена и образующим промежуточную ДНК во время репликации. Он вызывает хронический гепатит, который считается основным предрасполагающим событием. (Дополнительную информацию относительно HCV см. в гл. 41.)

Вирус герпеса человека 8

HHV-8, известный как вирус герпеса, ассоциирующийся с саркомой Капоши, может вызывать саркому Капоши. ДНК вируса была обнаружена в клетках саркомы, но роль вируса в онкогенезе остается неопределенной. (Дополнительную информацию относительно HHV-8 см. в гл. 37.)

Вакцины против рака

Существуют две вакцины, разработанные для предупреждения рака у человека: против HBV и HPV. Широкое применение вакцины против HBV в Азии значительно снизило частоту гепатоцеллюлярной карциномы. Вакцина против HPV, вызывающего карциному шейки матки, была разрешена для применения в США в 2006 г.

Могут ли вирусы, вызывающие опухоли у животных, вызывать рак у человека?

Нет данных о том, что вирусы опухолей животных вызывают опухоли у человека. Фактически, единственная доступная информация дает основания предполагать, что они не могут этого потому, что: (1) люди, которые были привиты полиовакциной, контаминированной вирусом SV40, болели раком не чаще, чем люди из контрольной, непривитой группы; (2) у солдат, привитых вакциной против желтой лихорадки, контаминированной вирусом птичьей лейкемии, частота опухолей не увеличивалась и (3) члены семей, чьи кошки умерли от лейкемии, вызванной вирусом кошачьей лейкемии не демонстрировали повышения частоты лейкемии, по сравнению с контрольными семьями. Следует, однако, обратить внимание, что некоторые клетки опухолей человека, а именно неходжкинской лимфомы, содержат ДНК вируса SV40, но связь этой ДНК со злокачественной трансформацией не ясна.

Вирусы, вызывающие опухоли у животных

1. ДНК-содержащие опухолевые вирусы

Важные ДНК-содержащие опухолевые вирусы перечислены в табл. 43–5.

Паповавирусы

Два наиболее характерных онкогенных паповавируса — **полиомавирус** и **вирус SV40**. Полиомавирус (*poly* означает много, *oma* — опухоль) вызывает широкий ряд гистологически различных опухолей после прививания новорожденным грызунам. Его естественный хозяин — мыши. Вирус SV40, который был изолирован из нормальных клеток почек макак резус, вызывает саркомы у новорожденных хомяков.

Для полиомавируса и вируса SV40 характерно много общих химических и биологических свойств, например, двухцепочечная кольцевая, туго скрученная ДНК с молекулярным весом 3×10^6 и двадцатигранный нуклеокапсид длиной 45 нм. Однако последовательность их ДНК и антигенность их белков совершенно различны. Оба вируса проходят литический (разрешающий) цикл в клетках своих естественных хозяев с выработкой дочерних вирусов. Однако когда они инфицируют клетки гетерологичных видов, начинается неразрешающий цикл, выработки дочерних вирусов не происходит, и возникает злокачественная трансформация клеток.

В трансформированных клетках ДНК вируса интегрируется в ДНК клетки, и происходит синтез только ранних белков. Некоторые из этих белков, например Т-антигены, описанные на с. 561, необходимы для индукции поддержания состояния трансформации.

Паповавирус человека JC служит причиной прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (см. гл. 44). Кроме того, он вызывает опухоли головного мозга у обезьян и хомяков. Нет данных о том, что он причастен к возникновению рака у человека.

Аденовирусы

Некоторые аденовирусы человека, особенно серотипы 12, 18 и 31, индуцируют саркомы у новорожденных хомяков и трансформируют клетки грызунов в культуре. Нет подтверждения, что эти вирусы вызывают опухоли у человека, и ДНК аденовируса не обнаружена в ДНК какой-либо из клеток опухолей человека.

В некоторых клетках аденовирусы проходят как разрешающий цикл, так и неразрешающий, трансформируя цикл в других. Линейная геномная ДНК (МВ 23×10^6) циркулирует внутри инициированных клеток, но — в противоположность паповавирусам, у которых геном интегрируется полностью — только небольшой участок (10%) аденовируса причастен к этому; а трансформация все-таки происходит. В участке закодированы несколько белков, один их которых является антигеном Т (тумор). Аденовирусный Т-антиген необходим для трансформации и антигенно отличается от Т-антигенов полиомавирусов и вируса SV40.

Таблица 43–5. Опухолевые вирусы

Нуклеиновая кислота	Вирус
ДНК	Паповавирусы (полиомавирус, вирус SV40); папилломавирусы; аденовирусы, особенно типы 12, 18 и 31; вирусы герпеса (вирус герпеса саймири); вирус оспы (вирус фибромы-миксомы)
РНК	Вирусы птичьей саркомы (вирус саркомы Роу); вирус птичьей лейкемии; вирус мышечной саркомы; вирус мышечной лейкемии

Вирусы герпеса

Известно, что несколько вирусов герпеса вызывают опухоли у животных. Четыре вида вируса герпеса вызывают **лимфомы** у нечеловекообразных обезьян. Вирусы герпеса саймири и ателес индуцируют Т-клеточные лимфомы у обезьян Нового света, а вирусы герпеса пан и папио трансформируют В-лимфоциты шимпанзе и бабуинов соответственно.

Вирус герпеса цыплят вызывает болезнь Марека — контагиозный, быстро растущий фатальный нейролимфоматоз. Иммунизация цыплят живой ослабленной вакциной приводит к значительному снижению числа случаев. Вирус герпеса причастен также к возникновению карциномы почек у лягушек.

Вирусы группы оспы

Два вируса из этой группы вызывают опухоли у животных: вирус фибромы-миксомы вызывает фибромы или миксомы у кроликов и других животных; опухолевый вирус обезьян Яба вызывает доброкачественную гистиоцитому у животных и людей-добровольцев. Информации об обоих вирусах очень мало.

2. РНК-содержащие опухолевые вирусы (ретровирусы)

Опухолевые РНК-вирусы были выделены у большого количества видов животных, а именно у змей, птиц и млекопитающих, включая нечеловекообразных обезьян (табл. 43–5). Они важны для изучения, так как повсеместно распространены, способны вызывать опухоли у изначального хозяина, малое число их генов взаимодействует с клеточными онкогенами (см. с. 557).

Опухолевые РНК-вирусы принадлежат к семейству ретровирусов (*ретро* означает реверс), названных так в связи с наличием **обратной транскриптазы** в вирионе. Этот фермент переписывает геномную РНК в двухцепочечную провирусную ДНК и жизненно важен для репликации. Вирусный геном состоит из двух идентичных смысловых молекул РНК. Каждая молекула имеет молекулярный вес приблизительно 2×10^6 (это единственные вирусы, которые диплоидны, т. е. имеют две копии своих геномов в вирионе). Две молекулы связаны вместе водородной связью при помощи дополнительных оснований, расположенных рядом с 5'-концом обеих молекул РНК. Эта связь рядом с 5'-концом

каждой РНК является транспортной РНК (тРНК), которая служит праймером[1] для транскрипции РНК в ДНК.

Двадцатигранный капсид окружен оболочкой с гликопротеиновыми пиками. Часть внутренних белков капсида является группоспецифическими антигенами, которые типичны для ретровирусов внутри вида. Существуют три важных морфологических типа ретровирусов, обозначаемые как B, C и D, в зависимости главным образом от локализации капсида или внутреннего содержимого. Большинство ретровирусов являются частицами C-типа, но вирус опухолей мышей относится к частицам B-типа, а ВИЧ, вызывающий СПИД, является частицей D-типа.

Последовательность генов РНК типичного вируса птичьей саркомы (саркомы Рауса) такая: *gag*, *pol*, *env* и *src*. Нетрансформирующие ретровирусы имеют три гена; в них потерян *src*. В области *gag* закодированы группоспецифические антигены, ген *pol* кодирует обратную транскриптазу, ген *env* кодирует два белка пиков оболочки, и ген *src* — протеинкиназу. В других онкогенных ретровирусах, таких как HTLV-1, есть пятый кодирующий регион (ген *tax*) рядом с концом 3', который кодирует белок, усиливающий транскрипцию вируса.

Функция последовательностей у концов 5' и 3' — интеграция провирусной ДНК и транскрипция мРНК из интегрированной провирусной ДНК полимеразой II РНК клетки хозяина. На каждом конце есть длинные концевые повторы[2], состоящие из нескольких участков, один из которых располагается рядом с концом 5', и служащие точкой связывания для тРНК-праймера.

После инфицирования клетки ретровирусом происходят следующие процессы: используя геномную РНК в качестве матрицы, обратная транскриптаза (РНК-зависимая ДНК-полимераза) синтезирует двухцепочечную провирусную ДНК. Затем эта ДНК интегрируется в клеточную ДНК. Интеграция провирусной ДНК является обязательным этапом, но специфической зоны для интеграции нет. Вставка вирусного длинного концевого повтора может усилить транскрипцию окружающих генов клетки хозяина. Если эти хозяйские гены окажутся клеточными онкогенами, может начаться злокачественная трансформация.

Обзор микроорганизмов

Краткий обзор микроорганизмов, описанных в этой главе, начинается на с. 966. Пожалуйста, обращайтесь к нему при быстром просмотре материала.

Практические вопросы:

USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Основы вирусологии», с. 1065) и Части XIII (с. 1141).

[1] Праймер тРНК действует как точка прикрепления первого диоксинуклеотида в самом начале синтеза ДНК. Праймер — это тРНК нормальных клеток, характерная для каждого ретровируса.

[2] Длина последовательности варьирует от 250 до 1200 оснований, в зависимости от вируса.

44

Медленные вирусные инфекции и прионы

«Медленные» инфекционные заболевания вызывает гетерогенная группа возбудителей, в которую входят как традиционные вирусы, так и нетрадиционные возбудители, не являющиеся вирусами, т. е. прионы. Прионами называются белок-содержащие частицы, не имеющие нуклеиновых кислот, высокоустойчивые к инактивации нагреванием, формальдегидом и ультрафиолетовым облучением в дозах, достаточных для инактивации вирусов. Следует обратить внимание, что прионы устойчивы к температурам, обычно применяемым для приготовления пищи, — факт, который может иметь значение при подозрении на их способность передаваться с пищей (см. вариант болезни Крейтцфельдта–Якоба (БКЯ) ниже). Прионы, однако, можно инактивировать препаратами, разрушающими белки и липиды, такими как фенол, эфир, NaOH и гипохлорит (см. гл. 28).

Белок приона закодирован в нормальном клеточном гене. Считается, что он функционирует в пути передачи сигнала в нейронах. Нормальный белок приона (известный как PrPC, или белок приона клеточный) имеет значительное количество альфа-спиралей. Когда альфа-спираль превращается в бета-складку (белок, известный как PrP^{SC}, или белок приона бараньей трясучки), эти аномальные формы собираются в филаменты, которые нарушают функцию нейрона и вызывают смерть клетки. Таким образом, прионы «репродуцируются» при помощи формы аномальной бета-складки, рекрутирующей нормальные альфа-спиральные формы, с изменением конформации. Следует обратить внимание, что нормальные альфа-спиральные формы и аномальные бета-складчатые формы имеют одинаковую последовательность аминокислот. Различается только их конформация. Специфическая клеточная РНК усиливает это конформационное изменение. Более детально прионы описаны в гл. 28.

У людей «медленные» возбудители вызывают заболевания **центральной нервной системы**, для которых характерен длительный инкубационный период, постепенное развитие и прогрессирующее, неизбежно фатальное течение. Для этих заболеваний не существует антимикробной терапии. Следует обратить внимание, что термин «медленные» относится к заболеванию, а не скорости репликации этих вирусов, вызывающих «медленные» заболевания. Скорость репликации этих вирусов аналогична таковой большинства других вирусов.

Заболевания человека, вызываемые прионами, например куру и БКЯ, называются **передающимися губчатыми энцефалопатиями** (TSE, от англ. *transmissible spongiform encephalopathies*). Термин «губчатые» отражает наличие дырочек, похожих на дырочки в швейцарском сыре или губке, образующихся в паренхиме мозга в результате гибели нейронов (рис. 44–1). Вирусных частиц в мозге людей с этими заболеваниями не обнаружено.

Термин «энцефалопатия» отражает патологический процесс в мозге без признаков воспаления. Энцефалитом, напротив, называется воспалительный про-

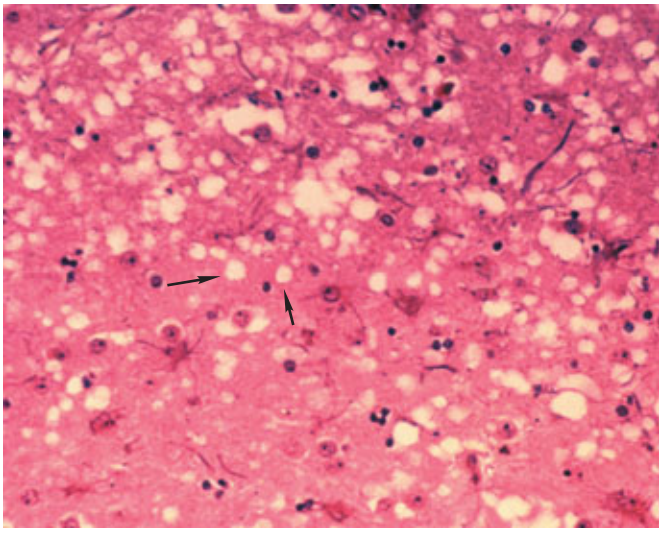


Рис. 44–1. Прионовая губчатая энцефалопатия (болезнь коровьего бешенства). Стрелки указывают на губчатость («дырочки швейцарского сыра») в мозге коровы с болезнью коровьего бешенства. Мозг пациента с БКЯ выглядит похожим образом. (С разрешения: AI Jenny, Public Health Image Library, CDC.)

цесс в мозге, при котором присутствуют нейтрофилы или лимфоциты. При TSE воспалительный процесс в мозге отсутствует.

Инфекционность возбудителя куру или БКЯ (прионов) была сначала установлена по инокуляции материала из мозга инфицированных пациентов в мозг приматов с последующим серийным переносом в мозг других приматов.

Следует обратить внимание, что заражение как куру, так и вариантом БКЯ (а также бычьей губчатой энцефалопатией (BSE) — коровьим бешенством) происходит через пищу. Такой путь проникновения подразумевает, что прионы должны выживать в условиях пищеварения в кишечнике и затем проникать через его слизистую оболочку. Прионовые белки затем размножаются в фолликулярных дендритных клетках лимфатической ткани, например в пейеровых бляшках. Затем прионы распространяются в селезенку, куда их заносят мигрирующие дендритные клетки. Из селезенки они попадают в центральную нервную систему, по-видимому, через симпатические нервы.

Вероятно, что прионы доставляют в мозг лимфоциты, поскольку доказан случай передачи БКЯ в результате переливания крови. Кроме того, имеются случаи **ятрогенной** передачи БКЯ, т. е., в медицинском контексте, через трансплантат роговицы, трансплантат менингеальной оболочки, имплантированные в мозг электроды и экстракт гормона роста, полученный из гипофиза человека.

Имеются свидетельства того, что квинакрин и другие аналоги акридина ингибируют формирование патологического PrP^{SC} в культуре клеток. Эти препараты в настоящее время проходят испытания в экспериментах на животных относительно их способности лечить или предупреждать заболевания, вызываемые прионами.

Заболевания, вызываемые прионами, можно классифицировать на три категории: очевидно **передаваемые** (**инфекционные**), такие как куру; очевидно **наследственные** (**генетические**), такие как фатальная семейная инсомния, и другие **спорадические** (не инфекционные и не наследственные), такие как почти все случаи БКЯ. Спорадические случи, возможно, являются следствием спонтанных соматических мутаций у инфицированных лиц.

Медленные заболевания, вызываемые традиционными вирусами

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) — фатальное демиелинизирующее заболевание белого вещества головного мозга (т. е. лейкоэнцефалопатия), поражающее множество зон мозга (т. е. мультифокальная). Следует обратить внимание, что это не энцефалит, поскольку воспаления в мозге нет.

Клиническая картина включает нарушение полей зрения, слабость и психические расстройства. Заболевание быстро прогрессирует до слепоты, деменции и комы, большинство пациентов умирает в течение 6 месяцев. Развивается главным образом у лиц с нарушениями клеточного иммунитета, особенно у пациентов со СПИДом и получающих противоопухолевую химиотерапию или иммуносупрессоры после трансплантации органа. У некоторых пациентов, применявших моноклональное антитело натализумаб, развилась ПЛМ. Такие же случаи наблюдались при профилактике отторжения трансплантата при помощи микофенолата. В табл. 44–1 представлены некоторые важные характеристики медленных вирусных заболеваний, вызываемых традиционными вирусами у людей.

ПМЛ вызывает вирус JC, член семейства полиомавирусов. Полиомавирусы относятся к безоболочечным вирусам с кольцевой двухцепочечной геномной ДНК. Вирус JC инфицирует и убивает олигодендроглию, вызывая демиелиниза-

Таблица 44–1. Основные признаки медленных вирусных заболеваний, вызываемых традиционными вирусами

Заболевание	Вирус	Семейство вирусов	Важные свойства
Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия	Вирус JC	Паповавирус	Инфекция широко распространена; заболевание возникает только у иммунокомпрометированных лиц
Подострый склерозирующий панэнцефалит	Вирус кори	Парамиксовирус	Заболевание возникает только у маленьких детей с дефектным вирусом в мозге
СПИД	ВИЧ	Ретровирус	ВИЧ-инфицированные CD4+ клетки; например, макрофаги мозга

цию. Нейроны не повреждаются. Антитела к вирусу JC находят приблизительно в 75% проб нормальной сыворотки, что указывает на широкое распространение инфекции. Заболевание развивается, когда латентный вирус JC активизируется у иммунокомпрометированных пациентов. Вирус персистирует в почках и выводится с мочой. Диагноз обычно выставляется по результатам ПЦР-анализа материала из биопсии мозга или спинномозговой жидкости. Эффективного противовирусного лечения нет, но можно рекомендовать цидофовир.

Подострый склерозирующий панэнцефалит

Подострый склерозирующий панэнцефалит (SSPE, от англ. *subacute sclerosing panencephalitis*) — медленно прогрессирующее заболевание, для которого характерны воспалительные изменения многих зон мозга. Это редкое нарушение возникает у **детей**, инфицированных **вирусом кори** несколькими годами ранее. SSPE представляет собой персистирующую инфекцию вариантом вируса кори, который не может завершить собственную репликацию. Об этом говорит ряд данных.

(1) Тельца включения содержат спиральный нуклеокапсид, который вступает в реакцию с антителами к вирусу кори, наблюдаемому в пораженных нейронах.
(2) При совместном культивировании с разрешающими клетками в культуре из этих клеток можно индуцировать вирус, очень похожий на вирус кори. Индуцированный вирус имеет другой матриксный белок; этот белок важен для сборки вируса.
(3) У пациентов наблюдаются высокие титры коревых антител в крови и спинномозговой жидкости.
(4) SSPE практически исчез в США после широкого распространения иммунизации коревой вакциной.

Прогрессирующий панэнцефалит возможен также у пациентов с врожденной краснухой.

Синдром приобретенного иммунодефицита

СПИД вызывается вирусом иммунодефицита человека — членом лентивирусной группы ретровирусов. Для заболевания характерны длинный латентный период и прогрессирующее течение с возможным вовлечением центральной нервной системы. Более подробно ВИЧ описан в гл. 45.

Медленные заболевания, вызываемые прионами

Человек заболевает пятью формами инфекционного губчатого энцефалита, передаваемого прионами: куру, БКЯ, вариантом БКЯ, синдромом Герстманна–Штраусслера–Шейнкера (GSS) и фатальной семейной инсомнией. В табл. 44–2 представлены некоторые важные свойства медленных вирусных заболеваний, вызванных прионами.

Таблица 44–2. Важные свойства медленных вирусных заболеваний, вызванных прионами

Заболевание	Патогенез	Важные свойства
Куру	Передача/инфекция	Инфицирование возможно при поедании или прямом контакте с тканями мозга; встречается среди членов племен в Новой Гвинее
Болезнь Крейтцфельдта–Якоба	1. Передача/инфекция	Возможна ятрогенная передача при пересадке роговицы, имплантации электродов в мозг и с гормоном роста
	2. Наследственный/генетический	Мутация в клетках зародыша
	3. Спорадический	Не установлено связи с какой-либо известной причиной; возможны новые мутации в соматических клетках; наиболее типичная форма
Вариант болезни Крейтцфельдта–Якоба	Передача/инфекция	Возможно, приобретается при употреблении в пищу мяса или нервных тканей животных с коровьим бешенством
Синдром Герстманна–Штраусслера–Шейнкера	Наследственный/генетический	Мутация в клетках зародыша
Фатальная семейная инсомния	Наследственный/генетический	Мутация в клетках зародыша

Куру

Для этого фатального заболевания характерны прогрессирующий тремор и атаксия, но не деменция. Оно встречается *только* среди представителей **племен форе в Новой Гвинее**. Оно передавалось во время ритуала, сопровождавшегося вскрытием черепов мертвых людей и поеданием мозга. Есть два пути приобретения этого заболевания: либо при употреблении в пищу мозга, либо через порезы кожи, полученные во время приготовления мозга, через которые ткань мозга попадает в организм. После прекращения этой практики болезнь почти исчезла. Возбудители куру и БКЯ (см. ниже) серийно передавались приматам.

Болезнь Крейтцфельдта–Якоба

Гистологическое исследование мозга пациентов с БКЯ и куру продемонстрировало губчатые (губка, или «швейцарский сыр») изменения, похожие на те, которые наблюдаются при бараньей трясучке у овец (см. ниже). Губчатые изменения возникают скорее в результате вакуолизации нейронов и их утраты, чем демиелинизации. Баранью трясучку вызывают прионы, они найдены в головном мозге пациентов с БКЯ.

В противоположность куру, БКЯ **спорадически обнаруживается во всем мире**, заболевание не связано с полом. Частота БКЯ составляет приблизительно 1 случай на 1 млн человек, и риск возникновения заболевания не повышают тип питания, род занятий или контакт с животными. Частота заболеваемости у вегетарианцев не отличается от этого показателя у остальных. В странах, где животные страдают бараньей трясучкой, она не отличается от частоты в странах, где этого

заболевания у животных нет. Данных в пользу передачи от человека к человеку или через плаценту нет.

Риск заболевания для медицинского персонала, работающего с этими пациентами, такой же, как среди остального населения, в связи с чем необходимости носить перчатки и маски нет. Следует соблюдать стандартные меры предосторожности при получении инфекционных проб. Есть случаи **ятрогенной передачи**, например, при пересадке роговицы, через интрацеребральные электроды, с гормонами, экстрагированными из гипофиза человека, и при использовании трупных мозговых оболочек в качестве протезов. Описан только один подтвержденный случай передачи БКЯ при переливании крови, внутривенное применение лекарств/наркотиков не сопровождается повышением риска. Адекватная стерилизация материалов, контаминированных возбудителем БКЯ, включает либо автоклавирование, либо обработку гипохлоритом натрия.

Основой клинической картины БКЯ являются деменция (включая поведенческие изменения, снижение памяти и оглушенность) и миоклонические судороги. Дополнительные клинические признаки включают атаксию, афазию, утрату зрения и гемипарез. Симптоматика обычно развивается постепенно и прогрессирует неумолимо. В терминальной стадии пациент утрачивает речь и подвижность, затем впадает в кому. Около 80% пациентов умирают в течение 1 года. Большинство заболевших относятся к возрастной группе от 50 до 70 лет.

Предположительный диагноз БКЯ может быть выставлен на основании выявления при патологическом исследовании губчатых изменений в биопсийном материале из головного мозга. Наблюдаются утрата нейронов и глиоз, в некоторых случаях — амилоидные бляшки. При варианте БКЯ наблюдаются «цветистые» бляшки, состоящие из цветкоподобных амилоидных бляшек, окруженных ореолом вакуолей. Характерные изменения возможны при визуализирующих методиках и электроэнцефалографии. Признаков воспаления нет, т. е. нейтрофилы и лимфоциты отсутствуют. Содержание форменных элементов и рутинный анализ спинномозговой жидкости находится в норме. Диагноз подтверждает обнаружение в спинномозговой жидкости нормального белка головного мозга, который называется 14-3-3.

Специфическая диагностика БКЯ обычно основывается на иммуногистохимическом анализе, при котором применяются меченые антиприоновые антитела для окраски пробы из головного мозга пациента. Поскольку в организме человека не вырабатываются антитела против прионовых белков, серологических тестов для диагностики нет. (Антитела, используемые для иммуногистохимических лабораторных тестов, вырабатываются на других животных, у которых прионы человека иммуногенны.) В отличие от вирусов, прионы не могут расти в культуре, в связи с чем отсутствуют и диагностические тесты, основанные на этой методике.

Тонзиллярная ткань, взятая у пациентов с вариантом БКЯ, дала положительную реакцию на прионовые белки при анализе с применением моноклональных антител. Использование тонзиллярной или другой подобной лимфоидной ткани может избавить от необходимости биопсии мозга. В обонятельном эпителии пациентов с БКЯ также были выявлены патологические прионовые белки.

Лечения БКЯ не разработано, лекарств или вакцин для профилактики также не существует.

Хотя большинство случаев БКЯ возникают спорадически, около 10% случаев — наследственные. Наследственная (семейная) форма передается как аутосомно-доминантный признак. У этих пациентов были обнаружены 12 различных точечных мутаций и несколько вставочных мутаций в гене прионового белка. Одна из них, точечная мутация в кодоне 102, является той же мутацией, которую находят у пациентов с **синдромом GSS** — другого медленного заболевания центральной нервной системы человека. Основные клинические проявления GSS представлены мозжечковой атаксией и спастическим парапарезом. Наследственные формы этих заболеваний можно предупредить выявлением носителей при генетическом консультировании.

Есть три варианта происхождения губчатых энцефалопатий: **инфекционный**, **наследственный** и **спорадический**. Инфекционные формы передачи характерны для куру и, возможно, варианта БКЯ (см. ниже). Передача инфекционного агента была документирована при серийном пассаже материала из мозга пациента с БКЯ на шимпанзе. Наследственную форму лучше всего иллюстрируют синдром GSS, описанный выше, и заболевание под названием «фатальная семейная инсомния». Термин «спорадический» означает появление заболевания в отсутствии инфекционной или наследственной причины.

Фатальная семейная инсомния — очень редкое заболевание, для которого характерны прогрессирующая инсомния, дизавтономия (дисфункция автономной нервной системы), вызывающая различную симптоматику, деменцию и смерть. У пациентов с этим заболеванием находят специфические мутации в прионовых белках.

Вариант болезни Крейтцфельдта–Якоба

В 1996 г. в Великобритании было зарегистрировано несколько случаев БКЯ в результате употребления в пищу говядины. Эти случаи легли в основу нового варианта БКЯ (vБКЯ, или nvБКЯ), поскольку болезнью поражались значительно более молодые, чем обычно, люди, а клиническая картина и другие данные отличались от таковых при типичной форме. Никто из пострадавших не употреблял в пищу говяжий или бараний мозг, но материалы мозга могли быть компонентом таких мясных продуктов, как колбаса.

Вариантом БКЯ заболевают только люди, гомозиготные по замене в гене прионового белка по положению 129 на метионин. Люди, гетерозиготные или те, чей нативный прионовый белок гомозиготен по валину в положении 129, vБКЯ не заболевают. Эти данные подтверждают, что прионовые белки с метионином легче складываются в патологические формы бета-листков.

Прионы, выделенные у людей с «вариантом БКЯ», химически похожи на прионы, выделяемые при коровьем бешенстве, в бóльшей степени, чем они похожи на другие прионы. Это говорит в пользу гипотезы о том, что вариант БКЯ является следствием употребления в пищу говядины. Нет данных, подтверждающих, что употребление в пищу баранины связано с вариантом БКЯ. В феврале 2009 г. vБКЯ был диагностирован у 209 человек, 165 из которых жили в Соединенном Королевстве. Три случая vБКЯ были зарегистрированы в США, два из которых предположительно были занесены из Соединенного Королевства. Все случаи vБКЯ были обнаружены у людей, живших в странах, где выявлена болезнь коровьего бешенства или у посещавших их.

Неизвестно, сколько людей являются носителями патогенного приона в латентной (бессимптомной) форме. Возможность того, что люди, являющиеся бессимптомными носителями приона vБКЯ, которые могут быть источником инфекции для других, например через переливание крови, привела к тому, что отделения переливания крови исключили из числа доноров лиц, живших в Великобритании более 6 месяцев.

Медленные заболевания у животных

Медленные инфекционные заболевания животных служат важными моделями для исследования болезней человека. К ним относятся баранья трясучка, висна (болезни овец) и BSE (болезнь коровьего бешенства, или коровья губчатая энцефалопатия, — заболевание крупного рогатого скота, которое, возможно, возникает при поедании тканей овец крупным рогатым скотом). Хроническая изнурительная болезнь встречается у оленей и лосей. Висну вызывает вирус, остальные заболевания вызывают прионы.

Баранья трясучка

Баранья трясучка — заболевание овец, для которого характерны тремор, атаксия и зуд, в результате которого овцы стирают свою шерсть о заборы. Инкубационный период длится много месяцев. В ткани головного мозга пораженных животных наблюдается губчатая дегенерация без воспаления. Оно передается мышам и другим животным через экстракт мозга, не содержащий определяемых вирусных частиц. Исследования на мышах показали, что инфекционность ассоциировалась с белком, имеющим молекулярный вес 27 000 Да и известным как прион (см. с. 365).

Висна

Висна — заболевание овец, для которого характерны пневмония и демиелинизирующее поражение головного мозга. Его вызывает вирус висна, входящий в подгруппу лентивирусов группы ретровирусов, а поэтому имеющий одноцепочечную диплоидную геномную РНК и РНК-зависимую ДНК-полимеразу в вирионе. Считается, что интеграция провирусной ДНК в ДНК клетки хозяина важна для персистирования вируса в хозяине, а следовательно, и длительности инкубационного периода и длительного прогрессирующего течения.

Коровья губчатая энцефалопатия

Коровья губчатая энцефалопатия (BSE) известна также как болезнь коровьего бешенства. Коровы (и другой крупный рогатый скот) становятся агрессивными, атаксичными и вскоре погибают. Животные заболевают, поедая корм, содержащий добавки из органов, например, мозга овец, инфицированных прионами. (Возможно, что BSE возникает у коров в результате мутации в гене, кодирующем прионовый белок.)

BSE эндемичен для Великобритании. В 1988 г. в этой стране было запрещено обогащение кормов органами овец, и тысячи коров были уничтожены. Такие меры привели к значительному снижению числа новых случаев BSE. Заболевание было обнаружено у коров и в других европейских странах, таких как Франция, Германия, Италия и Испания, где существует серьезное беспокойство по поводу возможности заболевания vБКЯ людей. Было сообщение о двух случаях BSE в США.

Хроническая изнурительная болезнь

Хроническая изнурительная болезнь (CWD, от англ. *chronic wasting disease*) — хроническое заболевание оленей и лосей, встречающееся в США. Поскольку имеется серьезное подозрение, что vБКЯ передается при употреблении в пищу мяса, существует беспокойство относительно употребления в пищу мяса оленей и лосей (добытых на охоте). В 2002 г. появилось сообщение о нейродегенеративном заболевании, развившемся в 1990-х годах у трех мужчин, употреблявших мясо добытых на охоте животных. Одно из этих заболеваний было зафиксировано как БКЯ. Была ли в данном случае причинная связь, не ясно, наблюдение продолжается. Это беспокойство усилилось в 2006 г., когда прионы были обнаружены в мышцах оленя с CWD, но не в мышцах здоровых оленей.

Обзоры микроорганизмов

Краткий обзор микроорганизмов, описанных в этой главе, начинается на с. 967. Пожалуйста, обращайтесь к нему при быстром просмотре материала.

Практические вопросы:

USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Основы вирусологии», с. 1065) и Части XIII (с. 1141).

45

Вирус иммунодефицита человека

Заболевания

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)[1] служит причиной синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД).

Оба типа вируса, ВИЧ-1 и ВИЧ-2, вызывают СПИД, но ВИЧ-1 распространен по всему миру, тогда как ВИЧ-2 встречается главным образом в Западной Африке. В этой главе описан ВИЧ-1, если другое не оговорено особо.

Характеристика

ВИЧ — один из двух важных Т-клеточных лимфотропных ретровирусов человека (второй из них — вирус Т-клеточной лейкемии человека). ВИЧ преимущественно инфицирует и **убивает лимфоциты Т-хелперы** (CD4), что ведет к утрате клеточного иммунитета и высокой вероятности развития у хозяина **оппортунистических инфекций**. Другие клетки (например, макрофаги и моноциты), имеющие CD4-белки на поверхностях, тоже могут быть инфицированы.

ВИЧ принадлежит к лентивирусной субгруппе ретровирусов, которая вызывает медленные инфекции с длительным инкубационным периодом (см. гл. 44). ВИЧ имеет плиткообразное (тип D) внутреннее строение, окруженное оболочкой, содержащей вирус-специфические гликопротеины (gp120 и gp41) (рис. 45–1 и 45–2). Геном ВИЧ состоит из двух идентичных молекул одноцепочечной смысловой РНК, и его можно назвать **диплоидным**. ВИЧ обладает наиболее сложным среди известных ретровирусов геномом (рис. 45–3). Кроме трех типичных ретровирусных генов *gag*, *pol* и *env*, в которых закодированы структурные белки, геном РНК имеет шесть регуляторных генов (табл. 45–1). Два из этих регуляторных генов, *tat* и *rev*, необходимы для репликации, другие четыре, *nef*, *vif*, *vpr* и *vpu*, для репликации не нужны и называются дополнительными генами.

В гене *gag* закодированы внутренние «сердцевинные» белки, наиболее важен из которых p24, антиген, используемый в серологических тестах. В гене *pol* закодировано несколько белков, включая обратную транскриптазу вириона, которая синтезирует ДНК, используя геномную РНК в качестве матрицы, интегразу, которая встраивает вирусную ДНК в ДНК клетки, и протеазу, которая расщепляет различные вирусные белки-предшественники. В гене *env* закодирован gp160, предшественник гликопротеина, который расщеплен и формирует два оболочечных (поверхностных) гликопротеина, gp120 и gp41.

[1] В прошлом известный как человеческий Т-лимфотропный вирус 3-го типа (HTLV-3), лимфаденопатия-ассоциированный вирус (LAV) и СПИД-связанный вирус (ARV).

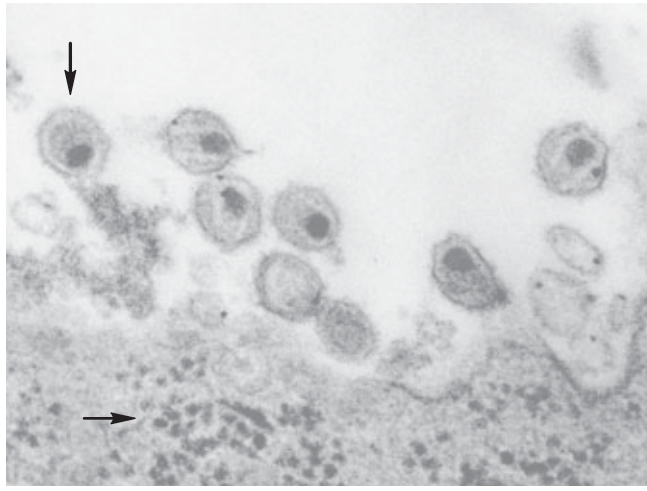


Рис. 45–1. Электронная микрофотография ВИЧ. Большая стрелка указывает на зрелый вирион ВИЧ, который только что вышел из инфицированного лимфоцита внизу снимка. Маленькая стрелка указывает на несколько появляющихся вирионов в цитоплазме непосредственно перед почкованием от клеточной мембраны. (С разрешения: A. Harrison, P. Feirino E. Palmer, Public Health Library, CDC.)

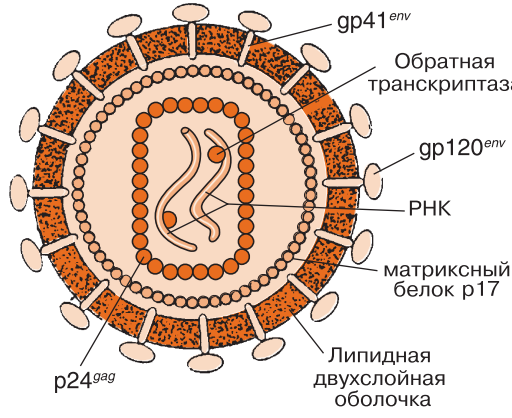


Рис. 45–2. Поперечный разрез ВИЧ. Внутри показаны две молекулы вирусной РНК, связанные с обратной транскриптазой. Окружающий эти структуры прямоугольный нуклеокапсид состоит из белков p24. Следует обратить внимание, что вирусные интеграза и протеаза тоже расположены внутри нуклеокапсида (в дополнение к обратной транскриптазе), но из-за недостатка места на рисунке они не представлены. Снаружи расположены два оболочечных белка gp120 и gp41, которые вставлены в двухслойную оболочку, образовавшуюся из клеточной мембраны. (С разрешения из: Green WC. Mechanisms of disease: the molecular biology of human immunodeficiency virus type I infection. *NEJM*. 1991;324(5):309.)

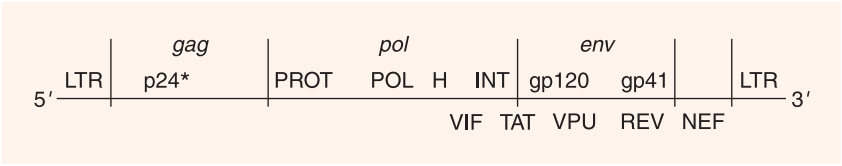


Рис. 45–3. Геном ВИЧ. Выше линии расположены три гена основных структурных белков: (1) *gag* кодирует внутренние группоспецифические антигены, например p24; (2) *pol* кодирует полимеразный белок (обратную транскриптазу), которая имеет четыре ферментные функции: протеазы (PROT), полимеразы (POL), РНКазы H (H) и интегразы (INT); (3) *env* кодирует два оболочечных гликопротеина, gp120 и gp41. Ниже линии расположены пять регуляторных генов: вирусный инфицирующий фактор (VIF), трансактивирующий белок (TAT), вирусный белок U (VPU), регулятор экспрессии вирусного белка (REV) и отрицательный регуляторный фактор (NEF). На обоих концах расположены длинные концевые повторы (LTR), которые служат точками начала транскрипции. В пределах 5'-конца: LTR — точка связывания с белком TAT, который называется трансактивирующим ответным элементом (TAR). TAT усиливает инициацию транскрипции вирусной мРНК (* p24 и другие более мелкие белки, такие как p17 и p7, закодированы в гене gag.)

Таблица 45–1. Гены и белки ВИЧ

Ген	Белки, закодированные в этом гене	Функция белков
I. Структурные гены, обнаруживаемые во всех ретровирусах		
gag	p24, p7	Нуклеокапсид
	p17	Матрица
pol	Обратная транскриптаза[1]	Переписывает геномную РНК в ДНК
	Протеаза	Расщепляет полипептиды-предшественники
	Интеграза	Интегрирует вирусную ДНК в ДНК клетки-хозяина
env	Gp120	Прикрепление к белку CD4
	Gp41	Слияние с клеткой-хозяином
II. Регуляторные гены, обнаруживаемые в ВИЧ и необходимые для репликации		
tat	*Tat*	Активация транскрипции вирусных генов
rev	*Rev*	Транспортировка поздних мРНК из ядра в цитоплазму
III. Регуляторные гены, обнаруживаемые в ВИЧ и не требующиеся для репликации (дополнительные гены)		
nef	*Nef*	Снижает количество CD4-белков и белков MHC I класса на поверхности инфицированных клеток; индуцирует смерть неинфицированных цитотоксических Т-клеток; играет важную роль в патогенезе SIV[2]
vif	*Vif*	Усиливает инфекционность, ингибируя действие APOBEC3G (фермента, вызывающего гипермутацию в ретровирусной ДНК)
vpr	*Vpr*	Транспортирует сердцевину вируса из цитоплазмы в ядро в неделящихся клетках
Vpu	*Vpu*	Усиливает выброс вириона из клетки

[1] Обратная транскриптаза также обладает рибонуклеазной H-активностью, которая разрушает геномную РНК, что позволяет собрать вторую цепочку ДНК.
[2] Мутанты гена *nef* вируса иммунодефицита обезьян (SIV) не вызывают СПИД у обезьян.

На основании различий в последовательности оснований гена, в котором закодирован gp120, ВИЧ можно подразделить на подтипы (**клады**), обозначаемые от A до I. Клад B представляет собой наиболее типичный подтип в Северной Америке. Подтип B преимущественно инфицирует мононуклеарные клетки и легко передается во время анального сексуального контакта, тогда как подтип E преимущественно инфицирует клетки женских половых путей и легко передается во время традиционных половых отношений.

В нуклеокапсиде расположено три фермента: **обратная транскриптаза**, **интеграза** и **протеаза** (см. рис. 45–2).

Обратная транскриптаза — это РНК-зависимая ДНК-полимераза, наличие которой определяет название семейства ретровирусов. Этот фермент переписывает геномную РНК в провирусную ДНК. Обратная транскриптаза является ферментом с двумя функциями и обладает рибонуклеазной H-активностью. Рибонуклеаза H разрушает РНК, когда она пребывает в форме РНК–ДНК- гибридной молекулы. Деградация геномной РНК вируса — критически важный этап в синтезе двухцепочечной провирусной ДНК. Другой важный фермент внутри вириона, интеграза, осуществляет интеграцию провирусной ДНК в ДНК клетки-хозяина. Вирусная протеаза расщепляет полипротеины-предшественники на функциональные вирусные полипептиды.

Еще один критически важный ген — это ***tat*** (от англ. *transactivation of transcription* — трансактивация транскрипции)[1], в котором закодированы белки, усиливающие транскрипцию вирусного (а возможно, и клеточного) гена.

Белок Tat и другой ВИЧ-кодированный регуляторный белок под названием Nef подавляют синтез белков MHC I класса, таким образом снижая способность цитотоксических Т-клеток убивать ВИЧ-инфицированные клетки. Другой критически важный регуляторный ген, *rev*, контролирует транспорт поздней мРНК из ядра в цитоплазму. Функция четырех дополнительных генов описана в табл. 45–1.

Дополнительный белок Vif (от англ. *viral infecfivity* — вирусная инфекционность) усиливает инфекционность ВИЧ, ингибируя действие APOBEC3G, фермента, вызывающего гипермутацию в ретровирусной ДНК. APOBEC3G является «аполипопротеин B РНК-редактирующим ферментом», который дезаминирует цитозины как в мРНК, так и в ретровирусной ДНК, таким образом инактивируя эти молекулы и снижая инфекционность. APOBEC3G рассматривается как важный участник врожденной иммунной защиты от ретровирусной инфекции. ВИЧ защищает сам себя от этой врожденной иммунной защиты, продуцируя Vif, который противодействует APOBEC3G, таким образом предупреждая возникновение гипермутаций.

Есть несколько важных антигенов ВИЧ.

(1) gp120 и gp41 являются **типоспецифическими оболочечными гликопротеинами**. Антиген gp120 выступает над поверхностью и взаимодействует с рецепторами CD4 (и вторым белком, хемокиновым рецептором) на поверхности клетки. Антигены gp41 вставлены в оболочку и осуществляют

[1] Трансактивация означает активацию транскрипции генов, удаленных от гена, т. е. других генов на той же самой провирусной ДНК или на клеточной ДНК. Одна из точек действия белка Tat — длинный концевой повтор на 5'-конце вирусного генома.

слияние вирусной оболочки с клеточной мембраной во время инфицирования. Ген, в котором закодирован gp120, быстро мутирует, в результате чего образуется много **антигенных вариантов**. Наиболее иммуногенный регион gp120 называется петлей V3; это одна из зон, которая антигенно варьирует в значительной степени. Антитела против gp120 нейтрализуют инфекционность ВИЧ, но быстрое появление gp120-вариантов затрудняет изготовление эффективной вакцины. Высокая скорость мутаций может быть следствием редактирующей функции обратной транскриптазы.

(2) Группоспецифический антиген p24 расположен в сердцевине, о его вариабельности данных нет. Антитела против p24 не нейтрализуют инфекционность ВИЧ, но служат важными серологическими маркерами инфекции.

Спектр естественных хозяев ВИЧ ограничен человеком, хотя некоторых приматов можно инфицировать в лаборатории. ВИЧ не является **эндогенным вирусом человека**, т. е. никаких следов ВИЧ в нормальных клетках человека не найдено. Есть свидетельства того, что шимпанзе, живущие в Западной Африке, были источником ВИЧ-1.

Был выделен ряд вирусов, похожих на ВИЧ.

(1) В 1986 г. в Западной Африке у пациентов со СПИДом был выделен вирус иммунодефицита человека 2-го типа (ВИЧ-2). Белки ВИЧ-2 только на 40% идентичны таковым в изолятах исходного ВИЧ. ВИЧ-2 остается локализованным главным образом в Западной Африке и передается в значительно меньшей степени, чем ВИЧ-1.

(2) У обезьян со СПИД-подобным заболеванием был выделен вирус иммунодефицита обезьян (SIV). Антитела некоторых женщин в Африке перекрестно реагируют с SIV. Белки SIV похожи на белки ВИЧ-2 в большей степени, чем они похожи на исходные изоляты ВИЧ.

(3) Т-клеточный лимфотропный вирус человека типа 4 (HTVL-4) инфицирует Т-клетки, но не убивает их и не ассоциируется ни с одним из заболеваний.

Цикл размножения

В целом, репликация ВИЧ соответствует типичному циклу ретровирусов (рис. 45–4). Первый шаг в проникновении ВИЧ в клетку состоит в связывании белка оболочки вириона gp120 с белком CD4 на поверхности клетки. Затем белок gp120 вириона взаимодействует со вторым белком на поверхности клетки, одним из **хемокиновых рецепторов**. Затем белок gp41 вириона осуществляет слияние вирусной оболочки с клеточной мембраной, и сердцевина вириона, содержащая нуклеокапсид, геномную РНК и реверсивную транскриптазу, проникает в цитоплазму.

Хемокиновые рецепторы, такие как белки CXCR4 и CCR5, необходимы для проникновения ВИЧ в CD4+ клетки. Тропные к Т-клеткам штаммы ВИЧ связываются с CXCR4, тогда как тропные к макрофагам штаммы связываются с CCR5. Мутации в гене, кодирующем CCR5, обеспечивают человеку защиту от инфекции ВИЧ. Гомозиготы полностью резистентны к инфекции, у гетерозигот заболевание прогрессирует медленнее. Приблизительно 1% жителей Западной Европы в прошлых поколениях имеют гомозиготные мутации в этом

гене, и около 10–15% являются гетерозиготными. Лучше других изучены характеристики мутации дельта-32, в которой 32 пары оснований удалены из гена CCR5.

В цитоплазме обратная транскриптаза переписывает геномную РНК в двухцепочечную ДНК, которая мигрирует в ядро, где встраивается в ДНК клетки-хозяина. В разные места ДНК клетки-хозяина может встраиваться вирусная ДНК или множество копий вирусной ДНК. Встраивание осуществляет закодированная в вирусе эндонуклеаза (интеграза). Вирусная мРНК транскрибируется из провирусной ДНК РНК-полимеразой клетки-хозяина (усиленной закодированным в вирусе Tat-белком) и транслируется в несколько больших полипротеинов. Полипротеины Pol и Gag расщепляются закодированной в вирусе протеазой, в то время как белок Env расщепляется протеазой клетки.

Полипротеин Gag расщепляется и формирует основной сердцевинный белок (p24), матричный белок (p17) и несколько белков меньшего размера. Полипротеин Pol расщепляется и формирует обратную транскриптазу, интегразу и протеазу. В цитоплазме формируется незрелый вирион, содержащий полипротеины-предшественники, и происходит расщепление вирусной протеазой по мере

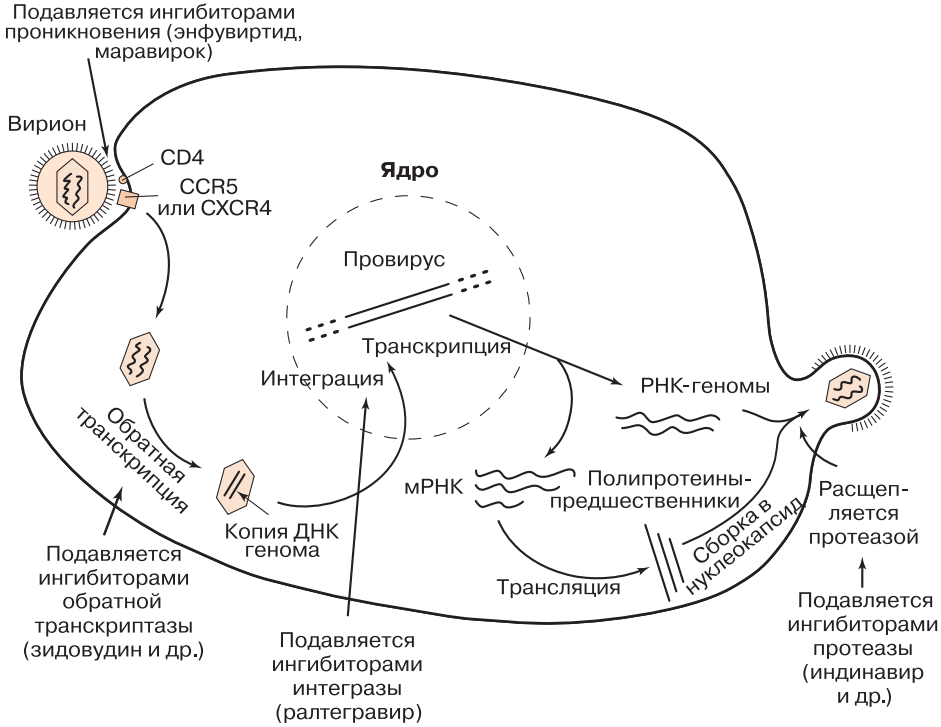


Рис. 45–4. Репликативный цикл ВИЧ. Указаны точки действия важных противовирусных препаратов. Способы действия ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов протеазы описаны в гл. 35. (С разрешения из: Ryan K *et al. Sherris Medical Microbiology*. 3rd ed. Впервые опубликовано Appleton & Lange. Copyright 1994 McGrow-Hill.)

того, как незрелый вирион отпочковывается от мембраны клетки. В процессе этого расщепления возникает зрелый, инфицирующий вирион.

Следует обратить внимание, что репликация ВИЧ зависит как от белков клетки, так и от белков вируса. К первым, необходимым во время ранних событий, относятся CD4, а также хемокиновые рецепторы CCR5 и CXCR4. Белки клетки, такие как актин и тубулин, участвуют в продвижении вирусной ДНК в ядро. Клеточный белок циклин T1 и вирусный белок Tat являются частью комплекса, который транскрибирует вирусную мРНК. Клеточные белки также участвуют в процессе почкования, при котором вирус покидает клетку.

Способ передачи и эпидемиология

Передача ВИЧ происходит при половом контакте и при переливании инфицированной крови. Перинатальная передача от инфицированной матери новорожденному также возможна либо через плаценту во время родов, либо с грудным молоком. Установлено, что более 50% случаев неонатального инфицирования происходит во время родов, а остальные грубо делятся поровну между передачей через плаценту и с грудным молоком.

Инфекция развивается при передаче либо инфицированных клеток, либо свободного ВИЧ (т. е. ВИЧ, не связанного с клеткой). Хотя небольшие количества вируса находят и в других жидких средах, например слюне и слезной жидкости, нет данных о том, что они играют роль в инфицировании. В целом, передача ВИЧ совпадает с процессом передачи вируса гепатита В, за исключением того, что ВИЧ-инфекция передается значительно менее эффективно, т. е. доза ВИЧ, необходимая для того, чтобы вызвать инфекцию, значительно превышает таковую для вируса гепатита В. Лица с заболеваниями, передающимися половым путем, особенно их формами, протекающими с изъязвлениями, такими как сифилис, шанкроид или генитальный герпес, имеют особенно высокий риск как передачи, так и получения ВИЧ. У необрезанных мужчин риск приобретения выше, чем у мужчин, прошедших обрезание.

Передачу ВИЧ при переливании крови значительно снизил скрининг донорской крови на наличие антител к ВИЧ. Однако в ранней стадии инфекции есть период «окна», когда кровь инфицированного человека может содержать ВИЧ, но антитела не определяются. В настоящее время банки крови выполняют анализ на наличие антигена p24 с целью выявления крови, содержащей ВИЧ.

По данным Центра по контролю заболеваний (CDC), в конце 2006 г. в США проживали 1,1 млн ВИЧ-инфицированных (распространенность). Частота передачи снизилась приблизительно на 89% (с 44 заражений от 100 лиц, живущих с ВИЧ в 1984 г., до 5 заражений от 100 лиц в 2006 г.), главным образом благодаря усилению профилактических мер и улучшению лечения при ВИЧ-заболеваниях; последнее сократило число лиц с высокими титрами ВИЧ. По подсчетам, приблизительно 56 300 человек были вновь инфицированы ВИЧ в 2006 г. (заболеваемость).

Было подсчитано, что по всему миру инфицировано приблизительно 40 млн человек, две трети из которых живут в экваториальной Африке. Самое высокое число вновь инфицированных отмечено в трех регионах: Африке, Азии и Латинской Америке. СПИД занимает четвертое место в мире среди причин смер-

ти. (Ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная болезнь и острое респираторное заболевание нижних дыхательных путей занимают первое, второе и третье места соответственно.)

В США и Европе в 1980-х годах ВИЧ-инфекция и СПИД отмечались в первую очередь у мужчин-гомосексуалистов (особенно при частой смене партнеров), при внутривенном использовании наркотиков и у страдающих гемофилией. В 1980-х годах передача при гетеросексуальных контактах в этих регионах случалась редко, но в настоящее время существенно выросла и доминирует в африканских странах.

Несмотря на длительные контакты с заболевшими и даже травмы инъекционными иглами, лишь очень незначительное число медработников было инфицировано, и подтверждается предположение о том, что инфицирующая доза ВИЧ высока. Установлено, что риск инфицирования при воздействии содержащей ВИЧ крови на кожу составляет около 0,3%. В 1990 г. было сообщение об инфицировании пятерых пациентов на приеме у стоматолога. Считается, что передача ВИЧ от медицинского персонала пациентам чрезвычайно редка.

Патогенез и иммунитет

ВИЧ инфицирует Т-хелперы (CD4+ клетки) и убивает их, что приводит к **подавлению клеточного иммунитета**. Это предрасполагает организм хозяина к развитию различных оппортунистических инфекций и определенных злокачественных опухолей, таких как саркома Капоши и лимфома. Однако ВИЧ не вызывает развития опухолей непосредственно, поскольку генов ВИЧ в раковых клетках этих образований не обнаруживается. Первичная инфекция половых путей возникает в дендритных клетках, выстилающих слизистую оболочку (клетки Лангерганса), после чего инфицируются локальные CD4+ Т-клетки хелперы. В крови ВИЧ впервые обнаруживается на 4–11-й день после инфицирования.

ВИЧ-инфекция поражает также подгруппу CD4+ клеток, которые называются **клетками Th17**. Эти клетки являются важными медиаторами **иммунитета слизистых оболочек**, особенно в ЖКТ. Клетки Th17 продуцируют ИЛ-17, которые привлекают нейтрофилы к месту проникновения бактерий. Утрата Th17 создает условия для проникновения в кровоток ВИЧ-инфицированных лиц бактерий нормальной микрофлоры ободочной кишки, таких как *E. coli*.

Кроме того, ВИЧ инфицирует моноциты и макрофаги мозга, продуцируя многоядерные гигантские клетки и вызывая значительную симптоматику со стороны центральной нервной системы. Слияние ВИЧ-инфицированных клеток в головном мозге или где-либо еще, осуществляемое gp41, — одно из основных патологических проявлений. Клетки, рекрутированные в синцитий, неизбежно погибают. Гибель ВИЧ-инфицированных клеток является также результатом иммунологической атаки цитотоксических CD8-лимфоцитов. Эффективность цитотоксических Т-клеток может быть ограничена способностью вирусных белков Tat и Nef уменьшать синтез MHC белков I класса (см. ниже).

Существует еще одна гипотеза, объясняющая механизм смерти Т-клеток хелперов тем, что ВИЧ действует как «суперантиген», который без разбора активирует множество Т-клеток хелперов и ведет их к гибели. В пользу этой теории свидетельствует факт того, что один из членов семейства ретровирусов, вирус

опухоли молочной железы мышей, может действовать как суперантиген. Суперантигены описаны в гл. 58.

Возможна также персистирующая нецитопатическая инфекция Т-лимфоцитов. Персистентно инфицированные клетки продолжают продуцировать ВИЧ, что может поддерживать инфекцию *in vivo*. Основным местом протекания ВИЧ-инфекции является лимфоидная ткань, например, лимфоузлы.

ВИЧ-инфицированные пациенты относятся к инфицированным пожизненно. Это, вероятно, обусловлено интеграцией вирусной ДНК в ДНК инфицированных клеток. Несмотря на то что использование мощных антивирусных препаратов (см. раздел «Лечение» ниже) может значительно снизить количество продуцируемого ВИЧ, латентная инфекция CD4+ клеток и незрелые тимоциты служат постоянным источником вируса.

В 1995 г. сообщалось о том, что группа ВИЧ-инфицированных прожила много лет без оппортунистических инфекций и без снижения у них числа Т-клеток (CD4) хелперов. Штамм ВИЧ, выделенный у этих людей, имел мутацию в *nef*-гене, что указывает на важность этого гена в патогенезе. Белок Nef снижает синтез МНС белков I класса, и неспособность вируса-мутанта продуцировать функционально состоятельный Nef-белок позволяет цитотоксическим Т-клеткам сохранять свою активность.

Другое объяснение того, почему некоторые ВИЧ-инфицированные долго «не прогрессируют», может заключаться в их способности вырабатывать большое количество α-дефенсинов. α-Дефенсины — семейство положительно заряженных белков, обладающих антибактериальной активностью. В 2002 г. была продемонстрирована еще и антивирусная их активность. Они препятствуют связыванию ВИЧ с CXCR4-рецептором и блокируют проникновение вируса в клетку.

В дополнение к разрушительному эффекту на Т-клетки развиваются аномалии В-клеток. Наблюдается поликлональная активация В-клеток, в результате чего повышаются уровни иммуноглобулинов. Развиваются аутоиммунные заболевания, такие как тромбоцитопения.

Основная иммунная реакция на ВИЧ-инфекцию состоит из действия цитотоксических CD8+ лимфоцитов. Эти клетки реагируют на первичную инфекцию и контролируют ее в течение многих лет. Появляются мутировавшие штаммы ВИЧ, особенно в гене *env*, кодирующем gp120, но пролиферируют новые клоны цитотоксических Т-клеток и сохраняют контроль над штаммом-мутантом. После неизбежной недостаточности этих цитотоксических Т-клеток развивается клиническая картина СПИДа. Цитотоксические Т-клетки утрачивают свою эффективность в связи с тем, что гибнет слишком много CD4-клеток хелперов; таким образом, снабжение лимфокинами, такими как ИЛ-2, необходимыми для активации цитотоксических Т-клеток, также становится недостаточным.

Имеются данные о том, что «спасшиеся» мутанты ВИЧ способны к бесконтрольной пролиферации, поскольку у пациента нет клонов цитотоксических Т-клеток, способных реагировать на мутировавшие штаммы. Более того, мутации любого гена, кодирующего МНС белки I класса приводят к более быстрому прогрессированию клиники СПИДа. Мутанты МНС белков I класса не могут представлять эпитопы ВИЧ, что приводит к утрате цитотоксическими Т-клетками способности распознавать и уничтожать ВИЧ-инфицированные клетки.

Антитела против различных белков ВИЧ, таких как p24, gp120 и gp41, вырабатываются, но они плохо нейтрализуют вирус *in vivo* и, похоже, оказывают незначительный эффект на течение заболевания.

ВИЧ обладает тремя механизмами уклонения от иммунной системы: (1) происходит интеграция вирусной ДНК в ДНК клетки хозяина, что приводит к персистирующей инфекции; (2) происходит высокая частота мутаций гена *env*; и (3) образуются белки Tat и Nef, нарушающие регуляцию MHC белков I класса, необходимых цитотоксическим Т-клеткам для распознавания и уничтожения ВИЧ-инфицированных клеток. Способность ВИЧ инфицировать и убивать CD4+ Т-клетки хелперы еще более усиливает возможность данного вируса избегать разрушения иммунной системой.

Клиническая картина

Клиническую картину ВИЧ-инфекции можно разделить на три стадии: раннюю острую стадию, среднюю латентную стадию и позднюю иммунодефицитную стадию (рис. 45–5). В острой стадии, которая обычно начинается через 2–4 недели после инфицирования, развивается похожая на мононуклеоз картина с лихорадкой, сонливостью, болью в горле и генерализованной лимфаденопатией. Обычно наблюдается макулопапулярная сыпь на туловище, руках и ногах

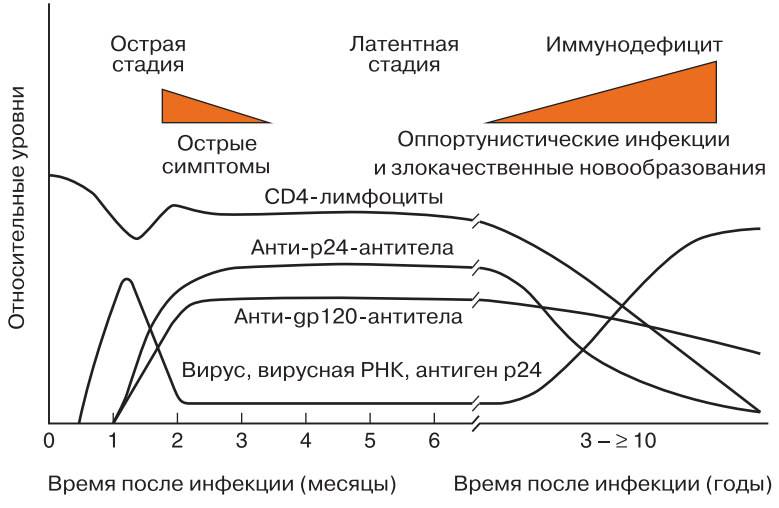


Рис. 45–5. Течение ВИЧ-инфекции во времени. Три основные стадии ВИЧ-инфекции — острая, латентная и иммунодефицитная — показаны в сопоставлении с несколькими важными лабораторными результатами. Следует обратить внимание, что уровни вируса и вирусной РНК (вирусная нагрузка) высоки в ранней стадии заболевания, снижаются через несколько лет, и затем растут во время стадии иммунодефицита. Уровень CD4-лимфоцитов остается более или менее нормальным в течение многих лет, но затем падает. Это приводит к развитию стадии иммунодефицита, для которой характерно возникновение оппортунистических инфекций и злокачественных новообразований. (С разрешения из: Weiss RA. How does HIV cause AIDS? *Science*. 1993;260:1273.)

(без распространения на ладони и стопы). Развивается лейкопения, но число CD4-клеток обычно нормальное. Типичен высокий уровень виремии, во время острой стадии инфекция легко передается. Острая стадия, как правило, проходит спонтанно приблизительно через 2 недели. Окончание острой стадии обычно сопровождается снижением уровня виремии и ростом числа CD8+ (цитотоксических) Т-клеток, направленных против ВИЧ.

Антитела к ВИЧ обычно появляются через 10–14 дней после инфицирования, и большинство из них подвергнется сероконверсии к 3–4-й неделе. Следует обратить внимание, что невозможность определить антитела до этого времени может стать причиной «ложноотрицательного» результата теста, т. е. человек инфицирован, но в момент выполнения теста антитела не определяются. Это важно, так как в данный период передача ВИЧ другим уже возможна. Если тест с антителами отрицателен, но основания подозревать ВИЧ-инфекцию все-таки есть, следует выполнить ПЦР-анализ на наличие вирусной РНК в плазме.

Среди тех, кто стал сероположительным во время острой инфекции, симптоматика наблюдается приблизительно у 87%, т. е. около 13% первичную инфекцию переживают без симптомов.

После первичной виремии происходит достижение **контрольного значения**, которое может быть различным у разных людей. Контрольное значение обозначает количество продуцируемых вирусов, т. е. **вирусную нагрузку**, и имеет тенденцию оставаться «контрольным», или постоянным, годы. Чем выше контрольное значение в конце первичной инфекции, тем выше вероятность появления у пациента симптоматики СПИДа. Установлено, что инфицированный может продуцировать до 10 млрд новых вирионов каждый день. Эту вирусную нагрузку можно определить при помощи анализа на вирусную РНК в плазме пациента. (Анализ помогает определить РНК в свободных вирионах плазмы, не связанных с клетками.)

Количество вирусной РНК служит ориентиром при назначении лечения и определении прогноза. Например, если при помощи избранной схемы медикаментозной терапии не удалось снизить вирусную нагрузку, препарат следует заменить. В отношении прогноза можно сказать, что пациент, у которого более 10 000 копий вирусной РНК в 1 мл плазмы, имеет значительно больше шансов на развитие СПИДа, чем пациент, имеющий менее 10 000 копий.

Число CD4+ Т-клеток — еще один важный ориентир для ведения инфицированных. С его помощью определяют, нужна ли пациенту химиопрофилактика против оппортунистических микроорганизмов, нуждается ли он в противовирусной терапии и ее эффективности. Нижним пределом нормального количества CD считается 500 клеток/мм^3. У пациентов с таким или более высоким уровнем обычно нет симптоматики. Частота и тяжесть оппортунистических инфекций значительно возрастает, если количество CD падает ниже 200 клеток/мм^3.

В средней стадии обычно наступает длительный латентный период, измеряемый годами. У нелеченых пациентов латентный период длится от 7 до 11 лет. В это время симптоматика у пациентов отсутствует. Несмотря на то что симптомов нет и уровень виремии низкий или ее нет совсем, клетки лимфатических узлов продолжают продуцировать большое количество ВИЧ, но они остаются секвестрированными в этих же лимфатических узлах. Это указывает на то, что во время периода клинической латентности сам вирус в латентное состояние не переходит.

Во время латентного периода может возникнуть синдром, который называется СПИД-связанный комплекс (ARC, от англ. *AIDS-related complex*). Чаще всего он манифестирует персистирующей лихорадкой, утомляемостью, потерей веса и лимфаденопатией. ARC часто прогрессирует в СПИД.

Поздней стадией ВИЧ-инфекции является СПИД, манифестирующий снижением числа CD4-клеток ниже 400 кл./мкл и повышением частоты и тяжести оппортунистических инфекций. В табл. 45–2 описаны некоторые типичные оппортунистические инфекции и вызывающие их микроорганизмы, наблюдаемые у ВИЧ-инфицированных пациентов во время поздней, иммунокомпрометирующей стадии инфекции.

Две наиболее типичные манифестации СПИДа — пневмоцистная пневмония и саркома Капоши. Однако с определенной частотой встречаются и многие другие оппортунистические инфекции. К ним относятся вирусные инфекции, такие как диссеминированный простой герпес, герпес зостер, цитомегаловирусные инфекции и прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия; грибковые инфекции, такие как кандидоз (вызываемый *Candida albicans*), криптококковый менингит и диссеминированный гистоплазмоз; протозойные инфекции, такие как токсоплазмоз и криптоспоридиоз; и диссеминированные бактериальные инфекции, среди которых вызываемые *Mycobacterium avium-intracellulare* и *Mycobacterium tuberculosis*. У многих пациентов со СПИДом имеются серьезные неврологические проблемы, такие как деменция и нейропатия,

Таблица 45–2. Частые оппортунистические инфекции у пациентов со СПИДом

Зона инфицирования	Заболевание или симптом	Микроорганизм, вызывающий заболевание
Легкие	1. Пневмония	*Pneumocystis carinii*, цитомегаловирус
	2. Туберкулез	*Mycobacterium tuberculosis*
Полость рта	1. Афтозный стоматит	*Candida albicans*
	2. Волостая лейкоплакия	Вирус Эпштейна–Барр
	3. Изъязвление	Вирус простого герпеса-1, *Histoplasma capsulatum*
Пищевод	1. Кандидоз	*Candida albicans*
	2. Эзофагит	Цитомегаловирус, вирус простого герпеса-1
ЖКТ	Диарея	*Salmonella* sp., *Shigella* sp., цитомегаловирус, *Cryptosporidium parvum*, *Giardia lamblia*
ЦНС	1. Менингит	*Cryptococcus neoformans*
	2. Абсцесс мозга	*Toxoplasma gondii*
	3. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия	Вирус JC
Глаза	Ретинит	Цитомегаловирус
Кожа	1. Саркома Капоши	Вирус герпеса человека 8
	2. Зостер	Вирус варицелла–зостер
	3. Подкожные узелки	*Cryptococcus neoformans*
Ретикулоэндотелиальная система	Лимфаденопатия или спленомегалия	*Mycobacterium avium* complex, вирус Эпштейна–Барр

которые могут быть следствием поражения мозга либо ВИЧ-инфекцией, либо оппортунистическими микроорганизмами.

В 1992 г. сообщалось о пациентах со СПИДом, у которых не было признаков инфекции ВИЧ-1 или ВИЧ-2. В настоящее время неизвестно, могут ли вызывать СПИД какие-либо другие вирусы.

Лабораторная диагностика

Предположительный диагноз ВИЧ-инфекции выставляется на основании выявления антител при помощи **ELISA**. Поскольку выполнение этого теста дает некоторое количество ложноположительных результатов, окончательный диагноз выставляется на основе **вестерн-блот-анализа**, при котором вирусные белки проявляются при помощи акриламидного гель-электрофореза, перенесенного на нитроцеллюлозную бумагу (блот), и реагируют с сывороткой пациента. Если антитела присутствуют, они будут связываться с вирусными белками (преимущественно с белками gp41 и p24). Затем к человеческому IgG добавляют соединенное с ферементом антитело. Цветовая реакция показывает наличие антител к ВИЧ в сыворотке инфицированного пациента.

ОраКвик — другой быстро выполняемый скрининговый иммунный анализ на антитела к ВИЧ, для которого нужна проба крови, взятая при проколе пальца. Результат готов через 20 мин. Положительные результаты необходимо подтверждать при помощи вестерн-блот-анализа.

ВИЧ может расти из клинических проб в культуре, но эта процедура доступна лишь в немногих медицинских центрах. Полимеразная цепная реакция — очень чувствительная и специфичная методика, которую можно использовать для выявления ДНК ВИЧ в инфицированных клетках. Было продемонстрировано, что у некоторых пациентов с неопределяемыми антителами этот тест может выявить наличие инфекции. Как уже упоминалось, количество вирусной РНК в плазме (т. е. вирусная нагрузка) можно также определить при помощи анализа на основе ПЦР.

В течение первого месяца после инфицирования тесты на антитела могут быть отрицательными. Такие ложноотрицательные результаты — следствие недостаточного количества антител, вырабатываемых на ранней стадии заболевания, для определения при помощи анализа ELISA. Среднее время сероконверсии составляет от 10 до 14 дней, большинство инфицированных (но не все) проходят стадию сероконверсии на 4-й неделе.

С учетом этого диагноз острой ВИЧ-инфекции часто невозможен при помощи серологических тестов. Лучше всего наличие ВИЧ в остром периоде инфекции можно определить во время острой фазы по анализу плазмы на РНК ВИЧ (вирусная нагрузка), так как виремия в этой ранней стадии типично высока. Можно также использовать тест на p24-антиген или вирусную культуру.

Лечение

Лечение ВИЧ-инфекции привело к значительному снижению летальности и улучшению качества жизни инфицированных. Специфической целью лече-

ния является восстановление иммунологической функции, что снижает частоту возникновения как оппортунистических инфекций, так и определенных злокачественных новообразований, а также уменьшает вирусную нагрузку, сокращая риск передачи инфекции другим.

К сожалению, не существует медикаментозной схемы, которая приводила бы к «излечению», т. е. эрадикации вируса из организма, но возможно добиться долгосрочной супрессии. Однако если прием лекарств прекращается, активная репликация возобновляется и происходит выработка большого количества инфицирующих вирусов.

Лечение ВИЧ-инфекции обычно включает назначение нескольких антиретровирусных препаратов. Лечение одним препаратом (монотерапия) не применяется, так как в результате большого числа мутаций быстро вырабатывается резистентность к препарату.

Выбор лекарств сложен и зависит от нескольких факторов, например, первичная это инфекция или уже сложившаяся, числа CD4-клеток, вирусной нагрузки, резистентных свойств вируса, наличия беременности у пациентки и наличия сопутствующей инфекции вирусами гепатитов B и C. В табл. 45–3 описаны механизмы действия препаратов и их основные побочные эффекты. Количество препаратов и различные определяющие факторы, упомянутые выше, выводят полное описание лечения за пределы тем этой книги. Советуем читателям за более подробной информацией обращаться в Департамент здравоохранения, к руководствам Службы антиретровирусной терапии человека и другим надежным источникам, таким как *Medical Letter*.

Таблица 45–3. Препараты, применяемые для лечения ВИЧ-инфекции

Класс препаратов	Название препарата	Основные побочные эффекты (ПЭ) или комментарии
Ингибиторы обратной транскриптазы		
Нуклеозиды (NRTI)	Абакавир (ABC) (Зиаген)	ПЭ: тяжелые полиорганные реакции гиперчувствительности
	Диданозин (ddi) (Видекс)	ПЭ: панкреатит
	Эмтрицитабин (FTC) (Эмтрива)	Производное ламивудина
	Ламивудин (3TC) (Эпивир)	Также применяется для лечения вирусного гепатита B. В целом переносится хорошо
	Ставудин (d4T) (Зерит)	ПЭ: периферические нейропатии, миопатии, лактат-ацидоз с печеночным стеатозом
	Зидовудин (АЗТ, ЗДВ) (Ретровир)	ПЭ: подавление функции костного мозга (анемия, нейтропения)
Нуклеотиды	Тенофовир (Виреад)	ПЭ: токсичен для почек
Ненуклеозиды (NNRTI)	Делавирдин (Рескриптор)	ПЭ: сыпь; избегать при беременности; применяется редко
	Эфавиренц (Сустива)	ПЭ: изменения ЦНС и сыпь; возможна тератогенность, избегать при беременности
	Невирапин (Вирамун)	ПЭ: синдром Стивенса–Джонсона, гепатотоксичность

Окончание

Класс препаратов	Название препарата	Основные побочные эффекты (ПЭ) или комментарии
Ингибиторы протеазы[1]	Ампренавир (Агенераза)	ПЭ: сыпь, гемолитическая анемия
	Атазанавир (Рейатаз)	ПЭ: гипербилирубинемия, удлинение интервала PR
	Дарунавир (Прециста)	ПЭ: гепатотоксичность
	Фозампренавир (Лексива)	Предшественник ампренавира; метаболизируется фосфатазами в эпителии кишечника до ампренавира
	Индинавир (Криксиван)	ПЭ: нефролитиаз
	Лопинавир/ритонавир (Калетра)	Введенный в комбинации с лопинавиром, ритонавир ингибирует CYP3A метаболизм лопинавира и, таким образом, повышает эффективную концентрацию лопинавира
	Нелфинавир (Вирасепт)	Может содержать уровни этилметансульфоната (этилмезилата), которые могут быть канцерогенными, мутагенными и тератогенными
	Ритонавир (Норвир)	См. лопинавир/ритонавир, саквинавир и типранавир
	Саквинавир (Инвираза и Фортоваза)	Инвираза необходимо принимать вместе с ритонавиром; Фортовазу можно принимать без ритонавира
	Типранавир (Аптивус)	ПЭ: при приеме с ритонавиром возможны тяжелые заболевания печени
Ингибиторы проникновения		
Ингибиторы слияния	Энфувиртид (Фузеон)	Связывается с вирусным белком gp41 и блокирует слияние вируса с клеточной мембраной. ПЭ: реакции в зоне инъекции
Антагонисты корецепторов	Маравирок (Селзентри)	Блокирует связывание вирусного белка gp120 с корецептором CCR-5 на клеточной мембране; эффективен против тропных к CCR-5 вирусов, но не против тропных к CXCR4
Ингибиторы интегразы	Ралтегравир (Изентресс)	Ингибирует встраивание провирусной ДНК в ДНК клетки ПЭ: тошнота, диарея, сыпь

[1] Все ингибиторы протеазы вызывают липодистрофию («бизоний горб») и центральное ожирение в качестве побочного эффекта. Вполне типичны тошнота и диарея. Возможно появление гепатотоксичности, особенно у пациентов, инфицированных вирусами гепатита B или C.

В основном первичная антиретровирусная терапия включает одну из двух схем, каждая из которых состоит из трех препаратов. По одной схеме принимают два нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы (NRTI, от англ. *nucleoside reverse transcriptase inhibitors*), такие как ламивудин и зидовудин, плюс ингибитор протеазы, такой как фозампренавир или сочетание лопинавир/ритонавир (табл. 45–3). Вторая схема включает те же два NRTI плюс ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (NNRTI), такой как эфавиренц.

Эта комбинация известна как **HAART** (от англ. *highly active antiretroviral theraphy* — высокоактивная антиретровирусная терапия). Она очень эффективна для продления жизни, улучшает качество жизни и снижает вирусную нагрузку, но не излечивает хроническую ВИЧ-инфекцию, т. е. репликация ВИЧ в CD4+

клетках продолжается бесконечно. Прекращение HAART почти всегда приводит к виремии (возврату вирусной нагрузки к ее исходному значению до начала лечения) и падению числа CD4-клеток. Описание препаратов, применяемых для лечения ВИЧ-инфекции, представлено в табл. 45–3.

Зидовудин (ЗДВ, азидотимидин, АЗТ, Ретровир) подавляет репликацию ВИЧ, препятствуя синтезу провирусной ДНК. Однако он не может вылечить клетки с уже встроенной копией провирусной ДНК. У пациентов, получавших длительное лечение ЗДВ, были выделены штаммы ВИЧ, резистентные к ЗДВ. Его применение ограничивают тяжелые побочные гематологические эффекты. Гематотоксичность является следствием подавления митохондриальной ДНК-полимеразы. ЗДВ можно сочетать с диданозином или зальцитабином для уменьшения дозы каждого из них, снижая, таким образом, частоту и тяжесть побочных эффектов.

Ламивудин и его аналог эмтрицитабин имеют тот же механизм действия, что и ЗДВ, но с лучшей переносимостью, и один из них обычно включают в HAART.

Кроме нуклеозидных ингибиторов, упомянутых выше, существуют ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (NNRTI), которые эффективны против ВИЧ. Наиболее часто используемые препараты этого класса невирапин (Вирамун) и эфавиренц (Сустива). Оба они могут вызывать кожную сыпь и синдром Стивенса–Джонсона. NNRTI нельзя применять в виде монотерапии, так как быстро появляются резистентные мутанты.

Ингибиторы протеазы, такие как саквинавир (Инвираза), ритонавир (Норвир), нелфинавир (Вирасепт) и индинавир (Криксиван), в сочетании с нуклеозидными аналогами, такими как ЗДВ, очень эффективно ингибируют репликацию вируса и повышают число CD4-клеток. Значительную клиническую проблему могут представлять мутанты ВИЧ, резистентные к ингибиторам протеазы. Резистентность к одному из ингибиторов протеазы часто сопровождается резистентностью и ко всем остальным; однако комбинация двух ингибиторов протеазы, а именно ритонавира и лопинавира (Калетра), эффективна против как мутировавших, так и не мутировавших штаммов ВИЧ. Против многих штаммов ВИЧ, резистентных к другим ингибиторам протеазы, эффективен дарунавир. У пациентов уже были выделены мутанты ВИЧ, резистентные к ингибиторам протеазы и ингибиторам обратной транскриптазы.

Значительным побочным эффектом ингибиторов протеазы является аномальное отложение жира в специфических зонах организма, таких как задняя поверхность шеи. Отложение жира на задней поверхности шеи у человека создает вид **бизоньего горба**. Эти аномальные отложения представляют собой тип липодистрофии; метаболический процесс, приводящий к этому, не известен.

Для лечения острой ВИЧ-инфекции рекомендуется комплекс из двух ингибиторов обратной транскриптазы и одного ингибитора протеазы. При такой схеме лечения вирусная нагрузка падает ниже определяемого уровня, количество CD4-клеток растет и повышается активность CD8-клеток. Долгосрочное влияние этого подхода на скорость развития СПИДа еще не определено.

ВИЧ-инфицированных беременных следует лечить комплексом из двух нуклеозидов и одного ингибитора протеазы. Типичная схема будет включать ламивудин, зидовудин и лопинавир/ритонавир. Кроме того, зидовудин следует

назначить новорожденному. Считается, что эти препараты не вредят плоду, хотя есть сообщения о редких случаях митохондриальной дисфункции и смерти, связанных с применением ЗДВ. Читателю следует обратиться за современной информацией о применении этих препаратов при беременности. Полное обсуждение этого вопроса выходит за рамки тем данной книги.

Энфувиртид (Фузеон) — первый препарат из нового класса анти-ВИЧ средств, известных как **ингибиторы слияния**, т. е. препятствующих слиянию вирусной оболочки с клеточной мембраной. Энфувиритид — это синтетический белок, который связывается с gp41 на оболочке вируса, тем самым блокируя проникновение вируса в клетку. Препарат вводят инъекционно, и он достаточно дорогостоящий.

В 2007 г. FDA было разрешено применение маравирока (Селзентри) — препарата, который **блокирует связывание gp120**, белка оболочки ВИЧ, с CCR-5, важным корецептором на клеточной поверхности. Его следует применять в комбинации с другими антиретровирусными препаратами у пациентов, инфицированных штаммами ВИЧ, тропными к CCR-5.

Кроме того, в 2007 г. FDA было разрешено применение ралтегравира (Исентресса) — первого препарата, **ингибирующего закодированную в ВИЧ интегразу**. Он рекомендован для лечения пациентов, которые уже получали лечение другими антиретровирусными препаратами, но продолжают продуцировать большое количество ВИЧ.

Появились устойчивые к лекарствам штаммы ВИЧ, что серьезно нарушило способность как ингибиторов обратной транскриптазы, так и ингибиторов протеазы сохранять свою клиническую эффективность. Приблизительно 10% вновь инфицированных поражены штаммами ВИЧ, резистентными по крайней мере к одному антиретровирусному препарату. Лабораторные тесты для выявления мутировавших штаммов включают анализы генотипа и фенотипа. Генотипирование выявляет присутствие специфических мутаций в генах либо обратной транскриптазы (RT), либо протеазы (PR). Фенотипирование определяет способность вируса расти в культуре клеток в присутствии препарата. Один из методов фенотипирования восстанавливает гены RT и PR из вируса пациента и сращивает их в тестовый штамм ВИЧ, который затем используется для инфицирования клеток в культуре. Другой лабораторный тест позволяет определить тропизм изолята пациента, т. е. использует ли он CCR-5 в качестве своего корецептора. Если да, то для лечения можно использовать маравирок.

У ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших лечение по схеме HAART и параллельно инфицированных другими микроорганизмами, такими как вирусы гепатита B и C, *Mycobacterium avium* complex, *Cryptococcus neoformans* и *Toxoplasma gondii*, возможно появление **иммунного реконституционного синдрома**. При этом синдроме симптоматика усиливается в связи с тем, что антиретровирусные препараты увеличивают возможность развития воспалительного ответа. У ВИЧ-инфицированных пациентов с низким количеством CD4-клеток способность продуцировать воспаление снижена, но HAART восстанавливает воспалительную реакцию и в результате симптомы обостряются. Во избежание иммунного реконституционного синдрома сопутствующие инфекции следует вылечить до начала схемы HAART, насколько это возможно.

Профилактика

Вакцины против ВИЧ не существует. Профилактика состоит из мер предупреждения контакта с вирусом, использование презервативов, осторожное обращение с инъекционными иглами и уничтожение донорской крови, контаминированной ВИЧ. Постэкспозиционная профилактика, которая проводится после повреждения инъекционной иглой или непрофессионального заражения, состоит из двух препаратов, ламивудина и зидовудина, для случаев низкого риска и этих же двух препаратов плюс лопинавир/ритонавир для случаев высокого риска. Вместо ламивудина и зидовудина можно назначить комбинацию тенофовира и эмтрицитабина.

Для снижения числа случаев ВИЧ-инфекции у детей можно предпринять два шага: ВИЧ-инфицированным матерям и новорожденным следует назначить перинатально ЗДВ или невирапин, а ВИЧ-инфицированным матерям также следует отказаться от кормления грудью. Кроме того, при родах кесаревым сечением риск возникновения неонатальной ВИЧ-инфекции ниже, чем при родах естетственным путем. Обрезание также снижает риск ВИЧ-инфицирования.

Для профилактики оппортунистических инфекций пациенты с далеко зашедшими стадиями СПИДа обычно принимают несколько препаратов. Примерами могут служить триметоприм-сульфаметоксазол для профилактики пневмоцистной пневмонии, флуконазол для профилактики рецидивов криптококкового менингита, ганцикловир для профилактики рецидивов ретинита, вызванного цитомегаловирусом, и оральные противогрибковые препараты, такие как клотримазол, для профилактики кандидоза, вызванного *Candida albicans*.

Обзор микроорганизмов

Краткий обзор микроорганизмов, описанных в этой главе, начинается на с. 969. Пожалуйста, обращайтесь к нему при быстром просмотре материала.

Практические вопросы:

USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Основы вирусологии», с. 1065) и Части XIII (с. 1141).

46

Редкие вирусные патогены

Эти вирусы представлены в алфавитном порядке. Они перечислены в табл. 46–1 по типу их нуклеиновой кислоты и наличию оболочки.

Астровирусы

Астровирусы — безоболочечные РНК-вирусы, похожие по размеру на вирусы полиомиелита и обладающие пяти- или шестизвездчатой морфологией. Эти вирусы вызывают водную диарею, особенно у детей. Большинство взрослых имеют антитела против астровирусов, что указывает на распространенность инфекции. Противовирусных препаратов или профилактических мер нет.

Вирус ВК

Вирус ВК входит в семейство полиомавирусов. Полиомавирусы — это безоболочечные вирусы с кольцевой двухцепочечной ДНК. Вирус ВК и вирус JC относятся к полиомавирусам, инфицирующим людей (см. гл. 44).

Инфекция, вызванная вирусом ВК, широко распространена, о чем свидетельствуют наличие антител, обычно приобретаемых в детстве, и отсутствие ассоциации с одним из заболеваний в этот период. Вирус, однако, может вызвать нефропатию и привести к утрате пересаженной почки у иммунокомпрометированных пациентов. Иногда вирус ВК присутствует бессимптомно в моче у иммунокомпрометированных пациентов и у беременных в третьем триместре. Эффективной противовирусной терапии против вируса ВК нет.

Таблица 46–1. Редкие вирусные патогены

Характеристики	Репрезентативные вирусы
ДНК-вирусы, покрытые оболочкой	Вирус герпеса В, вирус герпеса человека 6, вирусы оспы животного происхождения (вирус коровьей оспы, вирус обезьяньей оспы)
ДНК-вирусы без оболочки	Вирус ВК, бокавирус человека
РНК-вирусы, покрытые оболочкой	Вирус долины Каш, вирус чикунгунья, вирус Эбола, хантавирусы, вирус Хендра, метапневмовирус человека, вирус японского энцефалита, вирус лихорадки Ласса, вирус Луйо, вирус лимфоцитарного хориоменингита, вирус Марбург, вирус Нипах, спумавирусы, комплекс вирусов Такарибе (например, вирусы Жунин и Мачупо), вирус Вайтвотер Арройо, вирус Зика
РНК-вирусы без оболочки	Астровирусы, вирус энцефаломиокардита

Вирус долины Каш

Этот вирус впервые был выделен в штате Юта в 1956 г., но обнаруживается во всем Западном полушарии. Относится к буниавирусам, передается москитами *Aedes*, *Anopheles* или *Culiseta* от домашнего скота людям. Изредка вызывает у людей энцефалит. Лекарственных средств или вакцины против инфекции вирусом долины Каш нет.

Вирус чикунгунья

Этот вирус вызывает лихорадку чикунгунья, для которой характерны внезапное развитие высокой лихорадки и боль в суставах, особенно в лучезапястных и голеностопных. Типична макулярная или макулопапулярная сыпь на большей части поверхности тела. В период с 2004 по 2006 г. были отмечены вспышки, охватывающие миллионы людей в Индии, Африке и островах Индийского океана.

Вирус чикунгунья — оболочечный РНК-вирус, относящийся к семейству тогавирусов. Он имеет одноцепочечный смысловой РНК-геном, передается обоими видами москитов *Aedes* (*A. aegypti* и *A. albopictus*). Последний вид обнаружен и в США, в связи с чем существует потенциальная опасность вспышек. У ряда лиц, возвратившихся в США из регионов, где имели место заболевания, была диагностирована лихорадка чикунгунья. Лабораторная диагностика включает определение вируса в крови либо при помощи культивирования, либо при помощи ELISA. Для диагностики можно также использовать тесты на основе антител на IgM или на рост титра IgG. Противовирусной терапии или вакцины нет.

Вирус Эбола

Вирус Эбола назван по имени реки в Заире, где в 1976 г. произошла вспышка **геморрагической лихорадки**. Заболевание начинается с появления лихорадки, головной боли, рвоты и диареи. Позднее развиваются кровотечения в желудочно-кишечный тракт, шок и диссеминированное внутрисосудистое свертывание. Кровотечения обусловлены тяжелой тромбоцитопенией. Летальность при инфицировании этим вирусом достигает 100%. Большинство случаев возникают от вторичной передачи при контакте с кровью или продуктами секреции пациентов, например, среди медицинского персонала. Повторное использование игл и шприцев также может быть причиной распространения инфекции в больнице. Хотя возможность заражения вирусом Эбола вызывает большой страх, встречается он очень редко. К моменту написания этой книги со времени появления вспышки в 1976 г. было зарегистрировано приблизительно 1000 случаев (данные устарели. — Прим. ред.).

Вирус Эбола входит в семейство филовирусов. Появление филовирусов (нитчатых) уникально. Это самые длинные вирусы, часто измеряемые тысячами нанометров (рис. 46–1). Природный резервуар вируса Эбола не известен. Возможно инфицирование обезьян, но, поскольку они при этом заболевают, маловероятно, что они служат резервуаром. Подозрение, что резервуаром могут быть

летучие мыши, не нашло подтверждения. Высокая летальность при инфицировании вирусом Эбола связана с несколькими факторами вирулентности вируса: его гликопротеин убивает эндотелиальные клетки, что приводит к кровотечениям, и два других белка ингибируют индукцию и действие интерферона. Лимфоциты гибнут, и реакция антител не эффективна.

Диагноз выставляется на основании выделения вируса или определения роста титра антител. (При работе с пробами в лаборатории необходима крайняя осторожность.) Противовирусной терапии не существует. Лечение иммуноглобулинами плазмы, содержащими антитела к вирусу Эбола, дает вариабельные результаты. Профилактика направлена на ограничение вторичного распространения путем адекватной обработки крови и продуктов секреции пациента. Вакцины нет.

Хантавирусы

Хантавирусы относятся к семейству буниавирусов. Вирусом-прототипом является вирус Хантаан, вызывающий корейскую геморрагическую лихорадку (КГЛ). Для КГЛ характерны головная боль, петехиальные кровоизлияния, шок и почечная недостаточность. Встречается в Азии и Европе, но не в Северной Америке, летальность составляет около 10%. Хантавирусы являются частью гетерогенной группы вирусов, которая называется робовирусами (от англ. *rodent borne viruses* — вирусы грызунов). Робовирусы передаются непосредственно от грызунов (без членистоногого-вектора), в отличие от арбовирусов, являющихся *arthropod-borne* (вирусами членистоногих).

В 1993 г. на западе США, с центром в Нью-Мексико и Аризоне, возникла вспышка нового заболевания, для которого характерными были гриппоподобные симптомы с последующим быстрым развитием острой дыхательной недоста-

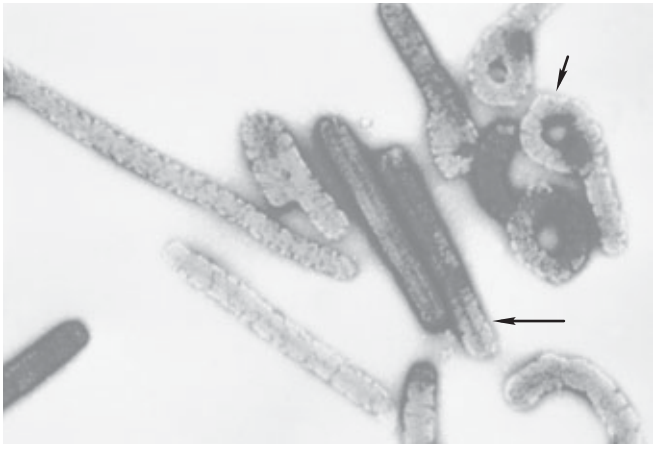


Рис. 46–1. Электронная микрофотография вируса Эбола. Длинная стрелка указывает на типичный вирион вируса Эбола. Короткая стрелка указывает на некоторые вирионы Эбола, имеющие вид «пастушьего посоха». (С разрешения: Erskine Palmer и Russell Regnery, Public Health Image Library, CDC.)

точности. Это заболевание (в настоящее время оно называется хантавирусным легочным синдромом) вызывал хантавирус (вирус Син Номбре), эндемичный для оленьих хомячков (*Peromyscus*), который передавался при вдыхании аэрозоля, содержащего мочу и кал этих грызунов. Заражение человека от человека не происходит. Антитела к вирусу имеются лишь у очень небольшого числа людей, что говорит о нетипичности бессимптомного протекания инфекции. Диагноз выставляется при выявлении вирусной РНК в ткани легких при помощи ПЦР, по иммуногистохимическому анализу ткани легких или по IgM-антителам сыворотки. Летальность при хантавирусном легочном синдроме очень высока, приблизительно 35%. За период с 1993 г. по декабрь 2009 г. в США всего было зарегистрировано 534 случая хантавирусного легочного синдрома. Большинство случаев возникли в штатах к западу от Миссисипи, в частности в Нью-Мексико, Аризоне, Калифорнии и Колорадо — в порядке убывания по частоте.

Эффективного противовирусного препарата нет; применение рибаверина оказалось неэффективным. Вакцины против хантавирусов не существует.

Вирус Хендра

Этот вирус впервые был распознан как патоген человека в 1994 г., когда вызвал тяжелое респираторное заболевание в Хендре, Австралия. Этот парамиксовирус, похожий на вирус кори, в прошлом назывался лошадиным морбилливирусом. Инфицирование человека происходило при контакте с инфицированными лошадьми, но природным резервуаром, по-видимому, являются фруктовые летучие мыши. Лечения или вакцины против вируса Хендра не существует.

Вирус герпеса B

Этот вирус (B-вирус обезьян, или обезьяний вирус герпеса) вызывает редкий, часто фатальный энцефалит у людей, имевших тесный контакт с обезьянами или их тканями, например работников зоопарков или лаборантов, работающих с культурами клеток. Вирус вызывает латентную инфекцию у обезьян, похожую на инфекцию, вызванную вирусом простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1) у людей.

Вирус герпеса B и ВПГ-1 перекрестно реагируют антигенно, но антитела к ВПГ-1 не защищают от энцефалита, вызываемого вирусом герпеса B. Наличие антител ВПГ-1 может, однако, запутать при проведении серологической диагностики, делая затруднительной интерпретацию роста титра антител. Диагноз, тем не менее, можно поставить только на основании выделения вируса. Иногда эффективен ацикловир. Профилактика состоит из использования защитной одежды и масок для предупреждения контакта с вирусом. После укуса обезьяной следует ввести иммуноглобулин, содержащий антитела к вирусу герпеса B.

Бокавирус человека

Бокавирус человека (HBoV) — это парвовирус, выделенный у маленьких детей с инфекциями дыхательных путей. Антитела к HBoV имеются у большинства

взрослых по всему миру. Описание этого вируса впервые было представлено в 2005 г., и его точная роль в заболеваниях дыхательных путей пока не установлена.

Вирус герпеса человека 6-го типа

Этот вирус герпеса служит причиной экзантемы субитум (детская розеола), типичного заболевания грудных детей, для которого характерны высокая лихорадка и транзиторная сыпь. Вирус распространен во всем мире, и до 80% людей являются сероположительными. Вирус лимфотропен и инфицирует как Т-, так и В-клетки. Внутри этих клеток он остается латентным, но может реактивироваться у иммунокомпрометированных пациентов и вызвать пневмонию. Многие вирусологические и клинические признаки HHV-6 сходны с таковыми у цитомегаловируса, другого члена семейства вирусов герпеса.

Метапневмовирус человека

Об этом парамиксовирусе было сообщено в 2001 г. как о причине тяжелого бронхиолита и пневмонии у маленьких детей в Нидерландах. Он похож на респираторный синцитиальный вирус (тоже относящийся к парамиксовирусам) в диапазоне заболеваний дыхательных путей, им вызываемых. Серологические исследования показали, что большинство детей были инфицированы в возрасте 5 лет и что этот вирус присутствует в популяции человека не менее 50 лет.

Вирус японского энцефалита

Этот вирус — наиболее типичная причина **эпидемического энцефалита**. Для заболевания характерны высокая лихорадка, головная боль, ригидность шейных мышц, изменение сознания, тремор, нарушения координации и судороги. Сопровождается высокой летальностью и тяжелыми неврологическими последствиями, которые можно обнаружить у большинства выживших. Заболевание встречается по всей Азии, но доминирует в юго-восточной ее части. Редкие случаи в США были диагностированы у лиц, вернувшихся из поездки на этот континент, в частности у военнослужащих.

Вирус японского энцефалита входит в семейство флавивирусов. Человеку его передают некоторые виды москитов *Culex*, эндемичных для рисовых полей Азии. Двумя основными хозяевами-резервуарами служат птицы и свиньи. Диагноз может быть выставлен при выделении вируса, обнаружении IgM в плазме или спинномозговой жидкости или при помощи окрашивания ткани мозга флуоресцентными антителами. Противовирусной терапии не существует. Профилактика включает введение инактивированной вакцины и применение пестицидов, уничтожающих москитов-переносчиков. Иммунизация рекомендуется лицам, проживающим в эндемичных районах в течение нескольких месяцев или более.

Вирус лихорадки Ласса

Вирус лихорадки Ласса был впервые обнаружен в Нигерии, в городе с таким названием. Он вызывает тяжелую, часто фатальную **геморрагическую лихорадку**, для которой характерно полиорганное поражение. Заболевание начинается медленно, с лихорадки, головной боли, рвоты и диареи, и прогрессирует до поражения легких, сердца, почек и мозга. Развивается петехиальная сыпь и кровотечения в ЖКТ с последующей смертью в результате сосудистого коллапса.

Вирус лихорадки Ласса входит в семейство аренавирусов, включающее и другие редкие патогены человека, такие как вирус лимфоцитарного хориоменингита и некоторые члены группы Такарибе. Аренавирусы («арена» означает песок) объединяет их необычный вид при электронной микроскопии. Наиболее удивительная особенность аренавирусов — наличие похожих на песчинки частиц на их поверхности, являющихся рибосомами. Функция этих рибосом неизвестна. Аренавирусы — оболочечные вирусы с пиками на поверхности, спиральным нуклеокапсидом и одноцепочечной антисмысловой РНК.

Естественными хозяевами вируса лихорадки Ласса служат небольшие грызуны *Mastomys*, которые оказываются хронически инфицированными. Вирус передается к человеку с пищевыми продуктами или водой, контаминированными мочой животного. Возможна также вторичная передача среди медицинского персонала. В эндемичных по этой инфекции районах широко распространено бессимптомное ее течение.

Диагноз выставляется на основании либо выделения вируса, либо при выявлении роста титра антител. Раннее назначение рибавирина снижает летальность; в некоторых случаях помогает гипериммунная плазма, полученная от лиц, перенесших инфекцию. Вакцины нет, а меры профилактики направлены на проведение соответствующих противоинфекционных мероприятий и уничтожение грызунов.

Вирус Луйо

Вирус Луйо — это аренавирус, вызывающий геморрагическую лихорадку, похожую на лихорадку Ласса. Этот вирус появился в Замбии в 2008 г. и вызвал вспышку заболевания, от которого умерли четыре из пяти инфицированных пациентов. Единственный выживший был вылечен рибавирином. Идентификация этого вируса была выполнена по последовательности вирусной РНК из печени и плазмы пациентов. Животное-резервуар и способ передачи неизвестны, но заболевания, вызванные другими аренавирусами, передаются с экскрементами грызунов.

Вирус лимфоцитарного хориоменингита

Вирус лимфоцитарного хориоменингита входит в семейство аренавирусов. Эту редко возникающую причину асептического менингита невозможно клинически отличить от заболевания, вызванного более типичными для него вирусами,

например эховирусами, вирусами Коксаки или свинки. Обычно клиническая картина состоит из лихорадки, головной боли, рвоты, ригидности мышц шеи и изменения сознания. Анализ спинномозговой жидкости показывает повышение числа клеток, в основном лимфоцитов, с повышением уровня белка и нормальным или пониженным уровнем глюкозы.

Вирус эндемичен в популяции мышей, у которых развивается хроническая инфекция. Животные, инфицированные трансплацентарно, остаются пожизненными носителями. Людям вирус передается через пищевые продукты или воду, контаминированные мочой или калом мышей. Передачи от человека к человеку не происходит, т. е. люди случайно становятся тупиковыми хозяевами, хотя есть случаи передачи вируса при трансплантации цельных органов. В 2005 г. 7 из 8 пациентов, инфицированных в результате трансплантации, умерли. Диагноз выставляется на основании выделения вируса из спинномозговой жидкости или по выявлению повышения титра антител. Противовирусной терапии или вакцины не существует.

Это заболевание служит примером для иллюстрации **иммунопатогенеза**. При инфицировании здоровой мыши развивается менингит и наступает смерть. Однако если инфицированы новорожденная мышь или облученная рентгеновскими лучами взрослая особь, менингит не развивается, несмотря на экстенсивную репликацию вируса. Если сенситизированные Т-клетки трансплантированы взрослому с иммунодефицитом, развивается менингит и наступает смерть. У иммунодефицитных взрослых мышей, внешне здоровых, медленно развивается гломерулонефрит. Создается впечатление, что мыши частично толерантны к вирусу в связи с тем, что их клеточный иммунитет инактивирован, но вырабатывается достаточно антител для развития иммунокомплексного заболевания.

Вирус Марбург

Вирусы Марбург и Эбола похожи в том, что оба вызывают **геморрагическую лихорадку** и являются членами семейства филовирусов; тем не менее, они отличаются антигенно. Вирус Марбург был впервые опознан как причина заболевания человека в 1967 г. в Марбурге, Германия. Общим у инфицированных лиц было то, что все они имели контакт с африканскими зелеными мартышками, незадолго до этого завезенными из Уганды. Как и для вируса Эбола, естественный резервуар вируса Марбург неизвестен, хотя есть подозрение, что им служат летучие мыши.

Клинические симптомы геморрагической лихорадки, вызванной вирусами Марбург и Эбола, похожи (см. с. 599). В 2005 г. вспышка геморрагической лихорадки, вызванной вирусом Марбург, убила сотни человек в Анголе. До 2008 г. ни одного случая инфицирования вирусами Марбург или Эбола в США зарегистрировано не было. Однако в 2008 г. один из жителей США заболел после посещения в Уганде пещеры, населенной фруктовыми летучими мышами. После возвращения в США у него была диагностирована геморрагическая лихорадка Марбург. Выздоровление этого пациента прошло без последствий.

Диагноз выставляется на основании выделения вируса или повышения титра антител. Противовирусной терапии или вакцины не существует. Как и в случае с вирусом Эбола, отмечены случаи вторичного инфицирования среди медицинского персонала; в связи с этим необходим максимально строгий санитарный контроль для предупреждения внутри больничного распространения.

Вирус Нипах

Вирус Нипах — это парамиксовирус, вызвавший энцефалит в Малайзии и Сингапуре в 1998 и 1999 гг. В особой зоне риска заболевания, вызванного этим ранее неизвестным вирусом, оказались люди, контактировавшие со свиньями. Лечения или вакцины для инфекции, вызванной вирусом Нипах, не существует.

Вирусы оспы животного происхождения

Оспу у животных, а также, редко, оспоподобные поражения у людей вызывают четыре вируса оспы. Передача происходит при контакте с инфицированными животными, обычно профессиональном.

Вирус коровьей оспы вызывает везикулярное поражение на вымени коров и может вызвать похожее поражение кожи у людей, их доивших. Вирус коровьей псевдооспы вызывает похожее поражение, но отличается антигенно. Орф-вирус служит причиной контагиозного пустулезного дерматита у овец и везикулярного поражения на руках пастухов.

Вирус обезьяньей оспы отличается от трех перечисленных; он вызывает у человека заболевание, похожее на оспу. Встречается почти исключительно в Центральной Африке. В 2003 г. вспышка обезьяньей оспы имела место в Висконсине, Иллинойсе и Индиане. Источником вируса были животные, завезенные из Африки. Предполагается, что вирус от завезенных животных поразил местных диких собак, которые и стали источником инфицирования человека. Никто из инфицированных не умер. В Африке летальность при обезьяньей оспе составляет 1–10%, что значительно отличает ее от 50%-й летальности при оспе. Эффективного противовирусного лечения не существует. Создается впечатление, что вакцина от оспы обладает некоторым защитным эффектом против обезьяньей оспы.

Любой новый случай оспоподобного заболевания необходимо точно диагностировать для исключения причастности вируса натуральной оспы. В мире не зарегистрировано случаев натуральной оспы с 1977 г.[1], и иммунизация против этого заболевания заканчивается.

В связи с этим важно убедиться, что новый случай оспоподобного заболевания есть следствие инфекции вирусом обезьяньей оспы. Вирус обезьяньей оспы от вируса натуральной оспы можно отличить в лаборатории как по антигенным свойствам, так и по различию поражений, вызываемых на хориоаллантоидной мембране куриного яйца.

[1] За исключением двух случаев заражения в лаборатории в 1978 г.

Спумавирусы

Спумавирусы являются подсемейством ретровирусов, вызывающих пенообразные изменения в культуре клеток. При производстве вирусных вакцин они создают проблемы, если контаминируют используемую для этого культуру клеток. Патогенов человека среди них не обнаружено.

Комплекс вирусов Такарибе

Комплекс вирусов Такарибе[1] содержит несколько патогенов человека, все они вызывают геморрагическую лихорадку.

Наиболее известны вирус Сабиа в Бразилии, вирус Жунин в Аргентине и вирус Мачупо в Боливии. Для геморрагических лихорадок, как следует из их названия, характерны лихорадка и кровотечения в ЖКТ, на коже и в других органах. Кровотечения возникают вследствие тромбоцитопении. Смертью заканчиваются до 20% случаев, вспышки могут охватывать тысячи человек. В зоне особого риска находятся сельскохозяйственные работники.

Подобно другим аренавирусам, таким как вирус лихорадки Ласса и вирус лимфоцитарного хориоменингита, эти вирусы эндемичны в популяции грызунов и передаются людям при случайной контаминации пищевых продуктов и воды экскрементами животных. Диагноз выставляется на основании выделения вируса или повышения титра антител. При инфицировании вирусом Сабиа, выращенным в лаборатории, оказался эффективным рибавирин. Вакцины не существует.

Вирус Вайтвотер Арройо

В западных районах США этот вирус вызывает геморрагическую лихорадку/острый респираторный дистресс-синдром. Этот член семейства аренавирусов, как и вирус лихорадки Ласса, вызывает геморрагическую лихорадку у жителей Африки (см. с. 603). Резервуаром вируса являются древесные крысы, инфекция передается при вдыхании высохших экскрементов этих крыс. Тем же путем передаются хантавирус и вирус Син Номбре (см. с. 601). Эффективной противовирусной терапии и вакцины не существует.

Вирус Зика

Вирус Зика — это флавивирус, вызывающий заболевание, похожее на лихорадку денге: для него характерны лихорадка, артралгия, сыпь и конъюнктивит. Переносчиком являются различные виды москитов *Aedes*. В 2007 г. вспышка на Яп е, острове в Микронезии, охватила 49 человек. Летальных исходов не было. Эффективной противовирусной терапии и вакцины не существует.

[1] Вирус Такарибе был выделен у летучих мышей в Тринидаде в 1956 г., не вызывает заболеваний у человека.

Обзор микроорганизмов

Краткий обзор микроорганизмов, описанных в этой главе, начинается на с. 970. Пожалуйста, обращайтесь к нему при быстром просмотре материала.

Практические вопросы:

USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Основы вирусологии», с. 1065) и Части XIII (с. 1141).

ЧАСТЬ V. МИКОЛОГИЯ

47

Общая микология

Строение и рост грибов

Поскольку грибы (дрожжевые и плесневые) являются **эукариотическими** организмами, они отличаются от бактерий, относящихся к прокариотам, по нескольким фундаментальным признакам (табл. 47–1). С точки зрения медицины особенно важны две структурные особенности микроскопических грибов.

(1) Клеточные стенки грибов состоят в основном из хитина (не из пептидогликана, как у бактерий), и, таким образом, микроскопические грибы не чувствительны к антибиотикам, таким как пенициллин, которые ингибируют синтез пептидогликана.

Хитин является полисахаридом, состоящим из длинных цепей *N*-ацетилглюкозамина. Клеточные стенки большинства видов грибковых организмов содержат также другие полисахариды, наиболее важным из которых является β-глюкан, длинный полимер D-глюкозы. Медицинское значение β-глюкана заключается в том, что он содержит сайт для действия противогрибкового препарата каспофунгина.

(2) Клеточная мембрана грибов включает эргостерин, по сравнению с клеточными мембранами человека, содержащими холестерин. Селективное действие амфотерицина B и препаратов азола, таких как флуконазол и кетоконазол, на грибы основано на различиях в стеринах мембран.

Существуют два вида грибов: дрожжевые и плесневые. **Дрожжи** растут как **отдельные клетки**, которые размножаются бесполым почкованием. **Мицелиальные** грибы растут в форме **нитей** (**гиф**) и образуют маты (**мицелий**). Некоторые гифы формируют поперечные перегородки (**септированные гифы**), тогда как другие лишены перегородок (**несептированные гифы**). Несептированные гифы многоядерны.

Несколько видов грибов, являющихся важными с точки зрения медицины, проявляют температурный **диморфизм**, т. е. образуют различные структуры при различных температурах. Они существуют в природе в форме мицелиальных грибов при нормальной температуре внешней среды и как дрожжевые клетки (или в виде других форм) в тканях человека при температуре тела.

Большинство грибов относится к облигатным аэробам, некоторые являются факультативными анаэробами, но не существует облигатных анаэробов. Всем грибам требуются органические источники углерода, поэтому их чаще всего встречают на поверхности разлагающихся материалов. Вследствие этого естественной средой обитания большинства грибов служит окружающая среда. Важное исключение из этого ряда — вид *Candida albicans*, который является частью нормальной микрофлоры человека.

Некоторые грибы размножаются половым путем, в результате скрещивания и формирования половых спор, например зигоспор, аскоспор и базидиоспор. Зигоспоры являются одиночными большими спорами с толстыми стенками; аскоспоры образуются в мешковидной структуре, называемой аском, а базидиоспоры формируется снаружи на кончике выроста, называемом базидием. Классификация этих грибов основана на различии их половых спор. Грибы, которые не образуют половых спор, называются **Fungi imperfecti** и относятся к несовершенным грибам.

Большинство грибов, имеющих клиническое значение, размножаются бесполым путем, образуя конидии (бесполые споры) с боков или концов специализированных структур (рис. 47–1). При идентификации грибов большое значение имеют форма, цвет и расположение конидий. Среди некоторых, наиболее важных, конидий можно назвать: (1) **артроспоры**[1], которые возникают при фрагментации кончиков гиф и являются способом наследования признаков у *Coccidioides immitis;* (2) **хламидоспоры**, которые являются округлыми, толстостенными и чрезвычайно устойчивыми образованиями (терминальные хламидоспоры у *Candida albicans* помогают при ее идентификации); (3) **бластоспоры**, формирующиеся в процессе почкования, при котором дрожжи размножаются бесполым путем (некоторые дрожжи, например *Candida albicans*, могут образовывать множество почек, которые не отсоединяются, создавая цепи в виде колбасок, называемых

Таблица 47–1. Сравнение грибов и бактерий

Характеристика	Грибы	Бактерии
Диаметр	Приблизительно 4 мкм (*Candida*)	Приблизительно 1 мкм (*Staphylococcus*)
Ядро	Эукариоты	Прокариоты
Цитоплазма	Присутствуют митохондрии и эндоплазматический ретикулум	Отсутствуют митохондрии и эндоплазматический ретикулум
Клеточная мембрана	Присутствуют стеролы	Отсутствуют стеролы (за исключением *Mycoplasma*)
Компоненты клеточной стенки	Хитин	Пептидогликан
Споры	Половые и бесполые споры для размножения	Эндоспоры для выживания, а не для размножения
Температурный диморфизм	Да (у некоторых)	Нет
Метаболизм	Требуется органический углерод; не бывает облигатных анаэробов	Многие не требуют органического углерода, многие являются облигатными анаэробами

[1] Термин «споры» может быть заменен на «конидии», например, артроконидии.

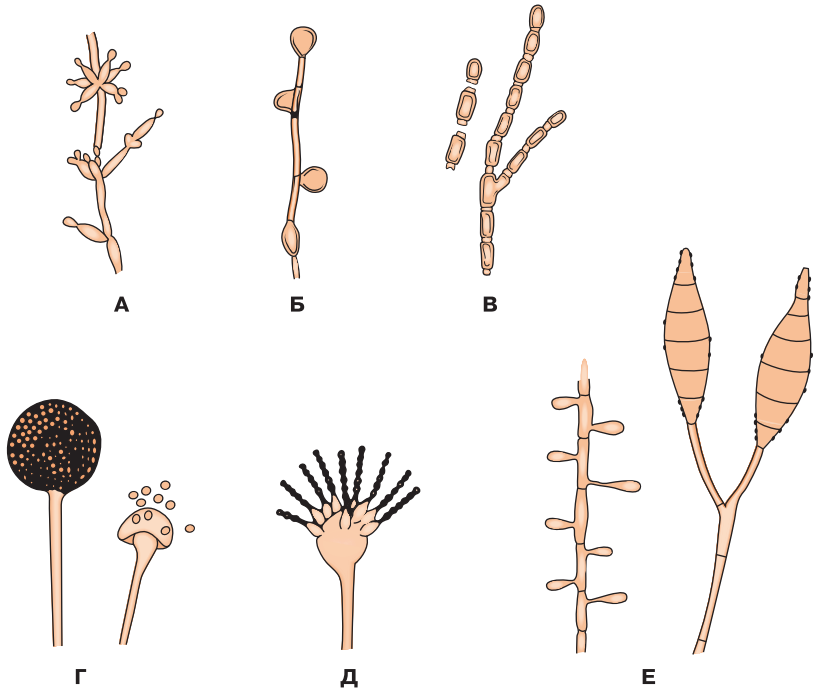


Рис. 47–1. Бесполые споры. **А:** Бластоконидии и псевдогифы (*Candida*). **Б:** Хламидоспоры (*Candida*). **В:** Артроспоры (*Coccidioides*). **Г:** Спорангии и спорангиоспоры (*Mucor*). **Д:** Микроконидии (*Aspergillus*). **Е:** Микроконидии и макроконидии (*Microsporum*). (С разрешения из: Conant NF *et al*. *Manual of Clinical Mycology*. 3rd ed. Saunders; 1971.)

псевдогифами; последние могут быть использованы для идентификации) и (4) **спорангиоспоры**, которые образуются в мешочке (спорангии) на стебельках (спорангиофорах) у таких видов грибов, как *Rhizopus* и *Mucor*.

Хотя в этой книге описаны грибы, патогенные для человека, следует помнить, что грибы используются в производстве таких важных видов продуктов питания, как хлеб, сыр, вино и пиво. Грибы также бывают причиной порчи некоторых продуктов питания. Поскольку плесневые грибы могут расти в более сухих, более кислых условиях окружающей среды и при более высоком осмотическом давлении, чем бактерии, они, как правило, чаще участвуют в порче фруктов, зерна, овощей и джемов.

Патогенез

Реакцией на инфицирование многими грибами является формирование **гранулем**. Гранулемы образуются при развитии большинства системных грибковых заболеваний, таких как кокцидиомикоз, гистоплазмоз и бластомикоз, а также ряда других. В формировании гранулем участвует клеточный иммунитет. При некоторых грибковых заболеваниях, таких как аспергиллез и споротрихоз, так-

же развивается острое нагноение, характеризующееся наличием нейтрофилов в экссудате. Грибы не содержат эндотоксинов в клеточной стенке и не производят экзотоксинов бактериального типа.

Активация клеточного иммунитета становится причиной реакции **кожного теста на гиперчувствительность замедленного типа** в ответ на внутрикожное введение некоторых грибковых антигенов. Положительный кожный тест указывает на наличие грибковых антигенов. Это *не* означает наличие в настоящий момент инфекции, а отражает вероятный контакт в прошлом. Отрицательный кожный тест делает диагноз маловероятным, за исключением пациентов с ослабленным иммунитетом. Поскольку у большинства людей присутствуют грибы *Candida*, являющиеся частью нормальной микрофлоры, кожный тест на антигены *Candida* может быть использован для проверки нормального клеточного иммунного ответа.

Способы передачи и географическая локализация некоторых важных видов грибов описана в табл. 47–2.

Неповрежденная кожа эффективно защищает организм от определенных грибов (например, *Candida*, дерматофитов), но если кожа повреждена, грибы могут колонизировать рану и приводить к инвазии. Жирные кислоты в составе кожи ингибируют рост дерматофитов, гормонально-зависимые изменения кожи в период полового созревания снижают вероятность возникновения дерматомикоза кожи головы, вызванного грибами *Trichophyton*.

Таблица 47–2. Распространение и географическая локализация некоторых важных видов грибов

Род	Места обитания	Форма распространения	Входные ворота	Эндемичная географическая локализация
Coccidioides	Почва	Артроспоры	Вдыхание в легкие	Юго-западная часть США и Латинская Америка
Histoplasma	Почвы, смешанные с птичьим пометом	Микроконидии	Вдыхание в легкие	Долины рек Миссисипи и Огайо в США и многие другие страны
Blastomyces	Почва	Микроконидии	Вдыхание в легкие	Штаты к востоку от реки Миссисипи в США; Африка
Paracoccidioides	Почва	Не определена	Вдыхание в легкие	Латинская Америка
Cryptococcus	Почвы, смешанные с пометом голубей	Дрожжи	Вдыхание в легкие	По всему миру
Aspergillus	Почвы и растительность	Конидии	Вдыхание в легкие	По всему миру
Candida	Тело человека	Дрожжи	Нормальная микрофлора кожи, полость рта, желудочно-кишечный тракт и влагалище	По всему миру

Нормальная микрофлора кожи и слизистых оболочек подавляет грибы. При ингибировании нормальной микрофлоры, например, под действием антибиотиков, возможна активизация роста грибов, таких как *Candida albicans*.

В дыхательных путях важным барьером иммунной защиты служат слизистые оболочки носоглотки, которые захватывают вдыхаемые споры грибов, а также альвеолярные макрофаги. В ответ на грибковую инфекцию образуются циркулирующие IgG и IgM, но их роль в защите от болезней не существенна. Одним из защитных механизмов является клеточный иммунный ответ. Угнетение клеточного иммунитета может привести к реактивации и диссеминации (распространению) бессимптомных грибковых инфекций и заболеваниям, вызванным условно-патогенными грибами.

Токсины грибов и аллергия

Среди грибковых инфекций выделяют еще два других вида заболеваний: (1) **микотоксикозы**, вызванные попадающими в пищу токсинами, и (2) **аллергия** на споры грибов. Наиболее известны микотоксикозы в результате поедания грибов *Amanita* (бледной поганки и мухомора). Эти грибы производят пять токсинов, два из которых — аманитин и фаллоидин — одни из самых мощных гепатотоксинов. Токсичность аманитина основана на его способности ингибировать клеточные РНК-полимеразы, что приводит к нарушению синтеза мРНК. Другой микотоксикоз, эрготизм, вызывается спорыньей (*Claviceps purpura*), которая заражает зерно и синтезирует алкалоиды (например, эрготамин и диэтиламид лизергиновой кислоты [ЛСД]), вызывающие выраженные сосудистые и неврологические эффекты.

Другие попадающие в пищу токсины, **афлатоксины**, являются производными кумарина, выделяемого грибом *Aspergillus flavus*. Они вызывают поражение печени и опухоли у животных, предполагается, что они служат причиной карциномы печени у человека. Афлатоксины попадают в организм с испорченным зерном и арахисом и метаболизируются в печени в эпоксид, мощный канцероген. Афлатоксин B1 индуцирует мутации в гене *p53*, кодирующем белок-супрессор опухолей, что приводит к нарушению синтеза белка p53 и последующей потере контроля над ростом гепатоцитов.

Аллергия на грибные споры, особенно на споры *Aspergillus*, проявляется в первую очередь в виде астматической реакции (бронхоспазм, опосредованный IgE), эозинофилии и кожной реакции по типу «цветения» (аллергическая реакция с яркой кожной симптоматикой) при кожном тесте. Эти клинические проявления обусловлены реакцией гиперчувствительности немедленного типа на споры грибов.

Лабораторная диагностика

Существует четыре подхода к лабораторной диагностике грибковых заболеваний: (1) прямое микроскопическое исследование, (2) культура тканей, (3) ДНК-тесты и (4) серологические тесты. Прямое микроскопическое исследование

клинических образцов, таких как мокрота, материал биопсии легкого и соскобы кожи, основано на обнаружении характерных бесполых спор, гиф или дрожжей с помощью световой микроскопии.

Образцы либо обрабатывают 10%-м раствором KOH для разрушения тканевого материала (при этом устойчивые к щелочам грибы остаются неповрежденными), либо окрашивают специальными красителями для выявления грибов. Диагностически важными являются результаты прямой микроскопии: (1) сферулы *Coccidioides immitis* и (2) капсулы *Cryptococcus neoformans* выявляются в образцах спинномозговой жидкости с помощью окрашивания индийской тушью. Для идентификации грибов в клинических образцах используется тинопал (*calcofluor white*) — флуоресцентный краситель, который связывается с клеточными стенками грибов (окрашивает хитин и целлюлозу). Краситель гексаметилентетрамин (уротропин) серебра также используют при микроскопической диагностике грибов в тканях.

Обычно грибы культивируют на агаре Сабуро, который способствует выявлению медленно растущих грибов посредством ингибирования роста бактерий в образце. Ингибирование роста бактерий связано с низким значением pH среды, добавлением хлорамфеникола и циклогексимида. Выявления характерного мицелия и бесполых спор часто оказывается достаточно, чтобы идентифицировать микроорганизм.

С помощью использования ДНК-зондов можно определить рост колоний на очень ранней стадии роста, чего нельзя выявить с помощью тестов, основанных на визуальном обнаружении колоний. В результате, диагноз может быть установлен значительно быстрее. В настоящее время имеются тесты с использованием ДНК-зондов для определения таких грибов, как *Coccidioides*, *Histoplasma*, *Blastomyces* и *Cryptococcus*.

Определение антител в сыворотке крови пациента или спинномозговой жидкости используют для диагностики системных микозов, но в меньшей степени для диагностики других грибковых инфекций. Как и при бактериальных и вирусных инфекциях, необходимым условием для подтверждения диагноза является значительное повышение титра антител. Реакция связывания комплемента (РСК) наиболее часто используется в случаях подозрения на кокцидиоидомикоз, гистоплазмоз и бластомикоз. При менингите, вызванном криптококками, используют реакцию латекс-агглютинации, с помощью которой выявляют наличие полисахаридов капсульных антигенов бактерий *Cryptococcus neoformans* в спинномозговой жидкости.

Противогрибковая терапия

Препараты для лечения бактериальных заболеваний не влияют на грибковые инфекции. Например, пенициллины и аминогликозиды ингибируют рост многих бактерий, но не влияют на рост грибов. Такое различие объясняется наличием определенных структур у бактерий, например пептидогликана и рибосом, которые отсутствуют в грибах.

Эффект наиболее важных противогрибковых препаратов (амфотерицина B и азолов) связан с наличием **эргостерина** в клеточных мембранах грибов, кото-

рый не найден в клеточных мембранах бактерий или человека. Амфотерицин разрушает клеточные мембраны грибов именно в тех местах, где присутствует эргостерин, а препараты азолов подавляют синтез эргостерина, важного компонента мембран грибов. Другой противогрибковый препарат, каспофунгин, ингибирует синтез β-глюкана, который находится в клеточных стенках грибов, но не обнаруживается в клеточных стенках бактерий.

Механизм действия этих препаратов описан в гл. 10. В табл. 47–3 представлены характер воздействия и важные побочные эффекты основных противогрибковых препаратов. Клинически значимой устойчивости к противогрибковым препаратам не обнаружено.

Таблица 47–3. Механизм действия и побочные эффекты противогрибковых препаратов

Применение	Наименование препарата	Механизм действия	Основные неблагоприятные последствия
Системное применение (внутривенно и внутрь)	Амфотерицин B	Связывает эргостерин и нарушает функцию клеточной мембраны грибов	Нефротоксичность, лихорадка и озноб; мониторинг функции почек; снижение дозы; применение липосомальных препаратов снижает токсичность
	Азолы, такие как флуконазол, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол	Ингибируют синтез эргостерина	Кетоконазол ингибирует цитохром P450 человека; это снижает синтез половых стероидов и приводит к гинекомастии
	Эхинокандины, такие как каспофунгин, микафунгин	Ингибируют синтез D-глюкана, компонента клеточных стенок грибов	Хорошо переносятся
	Флуцитозин	Угнетает синтез ДНК; флуцитозин преобразуется во фторурацил, который ингибирует тимидинсинтетазу	Миелотоксичность
	Гризеофульвин	Нарушает веретена деления, связываясь с тубулином	Гепатотоксичность
Для местного применения (только на кожу). Слишком токсичны для системного применения	Азолы, такие как клотримазол и миконазол	Ингибируют синтез эргостерина	Хорошо переносятся при нанесении на кожу
	Тербинафин	Ингибируют синтез эргостерина	Хорошо переносятся при нанесении на кожу
	Толнафтат	Ингибируют синтез эргостерина	Хорошо переносятся при нанесении на кожу
	Нистатин	Связывается с эргостерином и разрушает клеточные мембраны грибов	Хорошо переносятся при нанесении на кожу

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Строение и рост

- Грибы относятся к эукариотам и существуют в виде двух основных форм: **дрожжевых** и **плесневых** грибов. Дрожжи представлены отдельными клетками, в то время как плесневые грибы состоят из длинных нитей с клеточными перегородками, называемых гифами. Дрожжи размножаются почкованием, при котором дочерние клетки не равны по размеру. Плесневые грибы размножаются путем клеточного деления, при этом дочерние клетки равны по размеру.
- Некоторые грибы проявляют **диморфизм**, т. е. могут существовать либо как дрожжи, либо в виде плесневых грибов, в зависимости от температуры. При комнатной температуре, например 25 °С, диморфные грибы представлены плесневой формой, а при температуре тела они представлены в форме дрожжей (или какой-либо другой форме, например в виде сферул).
- В состав клеточных стенок грибковых клеток входит **хитин**, в то время как основным компонентом клеточных стенок бактерий является пептидогликан. Вследствие этого такие антибиотики, как пенициллины, цефалоспорины, ванкомицин, которые подавляют синтез пептидогликана, не эффективны против грибов.
- Клеточные мембраны грибов содержат **эргостерин**, мембраны бактериальных клеток эргостерин не содержат. Таким образом, антибиотики, которые подавляют синтез эргостерина (такие как препараты азола), не эффективны в отношении бактерий. Аналогичным образом, амфотерицин В, который связывается с клеточными мембранами грибов именно в тех местах, где присутствует эргостерин, не эффективен против бактерий.

Патогенез

- Инфицирование некоторыми системными грибами, такими как *Histoplasma* и *Coccidioides*, вызывает **гранулематозную иммунную реакцию** (осуществляемую макрофагами и хелперными Т-клетками). Инфицирование другими грибами, в частности *Aspergillus*, *Mucor* и *Sporothrix*, вызывает **пиогенную реакцию** (осуществляемую нейтрофилами).
- Инфицирование такими системными грибами, как *Histoplasma* и *Coccidioides*, можно выявить с помощью **кожных тестов**. Экстрагированные из микроорганизмов антигены, введенные внутрикожно, вызывают **реакцию гиперчувствительности замедленного типа**, проявляющуюся **уплотнением** (утолщением) кожи. Отметим, что положительный кожный тест указывает лишь на то, что имеет место инфекция, но не известно, произошло заражение в прошлом или в настоящее время.

Таким образом, положительный кожный тест не означает, что болезнь пациента, которой он страдает в настоящее время, вызвана именно этим микроорганизмом. Следует отметить также, что ложноотрицательный кожный тест возможен у пациентов с ослабленным клеточным иммунитетом,

в частности у пациентов с низким содержанием CD4-клеток. Чтобы определить, может ли у пациента проявиться реакция гиперчувствительности замедленного типа, используют контрольный кожный тест с общим антигеном, таким как *Candida albicans*.

- Ослабление клеточного иммунитета предрасполагает к диссеминированным заболеваниям, вызываемым такими грибами, как *Histoplasma* и *Coccidioides*, тогда как снижение числа нейтрофилов предрасполагает к диссеминированным заболеваниям, вызываемым *Aspergillus* и *Mucor*.

Токсины грибов и аллергии

- Употребление в пищу грибов *Amanita* вызывает **некроз печени** в связи с наличием двух грибковых токсинов, аманитина и фаллоидина. **Аманитин** ингибирует РНК-полимеразу, синтезирующую клеточную мРНК.
- Употребление в пищу арахиса и зерна, зараженного грибом *Aspergillus flavus*, вызывает **рак печени** из-за наличия **афлатоксина**. Эпоксид афлатоксина вызывает мутации гена *p53*, что приводит к отсутствию белка-супрессора опухоли p53.
- Вдыхание спор *Aspergillus fumigatus* может вызывать **аллергический бронхолегочный аспергиллез**. Это IgE-опосредованная реакция гиперчувствительности немедленного типа.

Лабораторная диагностика

- Микроскопическое исследование препаратов, обработанных **гидроксидом калия** (**KOH**), позволяет выявить присутствие компонентов клеток грибов. Благодаря обработке KOH происходит растворение клеток человека, что позволяет визуализировать грибы.
- Часто для выращивания грибов используют **среду Сабуро**, поскольку его низкий pH подавляет рост бактерий и позволяет выявлять медленно растущие грибы.
- Для ранней идентификации грибов, растущих в культуре, когда колонии имеют небольшой размер, можно использовать ДНК-зонды.
- Довольно часто используются тесты для выявления грибковых антигенов и наличия антител к грибковым антигенам. Обычно используются два теста — на антиген криптококка в спинномозговой жидкости и на антитела *Coccidioides* в сыворотке крови пациента.

Противогрибковая терапия

- Избирательная активность амфотерицина B и препаратов группы азолов связана с наличием **эргостерола** в клеточных мембранах грибов. У человека в состав клеточных мембран входит холестерин, которого лишены клеточные мембраны микроорганизмов.
- Амфотерицин B связывается с клеточными мембранами грибов именно в тех местах, где присутствует эргостерин, и нарушает целостность мембраны.

- Азолы, такие как итраконазол, флуконазол и кетоконазол, ингибируют синтез эргостерина.
- Селективная активность эхинокандинов, таких как каспофунгин, основана на различии строения клеточных стенок грибов и человека (последние не имеют стенок). Эхинокандины ингибируют синтез **D-глюкана**, который является компонентом клеточной стенки грибов.

Практические вопросы:
USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Микология», с. 1088) и Части XIII (с. 1141).

48

Кожные и подкожные микозы

Микозы, имеющие клиническое значение, можно разделить на четыре категории: (1) **кожные**, (2) **подкожные**, (3) **системные** и (4) **оппортунистические** (вызываемые условно-патогенной микрофлорой при ослабленном иммунитете). Некоторые особенности важных грибковых заболеваний представлены в табл. 48–1. Кожные и подкожные микозы будут рассмотрены ниже; системные и оппортунистические микозы обсуждаются в последующих главах.

Кожные микозы

Дерматофитозы

Дерматофитозы вызываются грибами (**дерматофитами**), которые инфицируют только поверхностные ороговевшие структуры (кожу, волосы и ногти), но не лежащие глубже ткани. Наиболее важные дерматофиты подразделяют на три рода: *Epidermophyton*, *Trichophyton* и *Microsporum*. Передача происходит от инфицированных лиц при прямом контакте. Инфицирование *Microsporum* возможно также от животных, таких как собаки и кошки. Это означает, что для предотвращения реинфекции животное тоже необходимо лечить.

Таблица 48–1. Особенности наиболее распространенных грибковых заболеваний

Тип	Анатомическая локализация	Заболевание	Род возбудителей заболеваний	Тяжесть заболевания
Кожный	Мертвые слои кожи	Опоясывающий лишай	*Malassezia*	1+
	Эпидермис, волосы, ногти	Дерматофитоз (стригущий лишай)	*Microsporum*, *Trichophyton*, *Epidermophyton*	2+
Подкожный	Подкожный слой	Споротрихоз, мицетома	*Sporothrix* Несколько родов	2+ 2+
Системный	Внутренние органы	Кокцидиоидомикоз	*Coccidioides*	4+
		Гистоплазмоз	*Histoplasma*	4+
		Бластомикоз	*Blastomyces*	4+
		Паракокцидиомикоз	*Paracoccidioides*	4+
Оппортунистический	Внутренние органы	Криптококкоз	*Cryptococcus*	4+
		Кандидоз	*Candida*	От 2+ до 4+
		Аспергиллез	*Aspergillus*	4+
		Мукоромикоз	*Mucor*, *Rhizopus*	4+

1 + — нетяжелые заболевания, лечение может не проводиться;
2 + — заболевание средней тяжести, лечение чаще всего проводят;
4 + — тяжелые заболевания, лечение проводят, особенно при их распространении.

Дерматофитозы (опоясывающий лишай, стригущий лишай) являются хроническими инфекциями, часто локализующимися на теплых, влажных частях тела, например ногах и коже в паху[1]. При типичных поражениях, таких как стригущий лишай, у пациента появляется воспаление с округлыми границами, содержащее папулы и пузырьки, и четко отделенное от нормальной кожи. Часто при этом наблюдается повреждение волос, утолщение и повреждение ногтей. Болезнь, как правило, называют в соответствии с названием поврежденной части тела, например *tinea capitis* (голова), *tinea corporis* (тело), *tinea cruris* (пах) и *tinea pedis* (стопы).

Trichophyton tonsurans служит наиболее частой причиной эпидемических вспышек опоясывающего лишая у детей и основной причиной endothrix — инфекции внутри волос (стригущего лишая). Очень часто опоясывающий лишай вызывает *Trichophyton rubrum*, а *Trichophyton schoenleinii* ответственен за возникновение парши, формы опоясывающего лишая, при котором на коже головы появляются корочки.

Гиперчувствительность некоторых инфицированных людей приводит к реакции **микотического дерматита**, которая выражается, например, в появлении пузырьков на пальцах. Такие поражения — ответ на циркулирующие грибковые антигены. В области этих поражений не содержатся гифы. У пациентов с опоясывающим лишаем возникает положительная реакция на кожные тесты с грибными экстрактами, например трихофитином.

В соскобах кожи или ногтей, помещенных в 10%-й раствор KOH на предметное стекло, при микроскопировании видны перегородки в гифах. Типичные гифы и конидии развиваются в культуре грибов на агаре Сабуро при комнатной температуре. При опоясывающем лишае повреждения, вызванные заражением грибами видов *Microsporum*, могут быть выявлены по флуоресценции при облучении пораженных участков ультрафиолетовым светом от лампы Вуда. Лечение включает применение противогрибковых кремов местного действия (ундециленовая кислота, миконазол, толнафтат и т. д.) или прием гризеофульвина перорально. Профилактические меры заключаются в поддержании кожи сухой и прохладной.

Опоясывающий лишай

Опоясывающий лишай (отрубевидный лишай) — поверхностные инфекции кожи, имеющие только косметическое значение, вызывается грибами рода *Malassezia furfur*. Поражения, как правило, проявляются в виде непигментированных областей, особенно на загорелой коже в летнее время. В этих местах могут быть небольшие участки слущивания или зуд, но нередко инфекция протекает бессимптомно. Заболевание возникает чаще в жаркую, влажную погоду. В области поражений содержатся как почкующиеся дрожжевые клетки, так и гифы. Диагноз обычно устанавливают с помощью микроскопии соскобов кожи. Культуральные методы обычно не применяют. Препарат выбора — миконазол, но заболевание склонно к рецидивированию, и окончательное излечение достигается редко.

[1] Эти инфекции известны также как дерматомикоз стоп (*tinea pedis*) и дерматомикоз паховой области (*tinea cruris*) соответственно.

Черный лишай (*tinea nigra*)

Tinea nigra — это заболевание ороговевших слоев кожи. Оно выглядит как коричневатое пятно, обусловленное меланиноподобным пигментом, вырабатываемым в гифах гриба. Возбудитель болезни, *Cladosporium werneckii*, обитает в почве, и инфицирование происходит в результате травмы. В США эта болезнь встречается в южных штатах. Диагноз ставится на основании микроскопического исследования и культурального анализа кожных соскобов. Инфекцию лечат местными кератолитическими препаратами, например салициловой кислотой.

Подкожные микозы

Эти заболевания вызывают грибы, растущие в почве и на растениях и попадающие в подкожную клетчатку во время травм.

Споротрихоз

Sporothrix schenckii относится к **диморфным** грибам. В форме плесневого гриба он обитает на растениях, а в форме дрожжей находится в тканях человека. Попадание спор грибов в кожу, обычно при уколе шипом или иглой, вызывает образование в месте укола пустулы или язвы с узелками по ходу лимфатических сосудов. Поражение, как правило, малоболезненное и не приводит к системному заболеванию. Незалеченные поражения могут принимать восковидную консистенцию, уменьшаться и исчезать в течение многих лет. У ВИЧ-инфицированных пациентов с низким содержанием CD4-клеток может возникнуть диссеминированный споротрихоз. Чаще всего споротрихоз возникает у **садовников**, **особенно тех**, **кто подрезает розы**.

В клинической лаборатории в образцах пораженных тканей обнаруживают округлые или сигарообразной формы почкующиеся дрожжи. В культуре при комнатной температуре прорастают гифы, имеющие овальной формы конидии, собранные в кластеры на кончике тонких конидиеносцев (напоминающие маргаритки). Для лечения поражений кожи применяют итраконазол. Споротрихоз можно предотвратить путем защиты кожи, если к поврежденному месту приложить определенные растения, мох и древесину.

Хромомикоз

Это медленно развивающаяся гранулематозная инфекция, вызываемая несколькими видами грибов почвы (*Fonsecaea*, *Phialophora*, *Cladosporium* и т. д.) при проникновении в кожу вследствие травмы. Эти грибы обобщенно называются **пигментированными** (dematiaceous) грибами, потому что их конидии или гифы темного, серого или черного цвета. Бородавчатые поражения с покрытыми струпьями абсцессами простираются по ходу лимфатических сосудов. Эта болезнь встречается главным образом в тропиках и поражает босые ступни и ноги. В клинической лаборатории можно обнаружить темно-коричневые округлые грибные клетки в лейкоцитах или мегакариоцитах. Заболевание лечится

перорально флуцитозином или тиабендазолом и, кроме того, с помощью иссечения пораженной области.

Мицетома

Почвенные грибы (*Petriellidium*, *Madurella*) проникают через раны на ногах, руках или спине и вызывают абсцессы с гноем, выделяющимся через свищи. Гной содержит компактные цветные гранулы. Подобные же поражения (актиномицетная мицетома) могут вызвать актиномицеты, такие как *Nocardia*. При поражении актиномицетами эффективны сульфаниламиды. Если препараты против грибов не эффективны, рекомендуется хирургическое иссечение пораженных тканей.

Обзор микроорганизмов

Краткий обзор микроорганизмов, описанных в этой главе, начинается на с. 971. Пожалуйста, обращайтесь к нему при быстром просмотре материала.

Практические вопросы:

USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Микология», с. 1088) и Части XIII (с. 1141).

49

Системные микозы

Эти инфекции возникают в результате **вдыхания** спор **диморфных** грибов, которые находятся в **почве** в виде **плесени**. Попадая в **легкие**, споры этих грибов дифференцируются в **дрожжевую** или другие формы, такие как сферулы. Большинство инфекций в легких протекает бессимптомно и самопроизвольно прекращаются. Однако у некоторых людей развиваются диссеминированные заболевания, при которых микроорганизмы проникают и растут в разных органах, вызывая разрушительные поражения, что может привести к смерти. Эти заболевания не передаются от одних инфицированных лиц другим.

Coccidioides

Заболевания

Coccidioides immitis вызывает кокцидиоидомикоз.

Характеристика

Coccidioides immitis является **диморфным** грибом, существующим в виде плесени **в почве** и преобразующимся в дрожжеподобные **сферулы** при попадании в ткани (рис. 49–1).

Способ передачи и эпидемиология

Этот гриб эндемичен для засушливых регионов юго-запада США и Латинской Америки. Болезнь часто поражает жителей Центральной и Южной Калифорнии, Аризоны, Нью-Мексико, Западной части Техаса и Северной Мексики, географической области, называемой Нижней Сонорской жизненной зоной (Lower Sonoran Life Zone). В почве образуются гифы с чередующимися **артроспорами** и пустыми ячейками. Артроспоры очень легкие и переносятся ветром. При **вдыхании** они могут легко инфицировать легкие.

Патогенез

В легких артроспоры преобразуются в форму **сферул**, достаточно больших по размеру (30 мкм в диаметре), имеют толстые, дважды преломляющие свет оболочки, заполненные **эндоспорами** (рис. 49–2). После разрыва оболочки эндоспоры освобождаются и дифференцируются, образуя новые сферулы. Микроорганизм распространяется в организме человека либо путем прямой инвазии, либо с током крови. Гранулематозные поражения могут образовываться практически в любом органе, но прежде всего их обнаруживают в костях и центральной нервной системе (менингит).

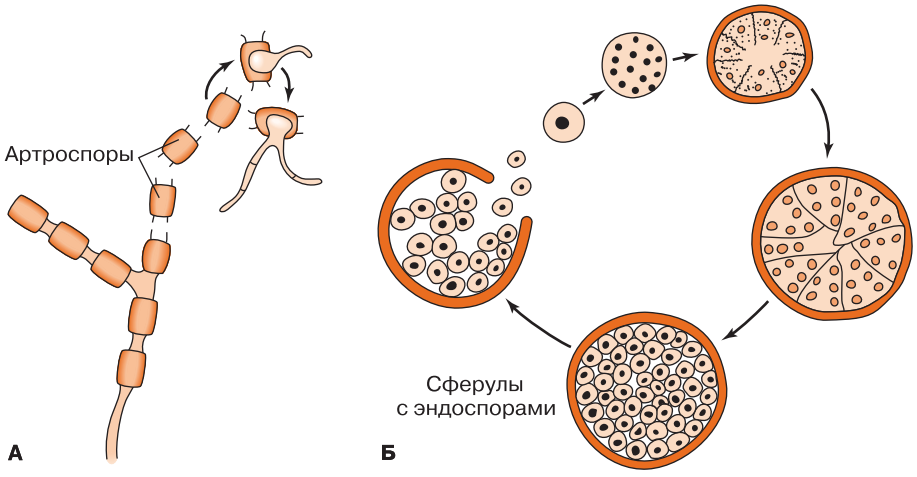


Рис. 49–1. Этапы развития *Coccidioides immitis*. **А:** Формирование артроспор на концах гиф в почве. Прорастание артроспор в почве с образованием новых гиф. При вдыхании артроспоры превращаются в сферулы. **Б:** Образование эндоспор внутри сферул в тканях человека. Когда сферулы разрываются, эндоспоры высвобождаются, распространяются и формируют новые сферулы. (С разрешения из: Brooks GF *et al*. *Medical Microbiology*. 20th ed. Впервые опубликовано Appleton & Lange. Copyright 1995 McGraw-Hill.)

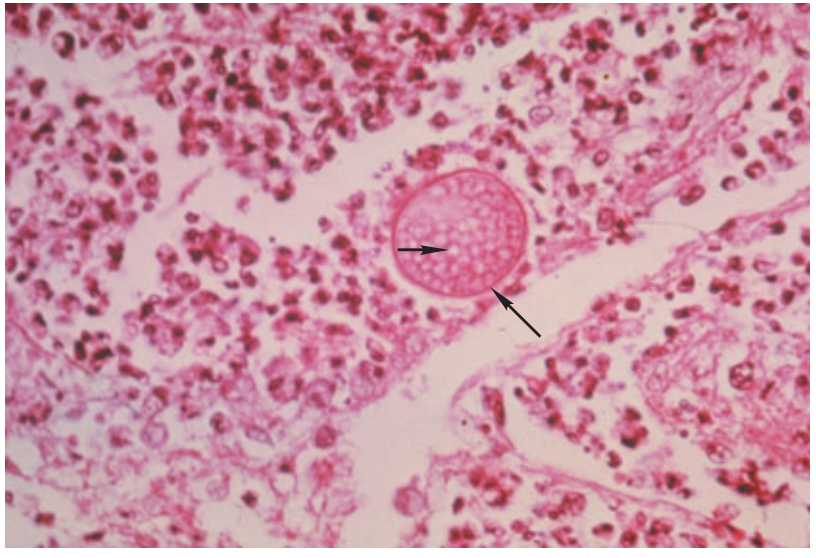


Рис. 49–2. Сферулы *Coccidioides immitis*. Длинная стрелка указывает на сферулу в легочной ткани. Сферулы представляют собой крупные толстостенные структуры, содержащие многочисленные эндоспоры. Короткая стрелка указывает на эндоспоры внутри сферулы. (С разрешения: L. Georg, Public Health Image Library, CDC.)

Распространение из легких в другие органы происходит у людей с нарушениями клеточного иммунитета. У большинства людей, инфицированных *Coccidioides immitis*, развивается клеточная иммунная реакция (реакция гиперчувствительности замедленного типа), которая ограничивает рост организма. Одним из способов определить, имеется ли у пациента адекватный клеточный иммунный ответ на микроорганизм, является кожный тест (см. ниже). В общем, человек с положительной кожной реакцией обладает достаточно прочным иммунитетом для противодействия распространению заболевания. Если позже клеточный иммунитет этого пациента будет подавлен медикаментозно или в результате болезни, может происходить диссеминация кокцидиоидий.

Клиническая картина

Инфекция легких часто начинается бессимптомно, и определить ее можно только по положительным кожным тестам или по наличию антител. У некоторых инфицированных клинические проявления напоминают заболевание гриппом с лихорадкой и кашлем. Около 50% инфицированных имеют изменения в легких (инфильтраты, увеличение лимфатических узлов или экссудат), выявляемые при рентгенографии грудной клетки, а у 10% развиваются нодозная эритема (см. ниже) или артралгии. Этот синдром называется «лихорадкой долины» (в долине Сан-Хоакин в Калифорнии) или «пустынный ревматизм» (в Аризоне) и имеет тенденцию к спонтанному разрешению.

Диссеминированное заболевание может возникнуть в любом органе. Важными признаками являются пораженные мозговые оболочки (менингит), кости (остеомиелит) и кожа (узелки). Общая частота распространения среди людей, инфицированных *Coccidioides immitis*, составляет 1%, хотя заболеваемость у филиппинцев и афроамериканцев в 10 раз выше. Среди беременных женщин, особенно в третьем триместре, заболеваемость также заметно увеличивается. Узловатая (или нодозная) эритема проявляется в виде красноватых мягких узелков («бугорки пустыни») на разгибательных поверхностях, таких как кожа над большеберцовой и локтевой костью. Клеточная реакция гиперчувствительности замедленного типа на грибковые антигены указывает на хороший прогноз. В очагах этого типа нет микроорганизмов, и они не считаются признаком диссеминированного заболевания. Узловатая эритема не является специфичной для кокцидиоидомикоза; она проявляется при других гранулематозных заболеваниях, например гистоплазмозе, туберкулезе и проказе.

У инфицированных пациентов **кожные тесты** с экстрактами грибов (кокцидиоидином или сферулином) вызывают появление пятна на коже не менее 5 мм через 48 ч после инъекции (реакция гиперчувствительности замедленного типа). Кожные пробы становятся положительными через 2–4 недели после инфицирования и остаются таковыми в течение многих лет, но у пациентов с диссеминированными заболеваниями реакция часто бывает отрицательной (анергия).

Лабораторная диагностика

В образцах тканей при микроскопии видны сферулы. В культурах, выращенных на агаре Сабуро, после инкубирования при 25 °C выявляются гифы с артроспо-

рами. (*Внимание*: культуры опасно инфицированы возбудителем; во избежание вдыхания артроспор должны быть приняты соответствующие меры предосторожности.) При проведении серологических тестов выявляются преципитины IgM и IgG в течение 2–4 недель после инфицирования, но затем, в последующие месяцы, наблюдается их снижение. Комплемент-связывающие антитела имеют на начальном этапе довольно низкий титр, но титр значительно возрастает в случае диссеминирования заболевания.

Лечение и профилактика

При бессимптомной или слабой первичной инфекции лечение не требуется. В случае персистирующего поражения легких или диссеминированного заболевания назначают амфотерицин В (Фунгизон) или итраконазол. Кетоконазол также эффективен при заболеваниях легких. При возникновении менингита назначают флуконазол. Иногда требуется введение амфотерицина В интратекально, что может приводить к кратковременной ремиссии, но в долгосрочном плане результаты такого лечения часто незначительные. Специальных средств профилактики не существует, за исключением рекомендаций воздерживаться от поездок в эндемичные районы. Пациенты, которые вылечились от кокцидиоидного менингита, должны проходить долгосрочную супрессивную терапию флуконазолом, чтобы предотвратить рецидивы.

Histoplasma (гистоплазма)

Заболевание

Histoplasma capsulatum вызывает гистоплазмоз.

Характеристика

Histoplasma capsulatum — **диморфный** гриб, который обнаруживают в виде мицелия в почве и как **дрожжи** в тканях. Он образует два типа бесполых спор (рис. 49–3): (1) **бугорчатые макроконидии** с характерными толстыми стенками и пальцевидными выростами, которые играют важную роль в лабораторной идентификации, и (2) **микроконидии**, меньшие по размеру, тонкие, имеющие споры с гладкими стенками, которые при вдыхании могут стать причиной инфекции.

Способ передачи и эпидемиология

Этот микроскопический гриб встречается во многих частях мира. В США он **эндемичен** для центральных и восточных штатов, особенно в долинах рек Огайо и Миссисипи. Обитает в почве, особенно если почва сильно загрязнена **птичьим пометом**, в частности, скворцов. Птицы не заражаются этим грибом, летучие мыши, напротив, могут быть инфицированы и их экскременты могут содержать микроорганизмы. В эндемичных районах выемка почвы во время строитель-

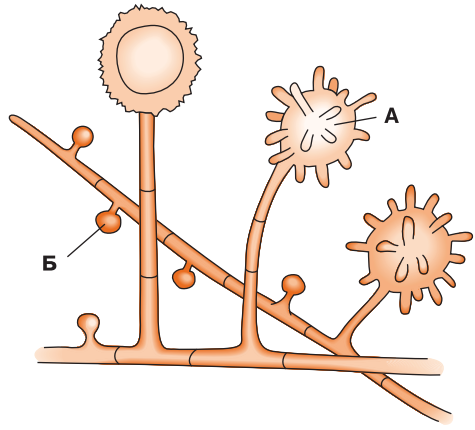


Рис. 49–3. Бесполые споры гриба *Histoplasma capsulatum*. **А:** Бугорчатые макроконидии. **Б:** Микроконидии. (С разрешения из: Brooks GF *et al*. *Medical Microbiology*. 19th ed. Впервые опубликовано Appleton & Lange. Copyright 1991 McGraw-Hill.)

ства или исследования в пещерах, в которых кишат летучие мыши, как правило, приводят к инфицированию значительного числа людей.

В некоторых тропических странах Африки гистоплазмоз вызывает *Histoplasma duboisii*. Клиническая картина отличается от симптомов, вызванных *Histoplasma capsulatum*. Описание различий между африканским гистоплазмозом и тем, который наблюдается в США, выходит за рамки этой книги.

Патогенез и клиническая картина

Вдыхаемые споры, поглощаемые **макрофагами**, развиваются в **дрожжевые формы**. В тканях организма *Histoplasma capsulatum* принимает форму овальных почкующихся дрожжей внутри макрофагов (рис. 49–4 и 49–5). Дрожжевые клетки выживают в фаголизосомах макрофагов, выделяя щелочные вещества, такие как бикарбонат и аммиак, которые повышают pH и тем самым инактивируют деградационные ферменты фаголизосом.

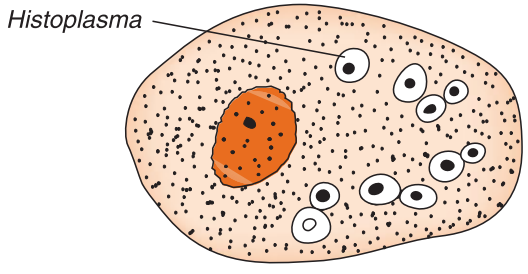


Рис. 49–4. *Histoplasma capsulatum*. Дрожжеподобные клетки локализованы внутри макрофагов. (С разрешения из: Brooks GF *et al*. *Medical Microbiology*. 19th ed. Впервые опубликовано Appleton & Lange. Copyright 1991 McGraw-Hill.)

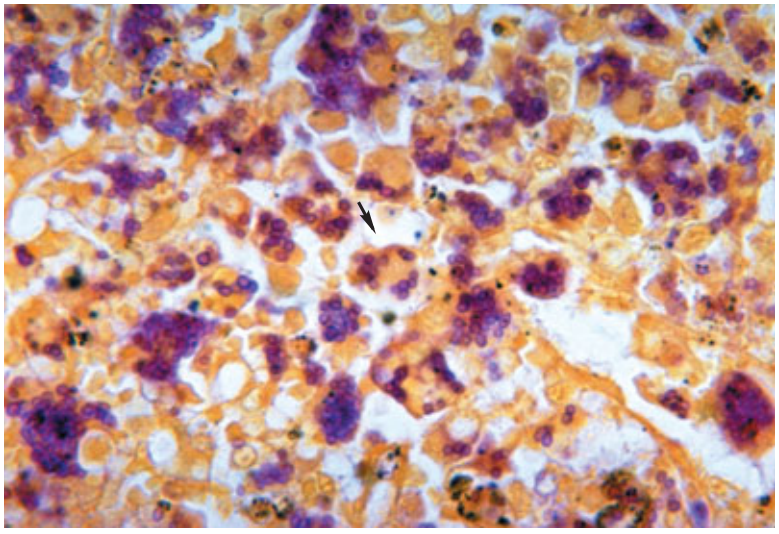


Рис. 49–5. *Histoplasma capsulatum*. Дрожжеподобные клетки локализованы внутри макрофагов. Стрелка указывает на макрофаги, содержащие несколько пурпурно-окрашенных дрожжей в цитоплазме. В этом образце селезенки дрожжеподобные клетки можно видеть во многих макрофагах. (С разрешения: M. Hicklin, Public Health Image Library, CDC.)

Микроорганизмы распространяются по всему телу, чаще выявляются в печени и селезенке, но большинство случаев заражения остается бессимптомными, и небольшие гранулематозные очаги кальцифицируются. Однако при интенсивном воздействии (например, на птицефабрике или в пещере с летучими мышами) может возникать пневмония. У меньшинства инфицированных людей развивается тяжелая форма диссеминированного гистоплазмоза, особенно у детей и лиц с ослабленным клеточным иммунитетом, таких как пациенты со СПИДом: весьма характерным признаком диссеминированного гистоплазмоза у них являются язвенные поражения на языке. У иммунокомпетентных людей может возникать **нодозная**, **или узловатая**, **эритема** (см. выше, раздел *Coccidioides*). Она является признаком того, что клеточный иммунитет находится в активном состоянии и в местах поражения, вероятно, будут содержаться микроорганизмы.

Кожный тест с использованием гистоплазмина (экстракта из мицелия гриба) становится положительным, т. е. появляется уплотнение размером около 5 мм в течение 2–3 недель после заражения и остается положительным в течение многих лет. Однако, поскольку существует много ложноположительных (в связи с перекрестной реактивностью) и много ложноотрицательных реакций (при диссеминированных заболеваниях), кожный тест не подходит для диагностики. Кроме того, кожный тест может стимулировать иммунный ответ и внести путаницу при оценке данных серологических тестов. Кожный тест используется при эпидемиологических исследованиях, при этом в эндемичных областях до 90% людей имеют положительные результаты тестов.

Лабораторная диагностика

В образцах биопсии тканей или материале после аспирации костного мозга микроскопически выявляются овальные **клетки дрожжей внутри макрофагов**. В культурах, выращенных на агаре Сабуро при низкой температуре, например 25 °С, выявляются гифы, обладающие бугорчатыми макроконидиями, в то время как в культурах, выращиваемых при температуре 37 °С, выявляются дрожжеподобные клетки. Используют также тесты для выявления полисахаридного антигена *Histoplasma* методом ИФА, а также РНК *Histoplasma* с помощью ДНК-зондов. У пациентов с иммунодефицитом при диссеминированных заболеваниях часто применяют тесты для выявления антигена *Histoplasma* в моче, поскольку они могут иметь отрицательную реакцию.

Для серологической диагностики применяются два теста: реакция связывания комплемента (РСК) и иммунодиффузия (ИД). При проведении РСК титр антител на антигены гриба в дрожжевой фазе, равный 1:32, рассматривается как диагностический. Однако возможны перекрестные реакции с другими грибами, особенно *Blastomyces*. Титры в РСК снижаются, когда болезнь становится неактивной, и повышаются при развитии диссеминированных заболеваний. Тест с использованием иммунодиффузии выявляет преципитацию антител (преципитины). При проведении диффузии в агаровом геле образуются две полосы, M и H. ИД более специфична, но менее чувствительна, чем РСК.

Лечение и профилактика

При бессимптомных или легко протекающих первичных инфекциях терапия не требуется. Для лечения поражения легких применяют итраконазол. Для лечения диссеминированных заболеваний обычно выбирают амфотерицин B. При менингите часто используют флуконазол, поскольку этот препарат хорошо проникает в спинномозговую жидкость. Пероральное введение итраконазола применяется для лечения легочных или диссеминированных заболеваний, а также при хронической супрессии у пациентов со СПИДом. С целью профилактики препараты не применяют, однако необходимо избегать контакта с людьми в эндемичных районах.

Blastomyces (бластомицеты)

Заболевания

Причиной бластомикоза, также известного как североамериканский бластомикоз, является *Blastomyces dermatitidis*.

Характеристика

Blastomyces dermatitidis — **диморфный** гриб, обитающий как плесневый организм в почве и в виде дрожжей в тканях. Дрожжи представляют собой округлые клетки с двойным преломлением клеточных стенок и **одиночной почкой** (рис. 49–6

и 49–7). Следует обратить внимание, что этот микроорганизм образует одну почку, в то время как *Cryptococcus neoformans* образует дрожжевые клетки с гребневидной формой почек.

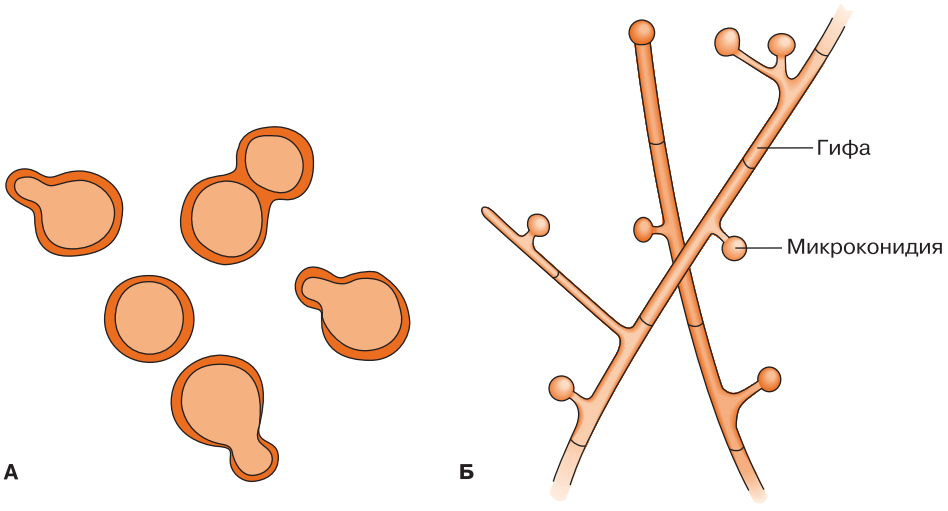


Рис. 49–6. *Blastomyces dermatitidis.* **А:** Дрожжи с одиночной почкой при 37 °С. **Б:** Мицелиальная форма с микроконидиями при 20 °С. (С разрешения из: Brooks GF *et al. Medical Microbiology*. 19th ed. Впервые опубликовано Appleton & Lange. Copyright 1991 McGraw-Hill.)

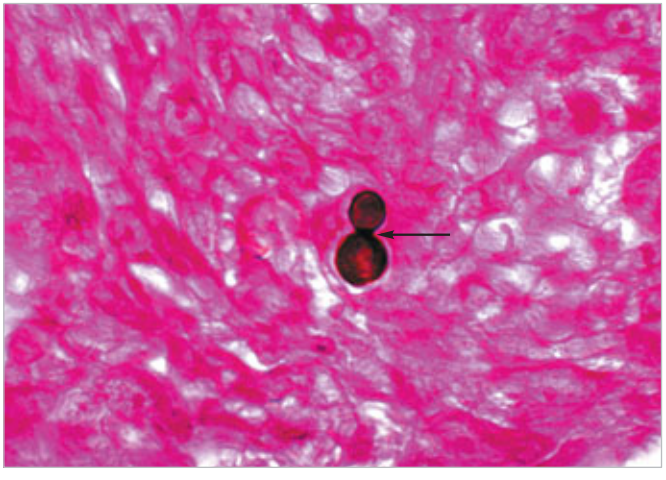


Рис. 49–7. *Blastomyces dermatitidis.* Дрожжи с одиночной почкой. Стрелка указывает на место деления почкующихся дрожжей. (С разрешения: L. Ajello, Public Health Image Library, CDC.)

Способ передачи и эпидемиология

Этот гриб **эндемичен** для восточной части Северной Америки, особенно региона, граничащего с Огайо, Миссисипи и рекой Святого Лаврентия, а также в районе Великих озер. Гораздо реже бластомикоз встречается в Центральной и Южной Америке, Африке и на Ближнем Востоке. Он предпочитает влажные почвы, богатые органическими веществами, образует гифы с маленькими конидиями грушевидной формы. Вдыхание этих конидий является причиной инфицирования человека.

Патогенез и клиническая картина

Инфицирование происходит в основном через дыхательные пути. Бессимптомные или легкие случаи встречаются достаточно редко. Распространение может привести к язвенной гранулеме кожи, костей или других органов.

Лабораторная диагностика

В образцах биоптатов тканей при микроскопии можно выявить толстостенные дрожжеподобные клетки с одиночными большими почками. В культуре же появляются гифы с малого размера конидиями грушевидной формы. Кожный тест не обладает специфичностью и не имеет диагностического значения. Редко применяются и серологические тесты.

Лечение и профилактика

У большинства пациентов для лечения применяют итраконазол, а при тяжелых формах — амфотерицин В. Используют также и хирургическое удаление. Средств профилактики не существует.

Paracoccidioides

Заболевания

Paracoccidioides brasiliensis вызывает паракокцидиоидомикоз, заболевание, известное также как бластомикоз Южной Америки.

Характеристика

Paracoccidioides brasiliensis — **диморфный** гриб, обитающий в виде плесени в почве и в виде дрожжей в тканях. От этих дрожжей отпочковываются толстостенные **множественные почки**, в отличие от *Blastomyces dermatitidis*, которые имеют только одну почку (рис. 49–8).

Способ передачи и эпидемиология

Этот микроорганизм обитает в почве и эндемичен для сельских районов Латинской Америки. Вызванное им заболевание распространено только в этом регионе.

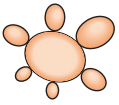


Рис. 49–8. *Paracoccidioides brasiliensis*. Обратите внимание на множественные почки дрожжей, образуемые грибами *Paracoccidioides*, в отличие от одиночной почки у *Blastomyces*.

Патогенез и клиническая картина

После вдыхания спор достаточно скоро образуются поражения в легких. Обычно инфекция протекает бессимптомно. Иногда наблюдаются поражения слизистых оболочек рта, увеличение лимфатических узлов и диссеминация в другие органы.

Лабораторная диагностика

В гное или тканях клетки дрожжей с несколькими почками видны при микроскопии. При культивировании образцов в течение 2–4 недель образуются типичные микроорганизмы. Кожные тесты редко дают результат. Высокие титры антител (определяемых с помощью иммунодиффузии или реакции связывания комплемента) указывают на активную фазу болезни.

Лечение и профилактика

Препарат выбора — итраконазол. Его принимают внутрь в течение нескольких месяцев. Никаких средств профилактики не существует.

Обзор микроорганизмов

Краткий обзор микроорганизмов, описанных в этой главе, начинается на с. 973. Пожалуйста, обращайтесь к нему при быстром просмотре материала.

Практические вопросы:

USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Микология», с. 1088) и Части XIII (с. 1141).

50

Оппортунистические микозы

Оппортунистические грибы не в состоянии вызвать заболевание у большинства иммунокомпетентных лиц, однако такие микозы могут возникать в случаях **нарушений** защитных барьеров.

Candida

Заболевания

Candida albicans, наиболее важный из грибов рода *Candida*, вызывает такие заболевания, как молочница, вагинит, эзофагит, пеленочный дерматит и хронический кожно-слизистый **кандидоз**. Представители этого вида служат причиной возникновения диссеминированных инфекций, таких как эндокардит правых отделов сердца (особенно при внутривенном употреблении наркотиков), ангиогенная инфекция (кандидемия) и эндофтальмит. Очень опасны связанные с *Candida* инфекции, возникающие при введении внутривенных и мочевых катетеров.

Характеристика

Гриб *Candida albicans* представлен **овальными дрожжеподобными клетками** с одиночной почкой (рис. 50–1 и 50–2). Он входит в состав **нормальной микрофлоры** слизистых оболочек верхних дыхательных путей, ЖКТ и половых путей

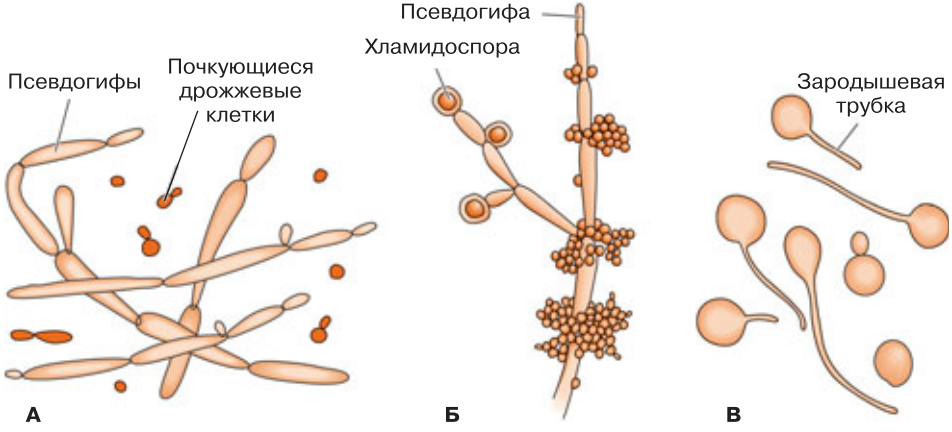


Рис. 50–1. *Candida albicans*. **А:** Почкующиеся дрожжевые клетки и псевдогифы в тканях или экссудате. **Б:** Псевдогифы и хламидоспоры в культурах при 20 °С. **В:** Зародышевые трубки при температуре 37 °С. (С разрешения из: Brooks GF *et al*. *Medical Microbiology*. 20th ed. Впервые опубликовано Appleton & Lange. Copyright 1995 McGraw-Hill.)

у женщин. В тканях этот микроорганизм может выглядеть как клетки дрожжей или в виде псевдогиф (рис. 50–1 и 50–3). Псевдогифы выглядят как удлиненные дрожжевые клетки, которые визуально напоминают гифы, но ими не являются. Истинные гифы образуются при инвазии *Candida albicans* в ткани. Способность к сбраживанию углеводов отличает этот гриб от других видов, таких как *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei* и *Candida glabrata*.

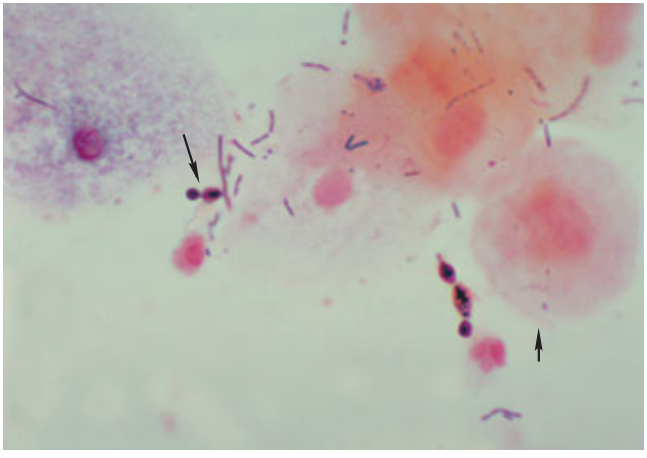


Рис. 50–2. Дрожжеподобные клетки *Candida albicans*. Длинная стрелка указывает на почкующуюся дрожжевую клетку. Короткая стрелка — на наружную мембрану вагинальной эпителиальной клетки. В этом препарате, окрашенном по Граму, можно видеть различные бактерии, которые входят в состав нормальной микрофлоры влагалища. (С разрешения: S. Brown, Public Health Image Library, CDC.)

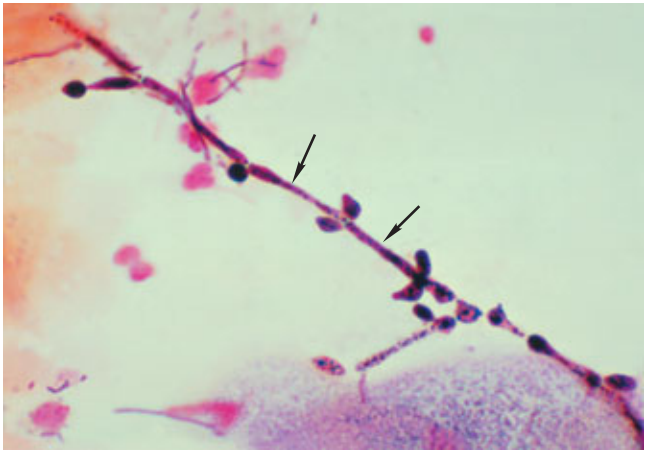


Рис. 50–3. Псевдогифы гриба *Candida albicans*. Стрелки указывают на псевдогифы *Candida albicans*. (С разрешения: S. Brown, Public Health Image Library, CDC.)

Способ передачи

Будучи частью нормальной микрофлоры, этот гриб присутствует на коже и слизистых оболочках. Поэтому сам по себе он не передается. Его присутствие на коже предрасполагает к инфекциям, возникающим после проникновения через кожу, например, с помощью игл (внутривенное употребление наркотиков) и при длительной катетеризации.

Патогенез и клиническая картина

При ослаблении механизмов местной или системной защиты может возникнуть заболевание. Чрезмерный рост *Candida albicans* в полости рта приводит к образованию белых пятен, называемых молочницей или кандидозным стоматитом. (Следует обратить внимание, что молочница представляет собой псевдомембрану, см. гл. 7.) Вагинит с зудом и выделениями возникает при высоких значениях pH, диабете или применении антибиотиков. Кожным поражениям подвержены теплые, влажные области тела, которые становятся гиперемированными и мокнущими. При постоянном контакте с водой может возникать поражение пальцев и ногтей. Этим, как правило, страдают люди, занятые мытьем посуды в ресторанах и других учреждениях. Возможны утолщение или потеря ногтей. Опрелости у детей возникают при несвоевременной смене мокрых пеленок.

У лиц с ослабленным иммунитетом *Candida* может распространяться во многие органы или вызвать хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек. Употребление наркотиков (внутривенное введение), установка постоянных внутривенных катетеров и переедание также предрасполагают к развитию кандидоза, особенно эндокардита правых отделов сердца и эндофтальмита (инфекции глаз). У пациентов с лейкемией и лимфомой кандидозный эзофагит часто сопровождается вовлечением в процесс желудка и тонкого кишечника. У пациентов с нейтропенией, страдающих диссеминированными заболеваниями, часто наблюдаются подкожные узелки. Наиболее распространенным видом, вызывающим диссеминированные заболевания у этих пациентов, является *C. albicans*, однако немаловажными патогенами являются также *C. tropicalis* и *C. parapsilosis*.

Лабораторная диагностика

В экссудатах или тканях почкующиеся дрожжевые клетки и псевдогифы окрашиваются по Граму, и их можно визуализировать с помощью окраски калькофлуором белым. В культуре образуются типичные колонии дрожжей, напоминающие большие колонии стафилококков. При температуре 37 °C в присутствии сыворотки формируются **зародышевые трубки**, что отличает *Candida albicans* от большинства других видов *Candida* (см. рис. 50–1). Кроме того, *Candida albicans*, как правило, образуют **хламидоспоры** в отличие от других видов этого рода. Серологические тесты малоинформативны.

Кожные тесты с антигенами *Candida* стабильно положительны у иммунокомпетентных взрослых людей и используются как показатель способности организма сформировать клеточно-иммунную реакцию. Отсутствие реакции

на антиген *Candida* указывает на недостаточность клеточного иммунитета. Такие пациенты **анергичны**, и другие кожные тесты интерпретировать невозможно. Таким образом, если человек имеет отрицательный кожный тест на антигены *Candida*, то результат реакции Манту (туберкулинового теста на туберкулез) может быть ложноотрицательным.

Лечение и профилактика

Для лечения молочницы (кандидоза) ротоглотки или пищевода обычно назначают флуконазол. При кандидозе пищевода можно также применять каспофунгин или микафунгин. Лечение инфекций кожи включает применение противогрибковых препаратов местного действия, например клотримазола или нистатина. В случае кандидоза слизистых оболочек можно назначать кетоконазол.

Для лечения диссеминированного кандидоза могут быть назначены либо амфотерицин В, либо флуконазол. Эти два препарата используют с флуцитозином или без него. При лечении кандидозных инфекций противогрибковыми препаратами необходимо ограничить вероятность действия предрасполагающих факторов.

Профилактика некоторых кандидозных инфекций, таких как молочница, возможна при помощи жевательных пастилок клотримазола или нистатина («пожевать и проглотить»). Флуконазол эффективен при профилактике кандидозной инфекции у пациентов с высоким риском, например, после трансплантации костного мозга, а также у недоношенных детей. С этой целью можно также использовть микафунгин. Эффективной вакцины не существует.

Cryptococcus (криптококки)

Заболевания

Cryptococcus neoformans вызывает криптококкоз, в частности, криптококковый менингит. У пациентов со СПИДом криптококкоз является угрожающим жизни грибковым заболеванием.

Характеристика

Cryptococcus neoformans представлен **овальными почкующимися дрожжеподобными клетками**, окруженными широкой **полисахаридной капсулой** (рис. 50–4 и 50–5). Диморфизм не проявляется. Следует обратить внимание, что этот микроорганизм образует очень узкие в основании почки, в то время как почки у дрожжей *Blastomyces dermatitidis* имеют широкое основание.

Способ передачи

Эти дрожжеподобные грибы широко распространены в природе и обитают в изобилии в **почве**, **содержащей птичий помет** (особенно голубиный). Птицы не заражаются. Инфицирование человека происходит при **вдыхании** микроорганизма. От человека к человеку не передается.

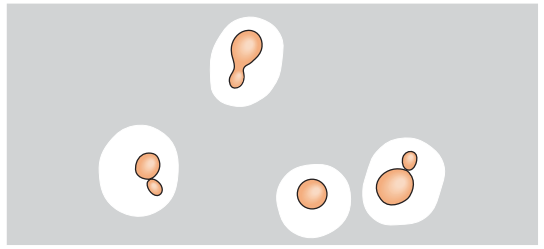


Рис. 50–4. *Cryptococcus neoformans.* Препараты, приготовленные с помощью индийской туши, показывают почкующиеся дрожжи с обширной капсулой. Индийская тушь образует темный фон, не окрашивая сами дрожжевые клетки. (С разрешения из: Brooks GF *et al. Medical Microbiology*. 20th ed. Впервые опубликовано Appleton & Lange. Copyright 1995 McGraw-Hill.)

Патогенез и клиническая картина

Инфекция легких часто протекает бессимптомно или может привести к пневмонии. Болезнь возникает в основном у пациентов с пониженным клеточным иммунитетом, особенно у пациентов со СПИДом, у которых микроорганизмы могут инфицировать центральную нервную систему (менингит) и другие органы. В случае диссеминированных заболеваний у части пациентов наблюдались подкожные узелки. Однако следует отметить, что примерно у половины пациентов с криптококковым менингитом не было признаков иммуносупрессии.

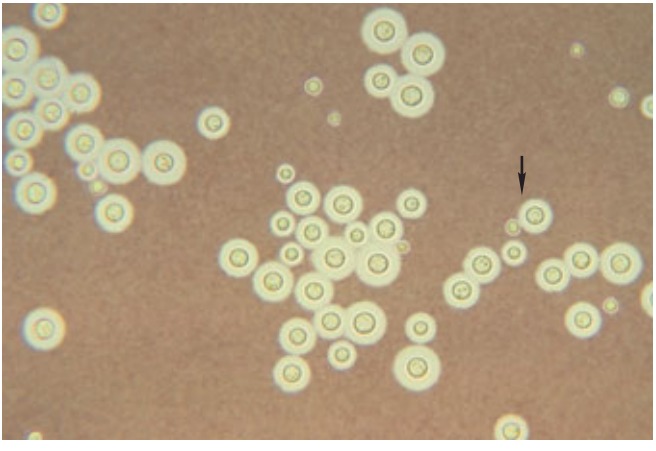


Рис. 50–5. *Cryptococcus neoformans.* Препарат, окрашенный индийской тушью. Стрелка указывает на почкующиеся дрожжеподобные клетки *Cryptococcus neoformans*. Следует обратить внимание на толстые, полупрозрачные полисахаридные капсулы, контрастированные темными частичками индийской туши. (С разрешения: L. Haley, Public Health Image Library, CDC.)

Лабораторная диагностика

В препаратах спинномозговой жидкости при окраске **индийской тушью** можно микроскопически наблюдать дрожжевые клетки, окруженные обширными неокрашенными капсулами. При окрашивании по Граму эти микроорганизмы не выявляются, однако при окраске серебром, Шифф-йодной кислотой и муцикармином дрожжеподобные клетки криптококков хорошо визуализируются. Этот микроорганизм может быть выделен из спинномозговой жидкости и других образцов. Колонии содержат много слизи, что является результатом большого количества капсульных полисахаридов, производимых микроорганизмом.

Серологические тесты проводятся с целью выявления антител и антигенов. У заболевших в цереброспинальной жидкости выявляется высокий титр **капсульного антигена**, что можно выявить с помощью **агглютинации на латексных частицах** (**латекс-агглютинации**). Этот тест называется реакцией на криптококковый антиген, часто обозначаемой как «crag».

Лечение и профилактика

При менингите и других диссеминированных заболеваниях используют комбинированное лечение с помощью амфотерицина В и флуцитозина. Препаратов для профилактики не существует. Флуконазол применяют для долгосрочного подавления криптококкового менингита при лечении пациентов со СПИДом.

Aspergillus (аспергиллы)

Заболевания

Различные виды *Aspergillus*, в особенности *Aspergillus fumigatus*, вызывают инфекции кожи, глаз, ушей и других органов; «шаровидные грибковые массы» (опухолеподобные гранулематозные образования) в легких, а также аллергический бронхолегочный аспергиллез.

Характеристика

Все виды *Aspergillus* существуют **только в мицелиальной форме**, они не проявляют диморфизма. Для них характерны **септированные гифы**, которые характеризуются V-образным (дихотомическим) ветвлением (рис. 50–6 и 50–7). Клеточные

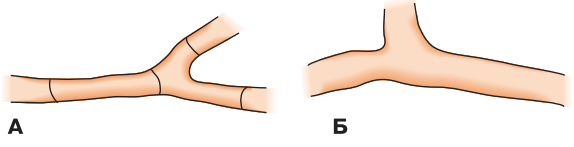


Рис. 50–6. Грибы *Aspergillus* и *Mucor* в тканях. **А:** Гриб *Aspergillus* имеет септированные гифы с V-образным ветвлением. **Б:** У *Mucor* несептированные гифы характеризуются ветвлением под прямым углом.

стенки располагаются более или менее параллельно, в отличие от грибов *Mucor* и *Rhizopus*, у которых клеточные стенки располагаются нерегулярно (рис. 50–6 и 50–8). Конидии грибов *Aspergillus* формируют радиально отходящие цепочки, в отличие от конидий грибов *Mucor* и *Rhizopus*, которые заключены в спорангии (рис. 50–9).

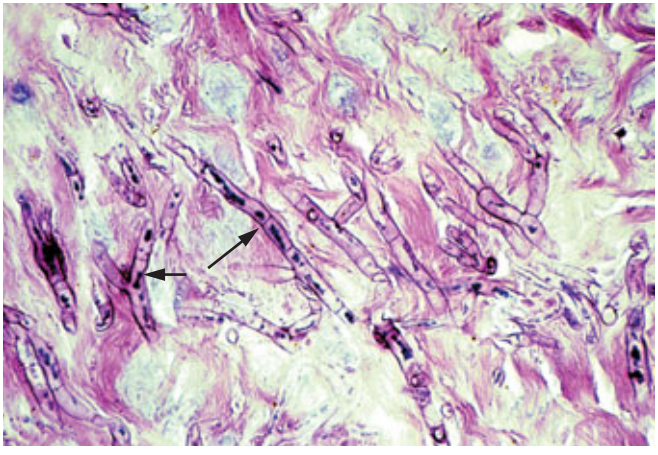


Рис. 50–7. Септированные гифы гриба *Aspergillus fumigatus*. Длинная стрелка указывает на перегородки гифы *Aspergillus*. Следует обратить внимание на прямые, параллельные клеточные стенки этого гриба. Короткая стрелка указывает на типичную V-образную форму ветвления под малым углом. (С разрешения: Henry Sanchez, University of California, San-Francisco School of Medicine.)

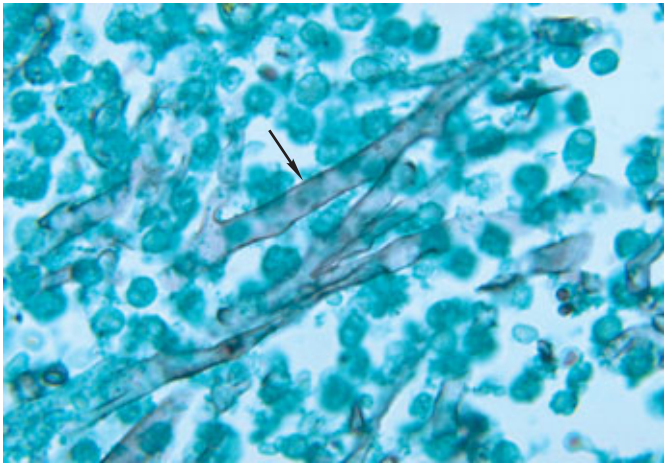


Рис. 50–8. Грибы рода *Mucor* с несептированными гифами. Стрелка указывает на несептированную гифу неправильной формы. (С разрешения: L. Ajello, Public Health Image Library, CDC.)

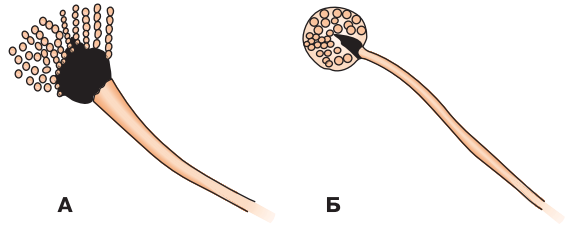


Рис. 50–9. Грибы *Aspergillus* и *Mucor* в культуре. **А:** Споры гриба *Aspergillus* образуют радиально расположенные цепочки. **Б:** Споры гриба *Mucor*, заключенные в спорангии.

Способ передачи

Эти мицелиальные грибы широко распространены в природе. Они растут на разлагающихся растениях, создавая **цепочки конидий**. Распространение осуществляется по воздуху.

Патогенез и клиническая картина

Грибы *Aspergillus fimigatus* могут колонизировать, а затем и проникать внутрь в местах потертостей кожи, ран, ожогов, роговицы, наружного уха или придаточных пазух носа. Они являются наиболее распространенной причиной грибковых синуситов. У пациентов с ослабленным иммунитетом, особенно страдающих нейтропенией, аспергиллы могут попасть в легкие и другие органы, и вызывать кровохарканье и образование гранулем. Пациенты с нейтропенией также предрасположены к внутривенным **катетер-индуцированным инфекциям**, вызванным этим микроорганизмом.

Аспергиллы хорошо известны своей способностью расти в полостях в легких, особенно в туберкулезных кавернах. Внутри полостей они образуют аспергиллемы (**шаровидные грибковые массы** — опухолеподобные гранулематозные образования), которые можно увидеть на рентгеновских снимках грудной клетки как рентгеноконтрастные структуры, меняющие свое положение, когда пациент перемещается из положения стоя в положение лежа.

Аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА) — результат поражения бронхов грибами рода *Aspergillus*. У пациентов с АБЛА имеются астматические симптомы и высокий титр иммуноглобулина Е против антигенов грибов *Aspergillus*. При этом образуется мокрота коричневатого цвета с гнойными включениями, содержащими гифы. Астма возникает при вдыхании воздушных конидий гриба, особенно при определенных условиях. Грибы *Aspergillus flavus* растут на зернах, орехах и выделяют афлатоксины, которые могут быть канцерогенными и обладают острым токсическим действием.

Лабораторная диагностика

В образцах биоптатов выявляются ветвящиеся **септированные гифы**, инвазирующие ткани (см. рис. 50–7). В культуре можно вырастить колонии с характерными конидиями, образующими радиально расположенные цепочки

(см. рис. 50–9). Однако положительные результаты культуральных методов не доказывают наличие болезни, поскольку колонизация типична. У людей с инвазивным аспергиллезом могут выявляться высокие титры антигена галактоманнана в сыворотке крови. У пациентов с АБЛА выявляются высокие уровни IgE, специфического для антигенов гриба *Aspergillus*, и значительная эозинофилия. Выявляются также преципитины IgG.

Лечение и профилактика

Лечение инвазивного аспергиллеза проводят амфотерицином B, но результаты могут быть неудовлетворительными. Каспофунгин может быть эффективным в тех случаях инвазивного аспергиллеза, когда амфотерицин B не действует. Шаровидные грибковые массы, образующиеся в синусах или в легочных полостях, могут быть удалены хирургическим путем. Пациентов с АБЛА можно лечить стероидами и противогрибковыми средствами. Специфических средств профилактики не существует.

Mucor и *Rhizopus*

Мукоромикозы (зигомикоз, фикомикоз) — это заболевания, вызываемые сапрофитными формами грибов (например, *Mucor*, *Rhizopus* и *Absidia*), широко встречающихся в окружающей среде. Эти микроорганизмы не проявляют диморфизма, передаются с помощью воздушных бесполых спор и проникают в ткани пациентов со сниженной иммунной защитой. Они размножаются в кровеносных сосудах придаточных пазух носа, легких или кишечника и могут быть причиной инфаркта и некроза тканей дистальнее обтурированных сосудов. Особенно восприимчивы к таким инфекциям пациенты с **диабетическим кетоацидозом**, ожогами или лейкемией. Один из видов этих грибов, *Rhizopus oryzae*, является причиной примерно 60% случаев мукоромикозов.

При микроскопии биоптатов эти микроорганизмы выявляются как **несептированные гифы** с широкими, нерегулярными клеточными стенками и ответвлениями, которые образуются более или менее под прямым углом (см. рис. 50–6 и 50–8). При выращивании в культурах грибы образуют колонии, в которых споры заключены в спорангии (см. рис. 50–9). Эти микроорганизмы трудно выращивать в культуре, потому что они представлены единственной, очень вытянутой клеткой и повреждение любой ее части может нарушить способность к росту. Если диагноз поставлен достаточно быстро, лечение основного расстройства, а также прием амфотерицина B и хирургическое удаление некротических инфицированных тканей могут привести к ремиссии и излечению.

Pneumocystis (пневмоцисты)

Микроорганизм *Pneumocystis ijeroveci* классифицируется как дрожжи на основе молекулярного анализа, но в медицине многие по-прежнему полагают, что он относится к простейшим или неклассифицированным микроорганизмам.

В связи с этим он описан в гл. 52 вместе с простейшими, обитающими в крови и тканях. В 2002 г. таксономисты переименовали выделенный от человека вид *Pneumocystis* как *Pneumocystis jiroveci* и рекомендовали название *P. carinii* использовать только для описания видов *Pneumocystis*, выделенных от крыс.

Грибы второстепенного значения

Penicillium marneffei

Penicillium marneffei является диморфным грибом, который у пациентов со СПИДом вызывает туберкулезоподобное заболевание, особенно в странах Юго-Восточной Азии, таких, например, как Таиланд. В мицелиальной форме он выделяет розовый пигмент и растет при температуре 25 °С, а при 37 °С представляет собой небольшого размера дрожжевые клетки, которые напоминают гриб *Histoplasma capsulatum*. Из других хозяев этого микроорганизма известны только бамбуковые крысы. Диагноз ставится либо на основании выращивания микроорганизма в культуре, либо с помощью флуоресцентных антител, которые окрашивают пораженные ткани. Для лечения используют амфотерицин В в течение 2 недель с последующим пероральным введением итраконазола в течение 10 недель. Рецидивы можно предотвратить с помощью длительного применения итраконазола.

Pseudallescheria boydii

Pseudallescheria boydii — гриб, вызывающий заболевание в основном у пациентов с иммунодефицитом. Клинические проявления, а также разделение гиф перегородками при микроскопическом исследовании в тканях напоминают *Aspergillus*. Однако культуральные признаки (конидии грушевидной формы и коричневато-серый цвет мицелия) *Pseudallescheria boydii* отличаются от аналогичных проявлений у *Aspergillus*. Для лечения назначают кетоконазол или итраконазол, поскольку реакция на амфотерицин В оставляет желать лучшего. Важной частью лечения является также хирургическая обработка некротических тканей.

Fusarium solani

Fusarium solani — мицелиальный микроскопический гриб, который вызывает заболевание в основном у пациентов с нейтропенией. Наиболее типичными клиническими проявлениями являются лихорадка и поражения кожи. Представители этого вида похожи на грибы *Aspergillus* тем, что представлены мицелием с перегородками в гифах и способны инвазировать кровеносные сосуды. Культуры, выделенные из крови, часто показывают положительную реакцию при диссеминированных заболеваниях. При микроскопическом исследовании гриба выявляются конидии банановидной формы. Для лечения назначают препарат

липосомального амфотерицина В. Постоянные катетеры необходимо удалить или заменить. В 2006 г. произошла вспышка заболевания, вызванная *Fusarium keratitis* (воспаление роговицы). Главным образом причиной заболевания было использование контаминированных растворов для контактных линз.

Обзор микроорганизмов

Краткий обзор микроорганизмов, описанных в этой главе, начинается на с. 977. Пожалуйста, обращайтесь к нему при быстром просмотре материала.

Практические вопросы:

USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Микология», с. 1088) и Части XIII (с. 1141).

ЧАСТЬ VI. ПАРАЗИТОЛОГИЯ

Паразиты представлены двумя разными формами: одноклеточными простейшими (**Protozoa**) и многоклеточными (**Metazoa**), называемыми **гельминтами** или червями. По клиническому значению простейших можно разделить на четыре группы: *Sarcodina* (амебы), *Sporozoa* (споровики), *Mastigophora* (жгутиковые) и *Ciliata* (инфузории). Metazoa подразделяются на два типа: *Platyhelminthes* (плоские черви) и *Nemathelminthes* (нематоды, круглые черви). Тип плоских червей включает два класса имеющих клиническое значение: *Cestoda* (ленточные черви) и *Trematoda* (сосальщики). Эта классификация приведена на рис. VI–1.

Для понимания жизненного цикла и патогенеза простейших и гельминтов требуется объяснение некоторых терминов. Жизненный цикл многих простейших состоит из нескольких стадий: **трофозоит** (бесполая стадия), для которой характерны подвижные, с усиленным питанием и воспроизведением формы, окруженные гибкими клеточными мембранами; стадия **цисты**, для которой характерны неподвижные, неметаболизирующие, неразмножающиеся формы, окруженные толстыми клеточными стенками. В виде цисты простейшие хорошо выживают в неблагоприятной окружающей среде и часто участвуют в передаче заболевания. Некоторые простейшие, такие как лейшмания и трипаносома, обладают жгутиками и называются **промастиготами** или **трипомастиготами**. Не обладающие жгутиками формы называются **амастиготами**.

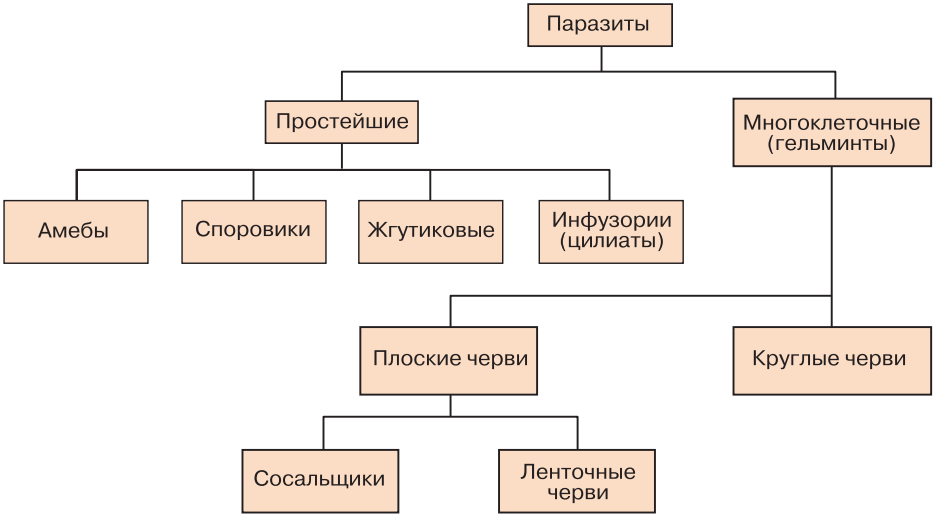


Рис. VI–1. Паразиты, имеющие клиническое значение.

Жизненный цикл многих гельминтов развивается **от яйца до личинки и далее до взрослой особи**. Яйцо содержит зародыш, после вылупления превращающийся в личинку, которая затем созревает во взрослую особь, вновь производящую яйца. Кроме того, существуют термины, применяемые для хозяев этих паразитов. Внутри **окончательного (дефинитивного) хозяина** осуществляется половой цикл паразита и живут взрослые формы. **Промежуточным хозяином** является тот, внутри которого осуществляется бесполый цикл и живут личинки.

При лабораторной диагностике этих инфекций исследуют кал на **яйца и паразитов**. При этом к паразитам относятся и личиночные, и взрослые формы. При некоторых гельминтозных инфекциях возникает эозинофилия, связанная с тем, что личинки круглых червей мигрируют через ткань. Высокое содержание эозинофилов наблюдается при инфекциях, вызываемых следующими видами круглых червей: *Ascaris* (аскариды), *Strongyloides*, *Trichina* (трихинеллы), *Toxocara*, и нематодами *Necator* и *Ancylostoma*. Инфекции, вызываемые плоскими червями *Schistosoma* (трематодами), также вызывают эозинофилию. Эозинофилы являются важным компонентом иммунной защиты против этих паразитов.

51

Простейшие кишечного тракта и мочеполовой системы

Основные простейшие-возбудители сгруппированы в этой книге в соответствии с местом их локализации. В настоящей главе описаны простейшие, локализующиеся в кишечнике и мочеполовой системе, а в гл. 52 — простейшие, обитающие в крови и тканях.

(1) В кишечном тракте выделяют три вида простейших: амебы *Entamoeba histolytica*, жгутиковые лямблии *Giardia lamblia* и споровики *Cryptosporidium*.
(2) Основным возбудителем инфекций мочеполового тракта является жгутиковое простейшее — влагалищная трихомонада (*Trichomonas vaginalis*).
(3) В крови и тканях обитают простейшие самых разных групп, включающие жгутиковых *Trypanosoma* и *Leishmania*, а также споровиков *Plasmodium* и *Toxoplasma*. Важный оппортунистический патоген легких *Pneumocystis* будет обсужден в этой группе, хотя есть молекулярные доказательства того, что он должен быть классифицирован как микроскопический гриб.

Основные и менее значимые патогенные простейшие перечислены в табл. 51–1.

Иммигранты и жители страны, возвращающиеся из-за рубежа, могут оказаться переносчиками любых паразитарных болезней, заражение некоторыми паразитами гораздо более вероятно происходит за пределами США. В табл. 51–2 описаны простейшие, имеющие клиническое значение в США, в том числе источник их появления.

В табл. 51–3 представлены этапы жизненного цикла обитающих в кишечнике простейших, имеющих клиническое значение.

Простейшие кишечника

Entamoeba

Заболевания

Entamoeba histolytica вызывает амебную дизентерию и абсцессы печени.

Характеристика

Жизненный цикл *Entamoeba histolytica* состоит из двух этапов: подвижные **амебы** (**трофозоиты**) и неподвижные **цисты** (рис. 51–1А и Б, 51–2, 51–3). Трофозоиты обнаруживаются в зонах поражений кишечника (а также во внекишечных) и в диарейном стуле. Цисты преобладают в недиарейном стуле. Они не облада-

ют повышенной устойчивостью и легко гибнут при кипячении, но не при хлорировании воды. Кроме того, их можно удалить фильтрацией воды.

Наличие в цисте **четырех ядер** служит важным диагностическим критерием. При эксцистировании в желудочно-кишечном тракте появляются амебы с четырьмя ядрами, которые затем разделяются на восемь трофозоитов. Зрелые трофозоиты имеют одно ядро с содержимым из равномерно распределенного периферического хроматина и хорошо заметных центральных ядрышек (кариосом).

Таблица 51–1. Основные и менее значимые патогенные простейшие

Тип и локализация	Вид	Заболевание
Основные простейшие		
Кишечный тракт	*Entamoeba histolytica*	Амебиаз
	Giardia lamblia	Лямблиоз
	Cryptosporidium parvum	Криптоспоридиоз
Мочеполовой тракт	*Trichomonas vaginalis*	Трихомониаз
Кровь и ткани	*Plasmodium* sp.	Малярия
	Toxoplasma gondii	Токсоплазмоз
	Pneumocystis jiroveci	Пневмония
	Trypanosoma sp.	Трипаносомоз
	T. cruzi	Американский трипаносомоз (болезнь Шагаса)
	T. gambiense[1]	Африканский трипаносомоз (сонная болезнь)
	T. rhodesiense[1]	Африканский трипаносомоз (сонная болезнь)
	Leishmania sp.	Лейшманиоз
	L. donovani	Индийский висцеральный лейшманиоз (калаазар; лихорадка дум-дум)
	L. tropica	Кожный лейшманиоз[2]
	L. mexicana	Кожный лейшманиоз[2]
	L. braziliensis	Кожно-слизистый лейшманиоз
Менее значимые простейшие		
Кишечный тракт	*Balantidium coli*	Дизентерия
	Isospora belli	Изоспороз
	Enterocytozoon bienusi	Микроспоридиоз
	Septata intestinalis	Микроспоридиоз
	Cyclospora cayetanensis	Циклоспориоз
Кровь и ткани	*Naegleria* sp.	Менингит
	Acanthamoeba sp.	Менингит
	Babesia microti	Бабезиоз

[1] Также известные как *T. brucei gambiense* и *T. brucei rhodesiense*.

[2] *Leishmania tropica* и *Leishmania mexicana* вызывают соответственно кожный лейшманиоз Старого и Нового Света.

Таблица 51–2. Особенности видов простейших, имеющих клиническое значение

Микроорганизм	Способ передачи	Встречаемость в США	Диагноз	Лечение
I. Простейшие кишечника и мочеполовой системы				
Entamoeba	Проглатывание цист с пищей	Да	Выявление трофозоитов или цист в кале; серологические тесты	Метронидазол или тинидазол
Giardia	Проглатывание цист с пищей	Да	Выявление трофозоитов или цист в кале	Метронидазол
Cryptosporidium	Проглатывание цист с пищей	Да	Окрашивание цист по Цилю–Нельсену	Может применяться паромомицин
Trichomonas	Половым путем	Да	Выявление трофозоитов во влажном препарате	Метронидазол
II. Простейшие крови и тканей				
Trypanosoma				
T. cruzi	Жучком из семейства Reduviidae	Редко	В мазках крови и костного мозга; ксенодиагностика	Нифуртимокс
T. gambiense, *T. rhodesiense*	Мухой цеце	Нет	В мазках крови	Сурамин[1]
Leishmania				
L. donovani	Москитами	Нет	В костном мозге, селезенке или лимфатических узлах	Стибоглюконат (препарат сурьмы)
L. tropica, *L. mexicana*, *L. braziliensis*	Москитами	Нет	Жидкость из мест поражения	Стибоглюконат (препарат сурьмы)
Plasmodium				
P. vivax, *P. ovale*, *P. malariae*	Комарами рода *Anopheles*	Редко	В мазках крови	Хлорохин в случаях чувствительности к нему, а также примахин для *P. vivax* и *P. ovale*
P. falciparum	Комарами рода *Anopheles*	Нет	В мазках крови	Хлорохин в случаях чувствительности к нему, а также мефлохин или хинин, плюс доксициклин при толерантности
Toxoplasma	Проглатывание цист с сырым мясом, контакт с калом кошек	Да	Серологические тесты; микроскопический анализ тканей; метод прививки мышам	Сульфаниламид и пириметамин при врожденных заболеваниях и для пациентов с ослабленным иммунитетом
Pneumocystis	При вдыхании	Да	Биопсия легких или смыв	Триметоприм-сульфаметоксазол, а также пентамидин или атоваквон

[1] Меларсопрол используется в случаях, когда вовлечена ЦНС.

Таблица 51–3. Этапы жизненного цикла кишечных простейших, имеющих клиническое значение

Микроорганизмы	Насекомое-переносчик	Стадия, при которой происходит инфицирование людей	Стадии развития в организме человека, связанные с заболеванием	Важные стадии развития вне организма человека
Entamoeba	Нет	Цисты	Трофозоиты вызывают кровавую диарею и абсцессы печени	Цисты
Giardia	Нет	Цисты	Трофозоиты вызывают водянистую диарею	Цисты
Cryptosporidium	Нет	Цисты	Трофозоиты вызывают водянистую диарею	Цисты
Trichomonas	Нет	Трофозоиты	Трофозоиты вызывают выделения из влагалища	Нет

При инвазивном амебиазе образуются антитела против антигенов трофозоитов, но они не являются защитными. Перенесенная инфекция не обеспечивает защиту от повторного заражения. Однако для серологического диагноза эти антитела весьма полезны.

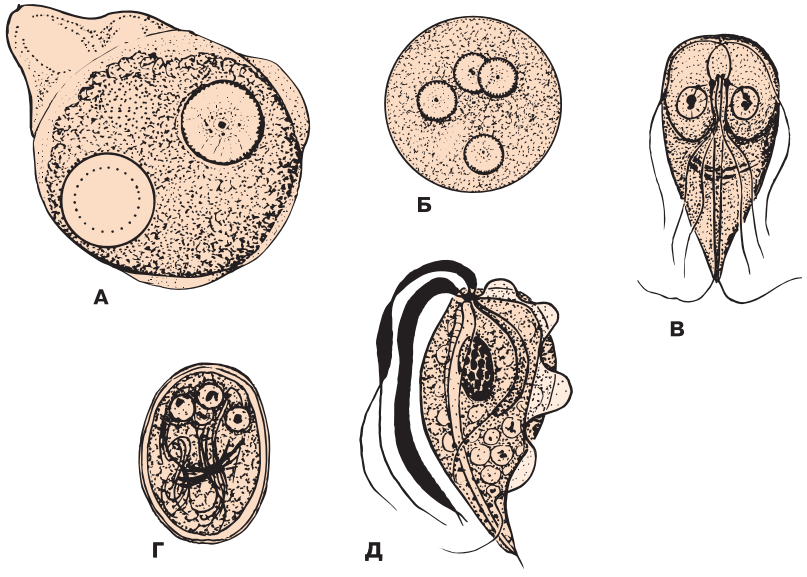


Рис. 51–1. А: Трофозоит *Entamoeba histolytica* с одним поглощенным эритроцитом и одним ядром (округлая клетка с внутренней пунктирной линией представляет эритроцит). **Б:** Цисты *Entamoeba histolytica* с четырьмя ядрами. **В:** Трофозоит *Giardia lamblia*. **Г:** Цисты *Giardia lamblia*. **Д:** Трофозоит *Trichomonas vaginalis* (×1200).

Патогенез и эпидемиология

Entamoeba histolytica внедряется внутрь при проглатывании цист, которые передаются в основном **фекально-оральным** путем через загрязненную пищу и воду. Кроме того, у мужчин-гомосексуалистов заражение происходит анально-оральным путем. **Резервуара среди животных не существует**. Проглоченные внутрь цисты дифференцируются в трофозоиты в подвздошной кишке, но, как правило, колонизируют слепую и толстую кишки.

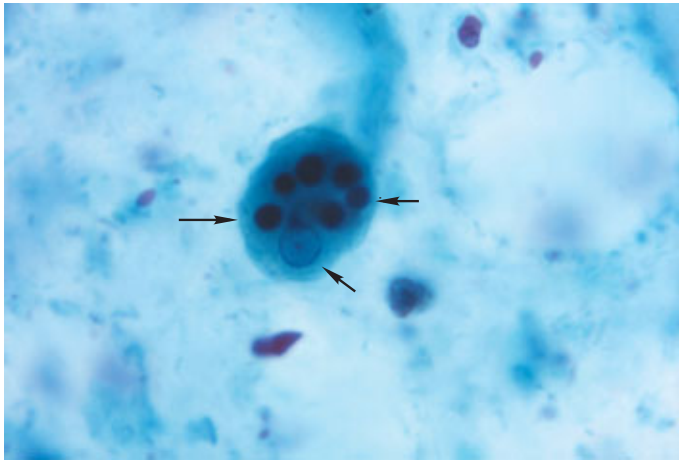


Рис. 51–2. Трофозоит *Entamoeba histolytica*. Длинная стрелка указывает на трофозоит *Entamoeba histolytica*. Короткая стрелка (внизу) указывает на ядро трофозоита. Стрелка справа указывает на один из шести поглощенных эритроцитов. (Источник: CDC.)

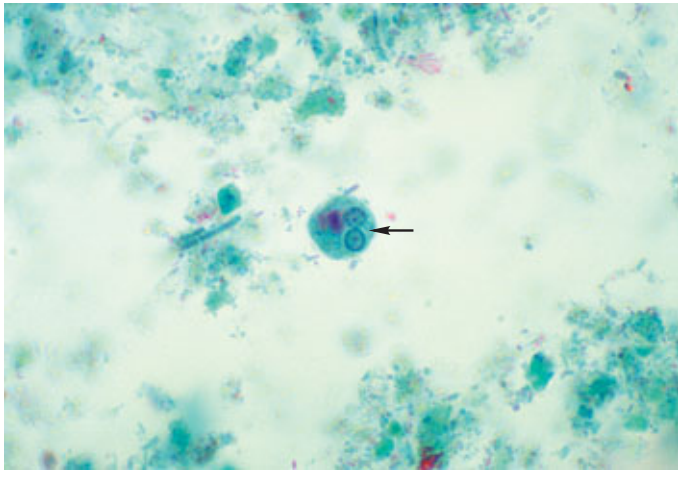


Рис. 51–3. Циста *Entamoeba histolytica*. Стрелка указывает на цисту *Entamoeba histolytica*. Два из четырех ядер цисты видны слева от конца стрелки. (Источник: CDC.)

Трофозоиты внедряются в эпителий толстой кишки и выделяют ферменты, вызывающие локальный некроз. В этом участке развивается небольшой очаг воспаления. Когда поражение достигает мышечного слоя, образуются типичные **колбообразные язвы**, которые могут разрушать кишечный эпителий на большом протяжении. Поражение подслизистого слоя приводит к инвазии трофозоитов в кровь через систему воротной вены. Наиболее часто поражается печень, где в абсцессах обнаруживают трофозоитные формы.

Заражение простейшими *E. histolytica* происходит во всем мире, но наиболее часто — в тропических странах, особенно в районах с плохими санитарными условиями. В США этим заболеванием страдают 1–2% людей. Болезнь широко распространена среди мужчин-гомосексуалистов.

Клиническая картина

Острый кишечный амебиаз протекает как **дизентерия** (т. е. диарея с примесями крови и слизи). Сопровождается дискомфортом в нижней части живота, метеоризмом и болезненными позывами на дефекацию. При хроническом амебиазе симптомы слабо выражены. Наблюдаются редкие случаи диареи, потеря веса и утомляемость. Примерно у 90% пациентов инфекции проходят бессимптомно, но они могут быть носителями, в фекалиях содержатся цисты, которые могут быть переданы другим людям. У некоторых пациентов в слепой кишке или ректосигмоидной области толстой кишки образуются гранулематозные поражения, называемые **амебной гранулемой**. Эти поражения могут напоминать аденокарциному толстой кишки, но их необходимо четко различать.

Для **амебного абсцесса** печени характерны боли в верхнем правом квадранте живота, потеря веса, лихорадка, увеличение печени. Абсцесс правой доли может вовлекать диафрагму и стать причиной заболевания легких. В большинстве случаев амебный абсцесс печени развивается у пациентов при отсутствии явного кишечного амебиаза. При аспирации содержимого абсцесса печени выявляют коричневато-желтый гной, имеющий консистенцию **шпротного паштета**.

Лабораторная диагностика

Диагностика кишечного амебиаза основывается на выявлении либо трофозоитов в диарейном стуле, либо цист в нормальном кале. Диарейный стул необходимо исследовать в течение одного часа после отбора, чтобы увидеть амебообразное движение трофозоитов. Для трофозоитов характерно наличие эритроцитов внутри клеток. Наиболее распространенная ошибка в том, что фекальные лейкоциты принимают за трофозоиты. Образцы необходимо взять и исследовать с интервалами по крайней мере три раза, поскольку цисты периодически могут отсутствовать. Около половины пациентов с внекишечным амебиазом имеют отрицательные результаты анализа стула.

Entamoeba histolytica можно отличить от других амеб по двум основным признакам. (1) **Ядра** трофозоита *E. histolytica* имеют небольшое центрально расположенное ядрышко и мелкие гранулы хроматина вдоль границы ядерной оболочки. У других амеб строение ядра существенно отличается. (2) Зрелые **цисты *E. histolytica* значительно меньше**, чем у *Entamoeba coli*, и содержат четыре ядра,

в то время как цисты *Entamoeba coli* имеют восемь ядер. Трофозоиты *Entamoeba dispar* (непатогенный вид *Entamoeba*) морфологически неотличимы от *Entamoeba histolytica*, поэтому пациентам, у которых обнаруживают трофозоиты в стуле, лечение назначают только в случае, если имеются соответствующие симптомы. Существуют два высокоспецифичных теста для определения *Entamoeba histolytica* в кале: один обнаруживает антиген *E. histolytica*, а в другом выявляют нуклеиновые кислоты с помощью ПЦР-анализа.

Полное обследование на цисты включает изучение влажных препаратов в физиологическом растворе, йодоокрашенных влажных препаратов, а также фиксированных, трехцветно окрашенных по Массону препаратов. Каждый из этих методов раскрывает различные аспекты морфологии цист. Исследование этих препаратов необходимо также для дифференцировки амебной и бактериальной дизентерии. В последнем случае выявляют много воспалительных клеток, таких как полиморфноядерные лейкоциты, тогда как при амебной дизентерии их нет.

Серологические тесты также используют для диагностики инвазивного амебиаза. Непрямой тест на гемагглютинацию дает обычно положительную реакцию у пациентов с инвазивным заболеванием, но часто бывает отрицательным у пациентов, с бессимптомным течением и паразитарным появлением цист.

Лечение

Для лечения симптоматического кишечного амебиаза или печеночного абсцесса назначают метронидазол (Флагил) или тинидазол. Печеночные абсцессы не требуют дренирования. Бессимптомным носителям цист необходимо принимать йодохинол или паромомицин.

Профилактика

С целью профилактики необходимо избегать употребления загрязненных фекальными массами воды и пищи и соблюдать правила личной гигиены, в первую очередь мыть руки. Очистка муниципального водоснабжения, как правило, достаточно эффективна, но, тем не менее, вспышки амебиаза у городских жителей все еще происходят в случаях сильного загрязнения. Использование нечистот (человеческих фекалий) для удобрения почвы должно быть запрещено. В районах эндемичных инфекций овощи необходимо подвергать термической обработке.

Giardia

Заболевания

Giardia lamblia вызывает лямблиоз.

Характеристика

Жизненный цикл состоит из двух этапов: **трофозоита** и **цисты** (см. рис. 51–1В и Г и 51–4). Трофозоит выявляется в виде одноклеточного образования груше-

видной формы с двумя ядрами, четырех пар жгутиков и диска-присоски, с помощью которого он прикрепляется к стенке кишечника. Цисты овальной формы имеют толстые стенки, четыре ядра внутри клетки и несколько внутренних фибрилл. Из каждой цисты образуются два трофозоита при эксцистировании в желудочно-кишечном тракте.

Патогенез и эпидемиология

Заражение происходит при попадании в организм цист с **фекально загрязненной** пищей и водой. Эксцистирование происходит в двенадцатиперстной кишке, где трофозоиты прикрепляются к стенке кишечника, но не вторгаются в слизистую оболочку и не попадают в кровоток. Трофозоиты вызывают воспаление слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, что приводит к **расстройству всасывания** белков и жиров.

Этот простейший микроорганизм распространен по всему миру. Около 5% проб кала в США содержат цисты *Giardia*. Примерно в половине случаев заболеваний люди являются бессимптомными носителями, которые продолжают выделять цисты в течение многих лет. Дефицит IgA значительно предрасполагает к симптоматической инфекции.

В дополнение к тому, что лямблиоз является эндемичным заболеванием, периодически отмечаются случаи вспышек, связанных с загрязнением воды. Хлорирование не убивает цисты, но при фильтрации они удаляются. Путешественники часто инфицируются, употребляя неочищенную проточную воду. Многие виды млекопитающих, так же как и люди, выступают в качестве резервуаров возбудителя. Цисты переходят в экскременты, которые затем загрязняют водные источники. Лямблиоз обычно возникает у мужчин-гомосексуалистов в результате орально-анальных контактов. Высокие показатели заболеваемости характерны для детей в детских садах и среди пациентов психиатрических больниц.

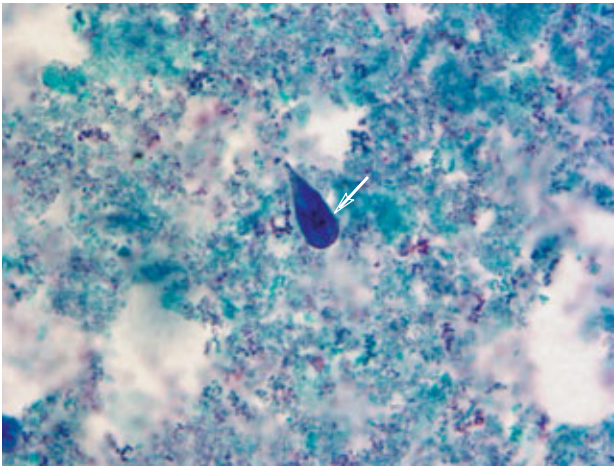


Рис. 51–4. Трофозоит *Giardia lamblia*. Стрелка указывает на грушевидный трофозоит *Giardia lamblia*. (Источник: M. Mosher, CDC.)

Клиническая картина

Водянистая (без кровяных включений), **дурно пахнущая диарея** сопровождается тошнотой, потерей аппетита, метеоризмом, коликами в животе и сохраняется в течение недель или месяцев. Лихорадки не отмечается.

Лабораторная диагностика

Диагноз ставится на основании обнаружения трофозоитов или цист либо обеих форм в диарейном стуле. В нормальном стуле, например у бессимптомных носителей, обнаруживают только цисты. Часто используют выявление антигена клеточных стенок цист *Giardia* в стуле с помощью иммуноферментного анализа.

В случае если микроскопическое исследование стула показывает отрицательный результат, используют следующий метод: **кишечный проводник** для эндоскопа или зонд заглатывают, пока он не достигнет двенадцатиперстной кишки. Прикрепленные к зонду трофозоиты могут быть визуализированы после его вывода. Серологических тестов не разработано.

Лечение

Препарат выбора — метронидазол (Флагил) или акрихин гидрохлорид.

Профилактика

Включает употребление кипяченой, фильтрованной или обработанной йодом воды в эндемичных районах и во время туристических походов. Медикаментозной профилактики или вакцины не существует.

Cryptosporidium

Заболевания

Cryptosporidium parvum вызывает криптоспоридиоз, основной симптом которого — диарея. Наиболее тяжелая форма диареи проявляется у пациентов с иммунодефицитом, например со СПИДом.

Характеристика

Некоторые стадии жизненного цикла остаются неизученными, но были определены следующие этапы. Ооцисты превращаются в спорозоиты, из которых затем образуются трофозоиты. Проходит несколько стадий, включая образование шизонтов и мерозоитов. В конечном счете образуются микрогаметы и макрогаметы, которые объединяются, чтобы сформировалась зигота, которая затем дифференцируется в ооцисты. Этот цикл имеет несколько общих черт с другими *Sporozoa*, например, с *Isospora*. Таксономически *Cryptosporidium* входят в подкласс *Coccidia*.

Патогенез и эпидемиология

Криптоспоридии передаются с помощью ооцист **фекально-оральным** путем. Источниками заражения являются либо человек, либо животные. Ооцисты выявляются в тонком кишечнике, где трофозоиты (и другие формы) прикрепляются к стенкам кишечника. Проникновения через слизистую оболочку не происходит. Тонкий кишечник является местом наиболее сильного заражения. Патогенез диареи изучен мало, но токсины не обнаружены.

Криптоспоридии являются причиной диареи по всему миру. Крупные вспышки диареи, вызванной *Cryptosporidia*, в нескольких городах США были обусловлены недостаточной очисткой питьевой воды. Цисты высокоустойчивы к хлорированию.

Клиническая картина

У пациентов с иммунодефицитом заболевание проявляется в первую очередь как водянистая, без кровянистых включений **диарея** с большими потерями жидкости. Симптомы сохраняются в течение длительного времени у пациентов с иммунодефицитом, в то время как у пациентов без иммунодефицита эти симптомы купируются самостоятельно. Хотя среди пациентов с ослабленным иммунитетом обычно не наблюдается случаев смерти от криптоспоридиоза, потеря жидкости и истощение достаточно тяжелы.

Лабораторная диагностика

Диагноз ставят на основании выявления ооцист в мазках фекалий при использовании модифицированного метода кислотоустойчивого окрашивания по Киньюн (Kinyoun acid-fast stain). Серологические тесты не разработаны.

Лечение и профилактика

Для пациентов с ослабленным иммунитетом не существует эффективной терапии, но применение паромомицина ослабляет диарею. Нитазоксанид предназначен для лечения диареи, вызываемой *Cryptosporidia parvum* у детей от 1 до 11 лет.

У иммунокомпетентных пациентов симптомы заболевания проходят самостоятельно. Вакцин или других специфических средств профилактики не существует.

Криптоспоридиоз можно предотвратить, применяя очистку воды, в том числе фильтрацию, для удаления цист, которые чрезвычайно устойчивы к хлору, применяемому для дезинфекции.

Простейшие мочеполовой системы

Trichomonas

Заболевания

Trichomonas vaginalis вызывает трихомониаз.

Характеристика

Trichomonas vaginalis является простейшим организмом грушевидной формы с центрально расположенным ядром и четырьмя передними жгутиками (рис. 51–1Д и 51–5). Трихомонада обладает ундулирующей мембраной, которая простирается примерно на две трети ее длины. Этот микроорганизм существует **только как трофозоит**, форма цисты отсутствует.

Патогенез и эпидемиология

Трихомонады передаются половым путем и, следовательно, не имеют необходимости для долговременного существования в форме цисты. Основные места локализации трихомонад — влагалище и простата. Трихомониаз — одна из наиболее распространенных инфекций во всем мире. Примерно 25–50% женщин в США являются носителями трихомонад. Частота проявления болезни наиболее высока среди сексуально активных женщин в возрасте после 30 лет, реже всего инфекция возникает у женщин в постменопаузе.

Клиническая картина

У женщин наблюдаются водянистые, зловонные, зеленоватые выделения из влагалища, сопровождаемые зудом и жжением. Инфекция у мужчин обычно протекает бессимптомно, но около 10% инфицированных мужчин страдают уретритом.

Лабораторная диагностика

При исследовании влажных микроскопических препаратов, приготовленных из вагинальных выделений (или выделений предстательной железы), выявляются грушевидной формы трофозоиты, которые совершают типичные движения рывками. Серологических тестов не существует.

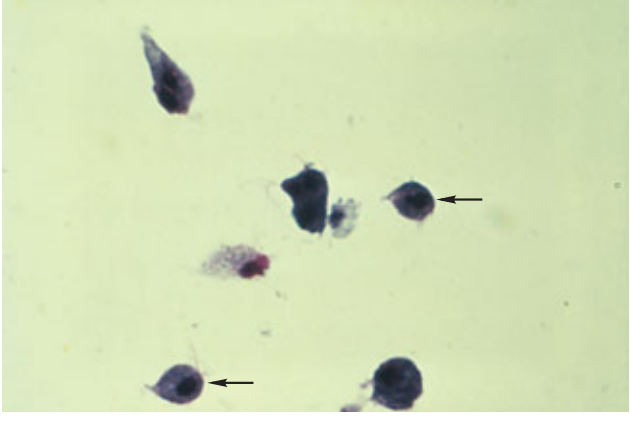


Рис. 51–5. Трофозоиты *Trichomonas vaginalis*. Стрелки указывают на два трофозоита. (Источник: CDC.)

Лечение и профилактика

При лечении обоих партнеров и для предотвращения реинфекции назначается метронидазол (Флагил). Эффективно также поддержание низкого значения pH влагалища. Презервативы ограничивают передачу инфекции. Профилактических средств или вакцин не существует.

Обзор микроорганизмов

Краткий обзор микроорганизмов, описанных в этой главе, начинается на с. 981. Пожалуйста, обращайтесь к нему при быстром просмотре основного материала.

Практические вопросы:
USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Паразитология», с. 1093) и Части XIII (с. 1141).

52

Протозойные инфекции крови и тканей

Наиболее важны с клинической точки зрения простейшие группы споровиков (*Sporozoa*), *Plasmodium* и *Toxoplasma*, жгутиковые (*Mastigophora*), *Trypanosoma* и *Leishmania*. В этой главе *Pneumocystis* обсуждается как простейшее. Однако молекулярные данные показывают, что пневмоцисты родственно связаны с дрожжами, такими как пекарские дрожжи (*Saccharomyces cerevisiae*). В табл. 51–2 представлены некоторые важные особенности этой группы простейших, обитающих в крови и тканях.

Этапы жизненного цикла простейших, обитающих в крови и тканей и имеющих клиническое значение, описаны в табл. 52–1.

Plasmodium (плазмодии)

Заболевания

Малярию вызывают четыре вида плазмодиев: *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* и *Plasmodium falciparum*. *Plasmodium vivax* и *Plasmodium falciparum* — наиболее часто возникающие причины малярии по сравнению с *Plasmodium ovale* и *Plasmodium malariae*. Малярия является одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний по всему миру и одной из главных причин смерти.

Характеристика

Переносчиком и окончательным хозяином для плазмодиев является **самка комара *Anopheles***, поскольку только особи женского пола питаются кровью. Различают две фазы жизненного цикла малярийного плазмодия: половую, которая происходит в основном в организме комаров, и бесполую, протекающую в организме человека — промежуточного хозяина[1].

Половая стадия развития плазмодиев называется **спорогонией**, поскольку на этой стадии образуются спорозоиты. На бесполой стадии, или **шизогонии**, образуются шизонты.

Жизненная стадия в организме человека начинается с проникновения спорозоитов в кровь после укуса комара. Спорозоиты внедряются в гепатоциты в течение 30 мин. В ходе этой «экзоэритроцитарной» фазы происходит размножение и дифференцировка клеток в **мерозоиты**. *Plasmodium vivax* и *Plasmodium ovale* образуют латентные формы (**гипнозоиты**) в печени; эти формы являются причиной рецидивов при малярии.

[1] Половая стадия начинается у людей с образования гаметоцитов в эритроцитах (гаметогенез) и завершается в организме комаров слиянием мужской и женской гамет, образованием ооцисты и появлением многочисленных спорозоитов (спорогония).

Таблица 52–1. Этапы жизненного цикла простейших, обитающих в крови и тканях

Простейший организм	Насекомое-переносчик	Стадия развития при заражении человека	Стадии развития в организме человека, связанные с заболеванием	Важные стадии развития вне организма человека
Plasmodium	Самка комара *Anopheles*	Спорозоиты в слюне комара	Трофозоиты и мерозоиты в эритроцитах	Комары заглатывают гаметоциты → слияние с образованием зиготы → оокинета → спорозиготы
Toxoplasma	Нет	Цисты в тканях (псевдоцисты) недоваренного мяса или ооцисты в фекалиях кошек	Быстро делящиеся трофозоиты (тахизоиты) в разных типах клеток; тахизоиты могут проходить через плаценту и инфицировать эмбрион; медленно делящиеся трофозоиты (брадизоиты) в тканевых цистах	Кошки заглатывают тканевые цисты, содержащие брадизоиты → гаметы → оокинета → ооцисты в фекалиях
Pneumocystis	Нет	Не определена, возможно, цисты	Цисты	Не известны
Trypanosoma cruzi	Жучки рода Reduviid (*Triatoma*)	Трипомастиготы в фекалиях жучков	Амастиготы в сердечной мышце и нейронах	Жучки заглатывают трипомастиготов с кровью человека → эпимастиготы → трипомастиготы
Trypanosoma gambiense и *Trypanosoma rhodesiense*	Муха цеце (*Glossina*)	Трипомастиготы в слюне мух	Трипомастиготы в крови и мозге	Мухи заглатывают трипомастиготов из крови человека → эпимастиготы → трипомастиготы
Leishmania donovani	Москиты (*Phlebotomus* и *Lutzomyia*)	Промастиготы в слюне москитов	Амастиготы в макрофагах селезенки, печени и костном мозге	Москиты заглатывают макрофагов, содержащих амастиготы → промастиготы
Leishmania tropica и другие	Москиты (*Phlebotomus* и *Lutzomyia*)	Промастиготы в слюне москитов	Амастиготы в макрофагах кожи	Москиты заглатывают макрофагов, содержащих амастиготы → промастиготы

Мерозоиты освобождаются из клеток печени и инфицируют эритроциты. Во время эритроцитарной фазы плазмодии превращаются в кольцевидные трофозоиты (рис. 52–1А и Б и 52–2). Кольцевидные формы перерастают в амебообразную форму, а затем дифференцируются в шизонт, заполненный мерозоитами (рис. 52–1В). После освобождения мерозоиты заражают другие эритроциты. Этот цикл в эритроцитах повторяется через регулярные промежутки времени, характерные для каждого вида. Периодический выход мерозоитов вызывает

проявление типичных рекуррентных (периодических) симптомов, таких как озноб, лихорадка и выделение пота, наблюдаемые у пациентов с малярией.

Половой цикл начинается в эритроцитах человека, когда одни мерозоиты превращаются в мужские, а другие — в женские гаметоциты (рис. 52–1Г—Е и 52–3). Гаметоциты, содержащиеся в эритроцитах, поглощаются самкой комара *Anopheles* и, находясь в ее кишечнике, производят женскую макрогамету и восемь мужских сперматозоидоподобных микрогамет. После оплодотворения диплоидная зигота дифференцируется в подвижную оокинету, которая внедряется в стенку кишечника, где превращается в ооцисту, внутри которой производится много гаплоидных спорозоитов. Спорозоиты затем освобождаются и попадают в слюнные железы. Таким образом, цикл завершается тогда, когда самка комара потребляет следующую порцию крови.

Очень важна устойчивость плазмодия *Plasmodium falciparum* к **хлорохину**. Хлорохин-резистентные штаммы сейчас преобладают в большинстве районов мира, где малярия является эндемичным заболеванием. Резистентность к хлорохину опосредована мутациией гена, кодирующего транспорт хлорохина в клеточную мембрану плазмодия.

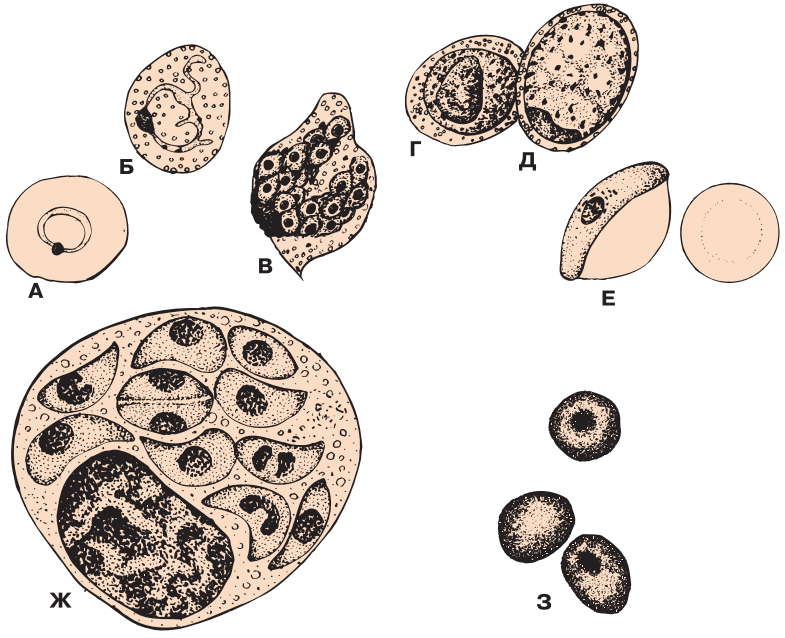


Рис. 52–1. А: Кольцевидный трофозоит *Plasmodium vivax* внутри эритроцитов. **Б:** Амебообразный трофозоит *Plasmodium vivax* внутри эритроцитов; показаны точки Шюффнера. **В:** Зрелый шизонт *Plasmodium vivax* с мерозоитами внутри. **Г:** Микрогаметоцит *Plasmodium vivax*. **Д:** Макрогаметоцит *Plasmodium vivax*. **Е:** «Бананообразный» гаметоцит *Plasmodium falciparum* с прикрепленным к нему разрушенным эритроцитом. **Ж:** Трофозоиты *Toxoplasma gondii* внутри макрофагов. **З:** Цисты *Pneumocystis jiroveci*. (А–Ж: ×1200, З: ×800.)

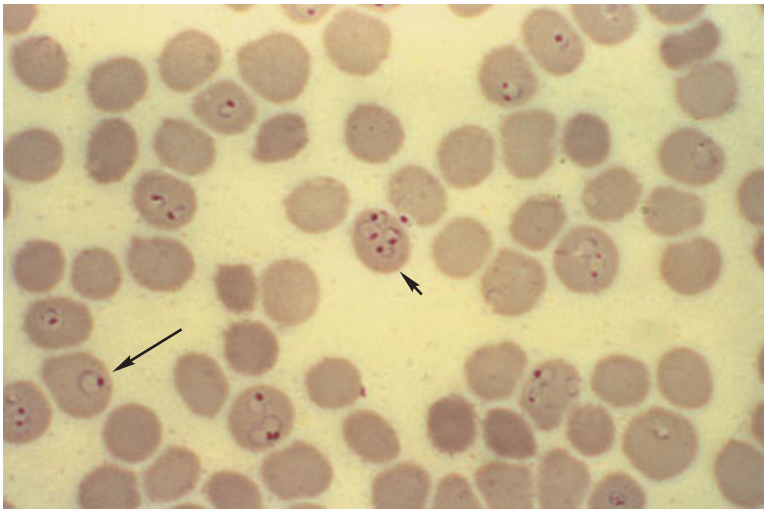


Рис. 52–2. Трофозоиты кольцевидной формы *Plasmodium falciparum*. Длинная стрелка указывает на эритроцит, содержащий кольцевидный трофозоит. Короткая стрелка указывает на эритроцит, содержащий четыре кольцевидных трофозоита. Следует обратить внимание на очень высокое число эритроцитов, содержащих кольцевидные формы. Такой высокий уровнь паразитемии гораздо чаще встречается при инфекции *Plasmodium falciparum*, чем при заражениях другими плазмодиями. (С разрешения: S. Glenn, Public Health Image Library, CDC.)

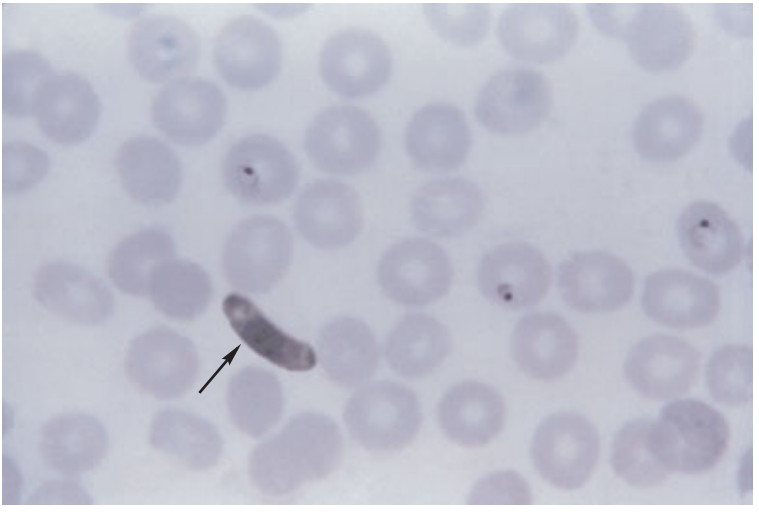


Рис. 52–3. Гаметоцит *Plasmodium falciparum*. Стрелка указывает на «бананообразный» гаметоцит *Plasmodium falciparum*. (С разрешения: S. Glenn, Public Health Image Library, CDC.)

Патогенез и эпидемиология

Наибольшее патологическое воздействие малярии проявляется в результате **разрушения эритроцитов**. Эритроциты разрушаются при освобождении мерозоитов и далее, в селезенке, инфицированные эритроциты сначала подвергаются секвестрированию, а затем лизируются. Увеличение селезенки — один из основных симптомов малярии. Это происходит из-за перегрузки синусоидов эритроцитами, в сочетании с гиперплазией лимфоцитов и макрофагов.

Заболевание малярией, вызываемое *Plasmodium falciparum*, протекает **тяжелее**, чем в случае других видов плазмодиев. Этот тип малярии характеризуется заражением гораздо **большего числа эритроцитов** и окклюзией капилляров агрегатами пораженных паразитами эритроцитов. Возникает опасное для жизни кровоизлияние и некроз, особенно в головном мозге (церебральная малярия). Далее происходит обширный гемолиз и повреждение почек, что приводит к гемоглобинурии. Темный цвет мочи пациента породил термин «лихорадка черной воды». Гемоглобинурия может привести к острой почечной недостаточности.

Период лихорадочного цикла составляет 72 ч для *Plasmodium malariae* и 48 ч для других видов плазмодиев. Болезнь, вызванная *Plasmodium malariae*, называется четырехдневной малярией, поскольку она повторяется каждый четвертый день. Малярию, вызванную другими плазмодиями, называют трехдневной: она повторяется каждый третий день. Трехдневная малярия подразделяется на злокачественную малярию, вызываемую *Plasmodium falciparum*, и доброкачественную малярию, вызываемую *Plasmodium vivax* и *Plasmodium ovale*.

Plasmodium falciparum обусловливает высокий уровень паразитемии, поскольку может инфицировать эритроциты на всех стадиях развития. В отличие от *P. falciparum*, *Plasmodium vivax* заражает только ретикулоциты, а *Plasmodium malariae* заражает только зрелые эритроциты, поэтому при заражении этими видами плазмодиев уровень паразитов в крови значительно ниже. Люди с серповидноклеточной анемией (гетерозиготы) защищены от малярии, потому что в их эритроцитах активность АТФазы слишком низка и производимой энергии недостаточно для поддержания роста паразита. Пациенты с гомозиготной серповидноклеточной анемией также защищены от малярии, но они редко живут достаточно долго, чтобы получить от этого какую-то выгоду.

Рецептором плазмодия *P. vivax* на поверхности клеток крови служит антиген Даффи. Лица, гомозиготные по рецессивным генам, кодирующим этот белок, устойчивы к заражению плазмодием *P. vivax*. У более чем 90% лиц негроидной расы Западной Африки, и у многих из их американских потомков не происходит экспрессии антигена Даффи поэтому, они устойчивы к малярии, вызываемой плазмодием *P. vivax*.

Лица с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) также защищены от тяжелых последствий тропической малярии, вызываемой плазмодием *P. falciparum*. Дефицит Г-6-ФДГ приводит к Х-сцепленной гемоглобинопатии. Это заболевание выявляется с высокой частотой в тропических районах, где

малярия является эндемичным заболеванием. Как мужчины, так и женщины — носители мутировавших генов, защищены от малярии.

Малярия передается главным образом при укусах комаров, но, кроме того, передача возбудителей происходит через плаценту, при переливании крови, а также при небрежном внутривенном введении лекарств.

Частичный иммунитет у инфицированных лиц основан на блокировании гуморальными антителами вторжения мерозоитов в эритроциты. При этом отмечаются низкий уровень паразитемии и слабо выраженные симптомы. Это состояние известно как **преиммунитет**, или нестерильный иммунитет. В отличие от местных жителей, люди не иммунизированные, такие как путешествующие впервые в районах, где тропическая малярия эндемична, находятся под угрозой тяжелого, угрожающего жизни заболевания.

Более 200 млн человек во всем мире больны малярией и более 1 млн умирают каждый год от этой болезни, что делает ее наиболее распространенным смертельным инфекционным заболеванием. Это происходит, в основном, в тропических и субтропических районах, особенно в Азии, Африке, Центральной и Южной Америке. В США малярией болеют американцы, которые приехали из эндемичных областей без адекватной химиопрофилактики, и иммигранты из эндемичных районов. Для США малярия не эндемична. От хлорохин-резистентных штаммов плазмодия *P. falciparum* особенно страдают некоторые регионы Юго-Восточной Азии, Южной Америки и Восточной Африки. Люди, которые жили или путешествовали в районах, где встречается малярия, должны обращаться к врачу при проявлении симптомов лихорадочных заболеваний в течение до трех лет после выезда из эндемичных по малярии областей.

Клиническая картина

Малярия проявляется в виде внезапной лихорадки и озноба, сопровождающихся головной болью, миалгией и артралгией, примерно через 2 недели после укуса комара. Лихорадка может быть непрерывной в начале заболевания. Типичные периодические циклы не развиваются в течение нескольких дней после начала процесса. Всплеск лихорадки обычно может сопровождаться подъемом температуры до 41 °C, ознобом, тошнотой, рвотой и болью в животе. Лихорадка сопровождается обильным потоотделением. Между эпизодами приступов лихорадки пациенты обычно чувствуют себя хорошо. У большинства пациентов проявляется спленомегалия, примерно у одной трети — гепатомегалия. Как правило, развивается анемия.

В случаях, если не проводился курс лечения малярии, вызванной плазмодием *P. falciparum*, это заболевание является потенциально опасным для жизни в результате обширных поражений головного мозга (церебральная малярия) и почек (лихорадка черной воды). Малярия, вызываемая тремя другими видами плазмодиев, как правило, самокупируется, и имеет низкий уровень смертности. Однако рецидивы малярии, вызываемой *P. vivax* и *P. ovale*, могут происходить в течение до нескольких лет после первоначального заболевания в результате наличия латентных гипнозоитов в печени.

Лабораторная диагностика

Диагностика основана на микроскопическом исследовании крови с использованием препаратов как **толстых**, так и **тонких** окрашенных по Гимзе мазков. Толстые мазки применяют для выявления простейших организмов, в то время как тонкие мазки используют для идентификации видов. Определение вида плазмодиев очень важно, поскольку от этого зависит способ лечения малярии. В инфицированных эритроцитах можно видеть кольцевидные трофозоиты. Гаметоциты плазмодиев *P. falciparum* выявляются **в форме полумесяца** (банановидная форма), тогда как у других плазмодиев гаметоциты сферические (рис. 52–1Е). Если среди эритроцитов более 5% заражены паразитами, то диагноз обычно определяется как поражение малярией *P. falciparum*.

В случаях, когда мазки крови не подтверждают диагноз, используют тесты на основе ПЦР на наличие нуклеиновых кислот плазмодиев, можно также использовать ИФА-тест для белков, специфичных для плазмодиев *P. falciparum*.

Лечение

Для лечения острой формы малярии, вызванной чувствительными штаммами плазмодиев, обычно назначают хлорохин. Хлорохин убивает мерозоиты, тем самым снижая паразитемию, но он не влияет на гипнозоиты плазмодиев *P. vivax* и *P. ovale* в печени. Последние чувствительны к примахину, который необходимо назначать для предотвращения рецидивов. Примахин может вызвать серьезный гемолиз у пациентов с дефицитом Г-6-ФДГ, поэтому тестирование на этот фермент следует выполнить до назначения препарата.

При заражении хлорохин-резистентными штаммами плазмодиев *P. falciparum* назначают либо мефлохин либо комбинацию хинина с доксициклином. Для лечения малярии, вызванной хлорохин-резистентной формой *P. falciparum*, используют сочетание атовакона и прогуанила (Маларон) в фиксированных дозах. В некоторых странах, например в Таиланде, появились штаммы плазмодиев *P. falciparum*, устойчивые как к хлорохину, так и к мефлохину. В тяжелых случаях, особенно при заболевании тропической малярией, применяют внутривенное введение хинидина (или хинина) с другим противомалярийным препаратом, доксициклином или клиндамицином. Следует отметить, что в США хинидин доступен, но хинина нет.

За пределами США широко используют препараты артемизинина из китайской полыни, такие как артесунат или артеметер, в сочетании с другими противомалярийными препаратами. В США для лечения малярии, вызываемой *P. falciparum*, доступны препараты артеметера и люмефантрина (Коартем). Препараты артемизинина недороги, имеют мало побочных эффектов, и у большинства видов плазмодиев не развивается устойчивости к ним. В Камбодже у некоторых штаммов плазмодиев *P. falciparum* появилась устойчивость к артесунату.

Профилактика

С целью химиопрофилактики малярии в случаях поездок в районы, где эндемичны хлорохин-резистентные штаммы плазмодия *P. falciparum*, назначают ме-

флохин или доксициклин. Кроме того, можно назначать сочетание атовакона и прогуанила (Маларона) в фиксированных дозах. Хлорохин следует использовать в районах, где *P. falciparum* является чувствительным к этим лекарственным препаратам. При поездках в районы, где обнаруживаются остальные три вида плазмодиев, необходимо принимать хлорохин начиная за 2 недели до даты заезда и продолжать прием этого препарата в течение 6 недель после отъезда. Если воздействие было значительным, то необходимо затем назначать 2-недельный курс приема примахина. Примахин убивает гипнозоиты плазмодиев *P. vivax* и *P. ovale*. Другие превентивные меры включают использование противомоскитных сеток, оконных защитных экранов, защитной одежды и репеллентов. Поскольку комары питаются в основном от заката до рассвета, то защита особенно важна в течение ночи. Коммунальные превентивные меры направлены на сокращение популяции комаров. Многие инсектицидные средства, такие как ДДТ, более не эффективны, поскольку у комаров вырабатывается резистентность. Дренаж стоячей воды в болотах и канавах снижает степень размножения комаров в этих областях. Специфической вакцины не существует.

Toxoplasma (токсоплазма)

Заболевания

Toxoplasma gondii вызывает токсоплазмоз, в том числе врожденный.

Характеристика

Окончательные хозяева этого паразита — **домашняя кошка** и другие животные из семейства кошачьих; человек и другие млекопитающие являются хозяевами промежуточными. Заражение людей происходит при **заглатывании цист** с недоваренным мясом или от контакта с фекалиями кошек. В тонкой кишке цисты внедряются в стенки кишечника, где поглощаются макрофагами и дифференцируются в быстро размножающиеся трофозоиты (**тахизоиты**). Тахизоиты убивают клетки, в которые внедрились и инфицируют другие клетки (рис. 52–1Ж и 52–4), где превращаются в цисты, т. е. в форму с медленным развитием. Эти формы называются **брадизоитами**. Такие тканевые цисты с одной стороны важны как диагностический признак, а с другой стороны — как источник простейших организмов в случаях, когда тканевые цисты разрушаются иммунитетом пациентов.

Цикл развития паразита в организме кошки начинается с заглатывания цист вместе с сырым мясом, например, мыши. Брадизоиты освобождаются от цист в тонком кишечнике кошки, инфицируют клетки слизистой оболочки и дифференцируются в мужские и женские гаметоциты, чьи гаметы сливаются и образуют ооцисты, которые выделяются вместе с фекалиями кошек. Цикл завершается тогда, когда загрязненная фекалиями кошек почва случайно проглатывается другим животным. Инфицирование человека происходит обычно в результате потребления в пищу недоваренного мяса, например баранины и свинины, от животных, которые паслись на почвах, загрязненных зараженными экскрементами кошек.

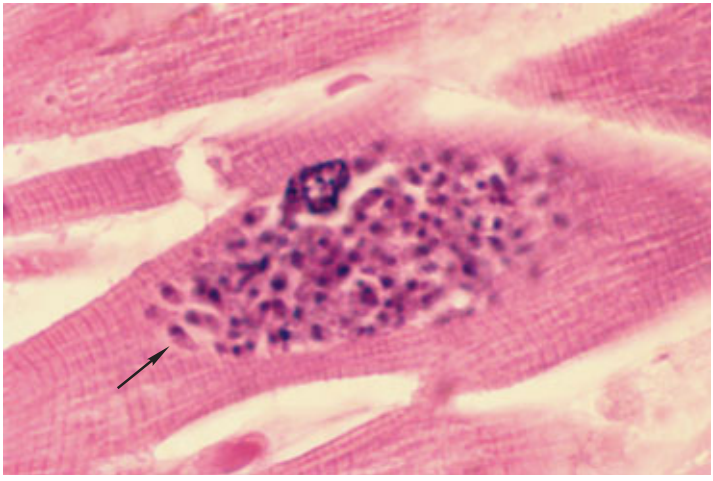


Рис. 52–4. Тахизоиты *Toxoplasma gondii*. Стрелка указывает на тахизоит *Toxoplasma gondii* в сердечной мышце. (С разрешения: E. Ewing, Jr., Public Health Image Library, CDC.)

Патогенез и эпидемиология

Toxoplasma gondii обычно попадает в организм при **проглатывании** цист вместе с плохо приготовленным мясом или после контакта с фекалиями кошек.

Возможна также **трансплацентарная передача** от инфицированной матери к плоду. Передачи от человека к человеку, за исключением трансплацентарной передачи, не происходит. После заражения кишечного эпителия микроорганизмы распространяются в другие органы, особенно мозг, легкие, печень и глаза. Развитие инфекции обычно ограничивает адекватная иммунная система. **Клеточный иммунитет** играет наиболее важную роль, но циркулирующие в крови антитела тоже способствуют уничтожению микроорганизмов. В большинстве случаев начальная стадия инфекции протекает бессимптомно. Содержащиеся в виде цист возбудители токсоплазмоза сохраняются в тканях. Воспаления при этом не происходит и, следовательно, пациент чувствует себя хорошо до тех пор, пока иммуносупрессия не позволит этим организмам в цистах активироваться.

Врожденная инфекция плода происходит только при инфицировании матери во время беременности. Если она была инфицирована до беременности, возбудитель будет существовать в форме цист и, следовательно, трофозоиты не будут проникать через плаценту. Матери, реинфицированные во время беременности, но имеющие иммунитет от предыдущей инфекции, не будут передавать возбудителей своему ребенку. Примерно одна треть матерей, инфицированных во время беременности, рожают инфицированных детей, но только у 10% этих детей проявляются симптомы токсоплазмоза.

Инфицирование *T. gondii* происходит во всем мире. Серологические обследования показали, что в США антитела обнаруживаются у 5–50% людей в различных регионах. Инфекция, как правило, носит спорадический характер,

иногда происходят вспышки, связанные с потреблением сырого мяса или зараженной воды. Около 1% домашних кошек в США являются носителями цист токсоплазмы.

Клиническая картина

Большинство первичных инфекций у иммунокомпетентных взрослых протекает бессимптомно, иногда они напоминают инфекционный мононуклеоз. Врожденная инфекция может привести к аборту, мертворождению или заболеванию новорожденных энцефалитом, **хориоретинитом** и гепатоспленомегалией. В ряде случаев наблюдаются лихорадка, желтуха и **обызвествление внутричерепных очагов**. У большинства инфицированных новорожденных отсутствуют симптомы инфекции, однако у некоторых детей через месяцы или годы развивается хориоретинит или умственная отсталость. Врожденная инфекция токсоплазмой является одной из ведущих причин слепоты у детей. У пациентов со сниженным клеточным иммунитетом (например, со СПИДом) часто развиваются опасные для жизни болезни, в первую очередь энцефалит.

Лабораторная диагностика

При диагностике острых и врожденных инфекций используют иммунофлуоресцентные тесты для выявления **IgM-антител**. Данные иммуноглобулины могут быть материнского происхождения, поэтому их используют для диагностики врожденной инфекции. Для диагностики острых инфекций используют тесты на IgG-антитела, в случае, когда наблюдается значительное повышение титра в парных сыворотках. Во время острых инфекций при микроскопических исследованиях окрашенных по Гимзе препаратов выявляются трофозоиты в форме полумесяца. В тканях могут обнаруживаться и цисты. Токсоплазмы можно вырастить в культуре клеток. Диагноз нередко подтверждается биопробой на мышах.

Лечение

Врожденный токсоплазмоз, с наличием или отсутствием симптомов, необходимо лечить сочетанием сульфадиазина и пириметамина. Эти препараты также предпочтительны при диссеминированных заболеваниях у пациентов с иммунодефицитом. Острая форма токсоплазмоза у иммунокомпетентных лиц обычно склонна к самоизлечению, однако всех пациентов с хориоретинитом необходимо лечить.

Профилактика

Наиболее эффективная профилактика токсоплазмоза — тщательная термическая обработка мяса, убивающая цисты. Беременные женщины должны быть особенно осторожны, им не следует употреблять недоваренное и недожаренное мясо, исключить контакт с кошками и воздерживаться от уборки кошачьего туалета. Кошек нельзя кормить сырым мясом.

Pneumocystis (пневмоцисты)

Заболевания

Представители *Pneumocystis jiroveci* — важные возбудители пневмонии у лиц со сниженным иммунитетом. В 2002 г. пневмоцистам, вызывающим пневмонию у человека, было дано название *Pneumocystis jiroveci* и рекомендовано использовать название вида *P. carinii* только для описания видов *Pneumocystis* у крыс.

Характеристика

Классификация и жизненный цикл *Pneumocystis* недостаточно изучены. Биохимические тесты указывают на их принадлежность дрожжам, но вместе с тем имеются некоторые признаки простейших. Анализ последовательностей рРНК, опубликованный в 1988 г., показывает, что пневмоцисты следует классифицировать как грибы, имеющие связь с дрожжами, такими как *Saccharomyces cerevisiae*. Последующий анализ митохондриальной ДНК и различных ферментов поддерживает предположение, что *Pneumocystis* относится к грибам. Однако у этих микроорганизмов отсутствует эргостерин в мембранах, характерный для мембраны грибов, и имеется холестерин.

С медицинской точки зрения, пневмоцисты по-прежнему рассматриваются как простейшие. В тканях пневмоцисты выглядят как цисты, напоминая цисты простейших (рис. 52–1E и 52–5). Тот факт, что пневмоцисты не растут на питательных средах, применяемых для культивирования грибов, а также то, что противогрибковые препараты не эффективны против *Pneumocystis*, повлияло на задержку принятия решения о включении этого таксона в царство грибов.

Представители видов *Pneumocystis* встречаются у домашних животных, таких как лошади, овцы, а также у грызунов, но считается, что эти животные не слу-

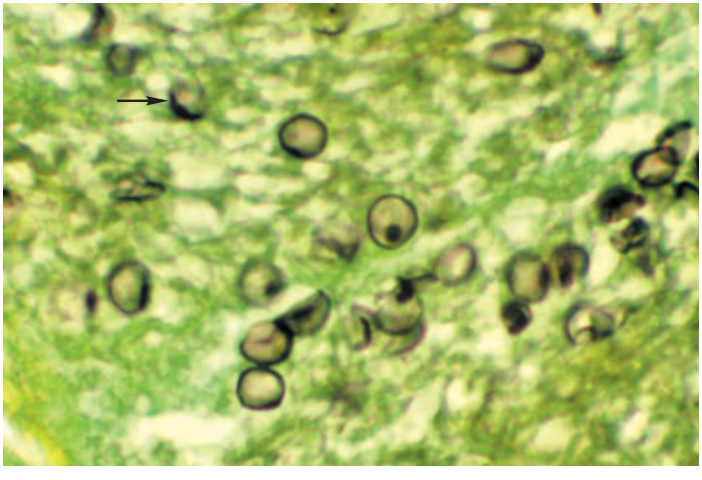


Рис. 52–5. *Pneumocystis jiroveci*. Стрелка указывает на цисту *Pneumocystis jiroveci* в легочной ткани. (С разрешения: E. Ewing, Jr., Public Health Image Library, CDC.)

жат резервуаром для инфицирования человека. Для каждого вида млекопитающих, как полагают, характерны собственные виды *Pneumocystis*.

Для различных видов *Pneumocystis* характерно присутствие гликопротеина на поверхности, который проявляет значительную антигенную вариабельность, аналогичную той, что отмечается у *Trypanosoma brucei*. Виды *Pneumocystis* содержат несколько генов, кодирующих эти поверхностные белки, но только один из них экспрессируется одновременно. Этот процесс запрограммированной перестройки был впервые обнаружен у *Trypanosoma brucei*.

Патогенез и эпидемиология

Инфекция передается при **вдыхании** и поражает преимущественно легкие. Наличие цист в альвеолах вызывает воспалительную реакцию, большинство иммунокомпетентных клеток представляют собой преимущественно плазматические клетки. В результате реакции образуется пенистый экссудат, который блокирует обмен кислорода. (Преимущественное присутствие плазматических клеток определило название «пневмония плазматических клеток».) Пневмоцисты не внедряются в ткань легкого.

Пневмония возникает тогда, когда защитные силы организма, например число CD4+ (хелперных) Т-клеток, сокращаются. Это объясняет высокую частоту заболеваемости пневмонией, вызванной *Pneumocystis*, у пациентов со СПИД и у недоношенных или ослабленных младенцев. Эпидемических вспышек этого заболевания в больницах не происходит, и поэтому пациентов с пневмонией, вызванной *Pneumocystis*, не изолируют.

Pneumocystis jiroveci распространена во всем мире. Подсчитано, что инфицированию подвергалось более 70% людей. Большинство 5-летних детей в США имеют антитела к этим микроорганизмам. Поэтому довольно часто такие инфекции протекают бессимптомно. До появления иммуносупрессивной терапии, пневмония, вызываемая пневмоцистами, редко проявлялась в США. Заболеваемость возрастает параллельно с повышением количества пациентов со СПИДом.

Чаще всего пневмоцистные инфекции отмечаются у больных СПИДом и представляют собой новые случаи инфекции, а не реактивирующиеся латентные формы. Такой вывод основан на тех данных, что у больных СПИДом нет резистентности к лекарственным препаратам.

Клиническая картина

Внезапное повышение температуры, непродуктивный кашель, одышка, учащенное дыхание — типичные симптомы пневмоцистной пневмонии. Прослушиваются двусторонние сухие хрипы, а рентгенография грудной клетки свидетельствует о наличии диффузной интерстициальной, двусторонне инфильтративной пневмонии с изменениями типа «матового стекла». У детей болезнь обычно имеет более постепенное начало. У пациентов на поздней стадии СПИДа часто отмечаются внелегочные пневмоцистные инфекции, с поражением в первую очередь печени, селезенки, лимфатических узлов и костного мозга. Летальность пациентов, не получивших лечения пневмоцистной пневмонии, приближается к 100%.

Лабораторная диагностика

Диагноз устанавливается на основании обнаружения типичных цист при микроскопии легочной ткани или жидкости, полученных при бронхоскопии, промывании бронхов или открытой биопсии легкого (см. рис. 52–13). Мокрота, как правило, менее пригодна для диагностических целей. Цисты в микроскопических препаратах могут быть выявлены с помощью окрашивания серебром, по Гимзе или другими тканевыми красителями. Для диагностики также широко используют флуоресцентный метод окрашивания антител. Эти микроорганизмы плохо окрашиваются по Граму. Серологических тестов не разработано, вырастить пневмоцисты в культуре не удается. В настоящее время разрабатываются тесты на основе ПЦР.

Лечение

Назначают сочетание триметоприма и сульфаметоксазола (Бактрим, Септра). Альтернативными препаратами являются пентамидин и атовакон.

Профилактика

В качестве химиопрофилактики пациентам, у которых число CD4-лимфоцитов ниже 200, следует использовать триметоприм-сульфаметоксазол или аэрозольный пентамидин.

Trypanosoma (трипаносома)

Род *Trypanosoma* включает три основных патогенных вида: *Trypanosoma cruzi*, *Trypanosoma gambiense* и *Trypanosoma rhodesiense*[1].

1. *Trypanosoma cruzi*

Заболевания

Trypanosoma cruzi вызывает болезнь Шагаса (американский трипаносомоз).

Характеристика

Жизненный цикл зависит от переносчиков — **клопов из семейства Reduviidae** (другие названия: триатома, конус-нос или целующие клопы), люди и животные служат хозяевами-резервуарами. Животными-резервуарами, прежде всего, служат домашние кошки и собаки, а также дикие виды — броненосцы, еноты и крысы. Жизненный цикл паразита в организме клопа начинается с заглатывания трипомастигот с кровью хозяина-резервуара. В кишечнике на-

[1] Таксономически последние два микроорганизма являются морфологически идентичными видами и называются *Trypanosoma brucei gambiense* и *Trypanosoma brucei rhodesiense*, но в данном издании используются сокращенные названия.

секомого они размножаются и дифференцируются сначала в эпимастиготы, а затем в трипомастиготы. Когда клопы снова совершают укусы, в местах загрязнения фекалиями, содержащими трипомастиготы, последние попадают в кровь человека (или какой-то другой резервуар) и образуют безжгутиковые амастиготы в клетках хозяина. Поражаются различные типы клеток, но наиболее часто — клетки миокарда, глиальные и ретикулоэндотелиальные клетки. Для завершения цикла амастиготы дифференцируются в трипомастиготы, которые поступают в кровь и вместе с кровью всасываются клопами из семейства Reduviidae (рис. 52–6А–В и 52–7).

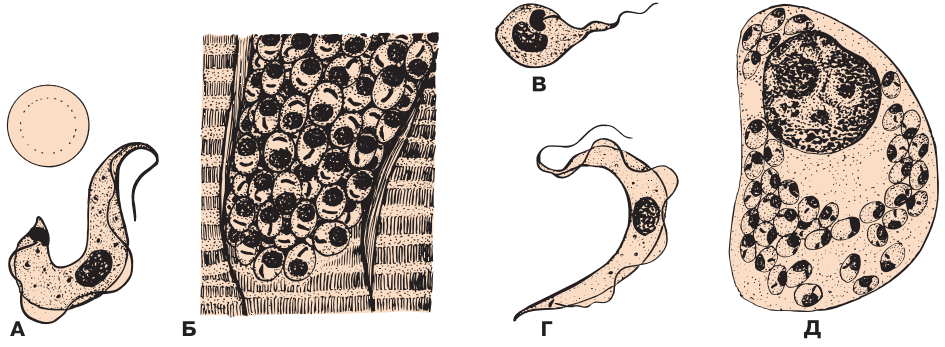


Рис. 52–6. А: Трипомастиготы *Trypanosoma cruzi* обнаружены в крови человека (×1200). **Б:** Амастиготы *T. cruzi* найдены в сердечной мышце (×850). **В:** Эпимастигота *T. cruzi*, обнаруживаемые у клопов из семейства Reduviidae (×1200). **Г:** Трипомастиготы *T. brucei gambiense* или *rhodesiense*, обнаруживаемые в крови человека (×1200). **Д:** Амастиготы *Leishmania donovani* в цитоплазме макрофагов (×1000). (Круг с внутренней пунктирной линией обозначает эритроциты.)

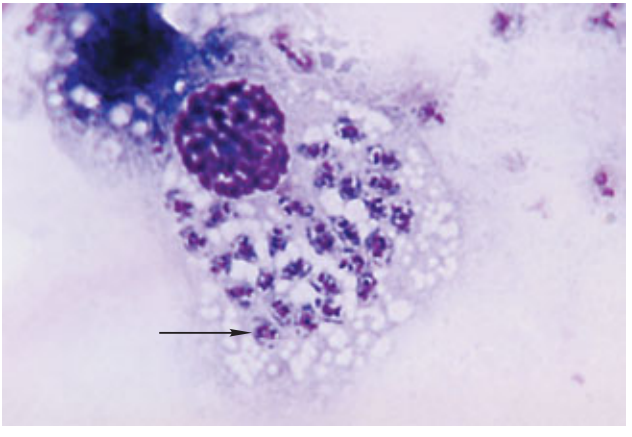


Рис. 52–7. Амастиготы *Trypanosoma cruzi*. Стрелка указывает на амастиготы (нефлагеллированные формы) в цитоплазме. (С разрешения: A. J. Sulzer, Public Health Image Library, CDC.)

Патогенез и эпидемиология

Болезнь Шагаса распространена прежде всего в сельских районах Центральной и Южной Америки. В США заболевание в острой форме возникает редко, но частота возникновения случаев в хронической форме возрастает с увеличением количества иммигрантов из Латинской Америки. Проявление этой болезни прежде всего в сельских районах связано с тем, что переносчики — клопы из семейства Reduviidae — обитают в стенах сельских хижин и ведут ночной образ жизни. Они наносят укусы преимущественно вокруг рта или глаз, отсюда и происходит название «целующие жучки».

Амастиготы могут убивать клетки и вызывать воспаление, в котором участвуют в основном мононуклеарные клетки. Наиболее часто и сильно поражается **сердечная мышца**. Кроме того, повреждение нейронов приводит к сердечной аритмии и потере тонуса толстой кишки (**мегаколону**) и пищевода (**мегаэзофагусу**). Во время острой фазы обнаруживаются трипомастиготы в крови и амастиготы внутриклеточно в тканях. Во время хронической фазы трипаносомы сохраняются в организме в форме амастигот.

В США болезнь Шагаса диагностируется либо при переливании крови либо при трансплантации органов от инфицированных доноров. Трипаносомы могут также передаваться внутриутробно от инфицированной матери через плаценту.

Клиническая картина

Болезнь Шагаса в острой фазе проявляется отеком лица и узелковыми утолщениями (шагомами) в области укусов в сочетании с лихорадкой, увеличением лимфатических узлов и гепатоспленомегалией. Укусы вокруг глаз могут привести к односторонней отечности этих зон, называемых симптомом Романа. Острая фаза заболевания завершается в течение приблизительно двух месяцев. У большинства людей инфекция в дальнейшем протекает бессимптомно, но у некоторых развиваются хронические формы с проявлениями миокардита и мегаколона. При хронической форме болезни Шагаса смерть наступает, как правило, из-за сердечной аритмии и сердечной недостаточности.

Лабораторная диагностика

В острой фазе заболевание диагностируют при обнаружении трипомастигот в толстых или тонких мазках из крови пациента. Необходимо исследовать как окрашенные, так и влажные препараты, последние — для выявления подвижных микроорганизмов. Но поскольку трипомастигот в крови немного, могут потребоваться и другие диагностические методы: (1) окрашенные препараты аспиратов костного мозга или биопсийные препараты мышц (которые могут выявить амастиготы); (2) культура этих микроорганизмов, выращенная на специальных средах, и (3) **ксенодиагностика**, которая заключается в том, что неинфицированным, лабораторно-выращенным клопам из семейства Reduviidae позволяют пить кровь пациентов, и после нескольких недель изучают содержимое кишечника жучков, определяя присутствие там трипаносом.

Для диагностики применяются также серологические тесты. С помощью непрямых флуоресцентных методов с использованием специфических антител можно получать положительные результаты максимально быстро. Кроме того, используются реакции гемагглютинации и связывания комплемента. Диагностика хронического заболевания значительно затруднена, потому что трипомастиготы в крови присутствуют лишь в незначительных количествах. Для этих целей применяют ксенодиагностику и серологические тесты.

Лечение

Препарат выбора в острой фазе — нифуртимокс, который убивает трипомастиготы в крови, но он гораздо менее эффективен против амастигот в тканях. Альтернативным препаратом является бензнидазол. Против хронической формы эффективных препаратов не существует.

Профилактика

Профилактика включает защиту от укусов клопов Reduviidae, улучшение жилищных условий и борьбу с насекомыми. Профилактического препарата или вакцины не существует. Кровь для переливания проверяется на наличие антител к *Trypanosoma cruzi*. Кровь, содержащую антитела, использовать нельзя.

2. *Trypanosoma gambiense* и *Trypanosoma rhodesiense*

Заболевания

Эти простейшие организмы вызывают сонную болезнь (африканский трипаносомоз) и известны также как *Trypanosoma brucei gambiense* и *Trypanosoma brucei rhodesiense*.

Характеристика

Морфология и жизненный цикл этих двух видов похожи. Переносчиком служит **муха цеце**, *Glossina*, но разные виды мух этого рода переносят разные виды *Trypanosoma*. Резервуаром для *Trypanosoma gambiense* служит человек, в то время как для *Trypanosoma rhodesiense* резервуарами служат домашние животные (особенно крупный рогатый скот) и дикие животные (например, антилопы).

Трехнедельный цикл жизни трипаносом начинается с заглатывания трипомастигот вместе с кровью из резервуара-хозяина. Трипомастиготы размножаются в кишечнике насекомых и затем мигрируют в слюнные железы, где они превращаются в эпимастигот, размножаются дальше, а затем превращаются в метациклические трипомастиготы, которые и передаются при укусе мухи цеце. Простейшие со слюной проникают в кожу хозяина, а оттуда — в кровоток, где дифференцируются в характерные для крови формы — трипомастиготы — и размножаются, завершая тем самым цикл (рис. 52–6Г и 52–8). Следует обратить внимание, что эти виды встречаются достаточно редко в форме амастигот в тканях, в отличие от *Trypanosoma cruzi* и разных видов *Leishmania*, которые обычно существуют в форме амастигот.

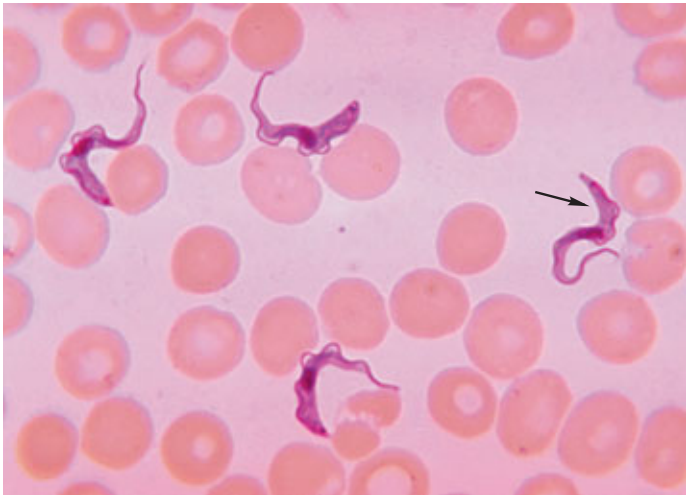


Рис. 52–8. Трипомастиготы *Trypanosoma brucei*. Стрелка указывает на трипомастиготу (жгутиковую форму) в крови. (С разрешения: M. Schultz, Public Health Image Library, CDC.)

Трипаносомы проявляют значительную **антигенную вариабельность** своих поверхностных гликопротеинов. Обнаружены сотни антигенных типов таких соединений. Один антигенный тип покрывает поверхность паразита в течение примерно 10 дней, а затем последовательно образуются другие типы гликопротеинов, но уже в новом потомстве. Эти изменения связаны с последовательным перемещением генов гликопротеинов в предпочтительные локусы на хромосоме, где только этот определенный ген транскрибируется на мРНК. Антигенные вариации позволяют организму паразита постоянно уклоняться от иммунной защиты хозяина.

Патогенез и эпидемиология

Из кожи трипомастиготы переносятся через кровь в лимфатические узлы и головной мозг. Для этого заболевания типичны сонливость (**сонная болезнь**), прогрессирующая до комы в результате демиелинизирующего энцефалита.

В острой форме проявляются циклические всплески лихорадки (примерно раз в 2 недели), что связано с вариабельностью антигенов. По мере прохождения опосредованной антителами реакции агглютинации и лизиса трипомастигот лихорадка проходит. Однако несколько антигенных вариантов простейших при этом выживают, размножаются и вызывают новый всплеск лихорадки. Эти циклы повторяются в течение длительного периода. Литические антитела специфически направлены против поверхностных гликопротеинов.

Болезнь эндемична для стран Африки южнее Сахары, зоны естественного обитания мухи цеце. Как самки, так и самцы мух кусают и сосут кровь для питания и могут служить переносчиками заболевания. Инфекционность мух сохраняется в течение 2–3-месячного срока их жизни. *Trypanosoma gambiense* вы-

зывает сонную болезнь в ареале, охватывающем водотоки в Западной Африке, в то время как *Trypanosoma rhodesiense* обнаруживается в засушливых районах Восточной Африки. Оба эти вида трипаносом обитают в Центральной Африке.

Клиническая картина

Несмотря на то что оба вида вызывают сонную болезнь, развитие болезни отличается. В случае, когда возбудителем является *Trypanosoma gambiense*, болезнь имеет ослабленное хроническое течение на протяжении нескольких лет, в то время как *Trypanosoma rhodesiense* вызывает более острое, быстро прогрессирующее заболевание, которое при отсутствии лечения, как правило, заканчивается смертельным исходом в течение нескольких месяцев.

Начальные поражения проявляются в виде уплотненных язв кожи («трипаносомный шанкр») на месте укуса мухи. Затем трипаносомы попадают в кровь, и развивается перемежающаяся еженедельная лихорадка и лимфаденопатия. Характерно увеличение задних шейных лимфатических узлов (признак Уинтерботтома). Протекание энцефалита характеризуется первоначально головной болью, бессонницей и изменениями настроения, а затем появляются тремор мышц, невнятная речь и апатия, что в дальнейшем переходит в состояние сонливости и кому. При отсутствии лечения этого заболевания, как правило, наступает смертельный исход в результате пневмонии.

Лабораторная диагностика

На ранних стадиях заболевания микроскопическое исследование крови (препараты мокрых пленок или толстые или тонкие мазки) выявляет трипомастиготы. При исследовании аспиратов из трипаносомных шанкров или увеличенных лимфатических узлов также могут быть выявлены паразиты. Наличие трипаносом в спинномозговой жидкости в сочетании с повышенным уровнем белка и плеоцитозом указывает, что заболевание вступило в конечную, энцефалитическую фазу. Можно также использовать серологические тесты, особенно иммуноферментный анализ, для выявления IgM-антител.

Лечение

Лечение необходимо начать до развития энцефалита, потому что сурамин, наиболее эффективный препарат, плохо проходит через гематоэнцефалический барьер. Сурамин эффективен на ранней стадии. Альтернативным препаратом для лечения трипаносомоза является пентамидин. В случае выявления симптомов поражения центральной нервной системы назначают сурамин (для подавления паразитемии), а затем меларсопрол.

Профилактика

Наиболее важная профилактическая мера — защита от укусов мух с использованием сетки и защитной одежды. Важна также вырубка леса вокруг поселений и применение инсектицидов. Вакцина не разработана.

Leishmania (лейшмания)

Род *Leishmania* включает четыре основных вида возбудителей: *Leishmania donovani*, *Leishmania tropica*, *Leishmania mexicana* и *Leishmania braziliensis.*

1. *Leishmania donovani*

Заболевания

Вид лейшманий *Leishmania donovani* вызывает кала-азар (висцеральный лейшманиоз).

Характеристика

В жизненном цикле этих паразитов участвуют **москиты**[1] как переносчики и различные млекопитающие, такие как собаки, лисы и грызуны, в качестве хозяев-резервуаров.

Переносчиками паразитов являются только самки москитов, так как только они питаются кровью (что требуется для созревания яиц). Когда самки москитов сосут кровь инфицированного хозяина, они заглатывают **макрофагов**, **содержащих амастигот** (рис. 52–6Д и 52–9)[2].

После распада макрофагов амастиготы высвобождаются и затем, достигнув кишечника, дифференцируются в промастиготы. Паразиты размножаются и затем мигрируют в глотку, откуда они могут быть переданы при следующем укусе. Пребывание в организме москитов занимает около 10 дней.

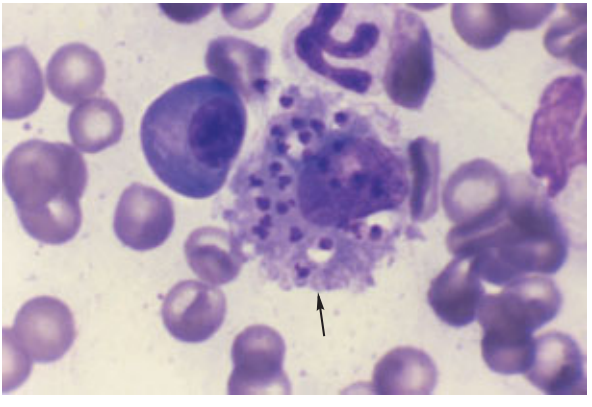


Рис. 52–9. Амастиготы паразитов *Leishmania donovani*. Стрелка указывает на амастиготу (безжгутиковая форма) в цитоплазме клеток костного мозга. (С разрешения: Francis Chandler, Public Health Image Library, CDC.)

[1] В странах Старого Света к ним относится москит *Phlebotomus*; в Южной Америке это вид москитов *Lutzomyia*.

[2] Амастиготы являются безжгутиковыми формами, в отличие от промастигот, которые обладают жгутиками с характерным переднерасположенным кинетопластом.

Вскоре после укуса человека инфицированными москитами промастиготы поглощаются макрофагами, где они превращаются в амастиготы (рис. 52–6Д). Амастиготы могут долго оставаться в цитоплазме макрофагов, потому что они способны предотвращать слияние вакуолей с лизосомами.

Инфицированные клетки отмирают, потомство амастигот высвобождается и затем заражает другие макрофаги и ретикулоэндотелиальные клетки. Цикл завершается, когда москиты заглатывают макрофагов, содержащих амастиготы.

Патогенез и эпидемиология

При висцеральном лейшманиозе наиболее часто поражаются органы **ретикулоэндотелиальной системы** (печень, селезенка и костный мозг). Снижение активности костного мозга, в сочетании с разрушением клеток в селезенке, вызывает анемию, лейкопению и тромбоцитопению. Это приводит к возникновению вторичных инфекций и кровоточивости. Значительное **увеличение селезенки** обусловлено как усиленным размножением макрофагов, так и секвестированием клеток крови. Резкое увеличение содержания IgG не специфично и не является защитной реакцией.

Болезнь кала-азар возникает в трех различных эпидемиологических зонах. В одной области, включающей страны и территории средиземноморского бассейна, Среднего Востока, юга России и части Китая, хозяевами-резервуарами являются в основном собаки и лисицы. В другой области, включающей страны Африки южнее Сахары, основными хозяевами-резервуарами являются крысы и мелкие хищники, такие как виверра. Третья эпидемиологическая зона включает Индию и соседние страны (а также Кению), где человек, по всей видимости, является единственным резервуаром.

Клиническая картина

Симптомы начинаются с перемежающейся лихорадки, слабости и потери веса. Характерно значительное увеличение селезенки. У пациентов со светлой кожей проявляется ее гиперпигментация (кала-азар означает **«черная болезнь»**). Заболевание продолжается от нескольких месяцев до нескольких лет. Первоначально пациенты чувствуют себя достаточно хорошо, несмотря на персистирующую лихорадку. Но по мере все большего развития анемии, лейкопении и тромбоцитопении появляются слабость, подверженность инфекциям, а также желудочно-кишечные кровотечения. Тяжело протекающее заболевание без лечения почти всегда фатально в результате возникновения вторичной инфекции.

Лабораторная диагностика

Диагностика обычно основана на обнаружении амастигот в биопсийном материале костного мозга, селезенки или лимфатических узлов на препаратах мазков-отпечатков. Лейшмании можно также выращивать в культуре. Серологические (непрямые иммунофлуоресценцентные) тесты положительны у большинства пациентов. Хотя это и не относится к диагностике, но очень высокая концентрация IgG тоже свидетельствует о наличии инфекции. Применяется

также кожный тест с использованием сырого гомогената промастигот (лейшманин) в качестве антигена. Такой кожный тест, как правило, отрицателен в период активного заболевания, но положителен у пациентов после их выздоровления.

Лечение

Для лечения назначают натрия стибоглюконат, соединение пятивалентной сурьмы. Эффективен также амфотерицин В. При правильной терапии смертность снижается до 5%. После выздоровления вырабатывается постоянный иммунитет.

Профилактика

Профилактика включает защиту от укусов москитов (использование сетки, защитной одежды и репеллентов от насекомых), а также инсектицидные спреи.

2. Leishmania tropica, Leishmania mexicana и Leishmania braziliensis

Заболевания

Два вида лейшманий, *L. tropica* и *L. mexicana*, вызывают кожный лейшманиоз: первый обнаруживается в Старом Свете, в то время как второй встречается только в Америке. *L. braziliensis* вызывает кожно-слизистый лейшманиоз, который встречается только в Центральной и Южной Америке.

Характеристика

Переносчиками этих трех микроорганизмов, как и для *L. donovani*, являются москиты. Основными же их резервуарами служат лесные грызуны. Жизненный цикл этих паразитов такой же, как и у *L. donovani*.

Патогенез и эпидемиология

При кожном лейшманиозе поражения ограничиваются кожей, а в случае кожно-слизистого лейшманиоза поражаются слизистые оболочки, хрящи и кожа. При этом наблюдается гранулематозный ответ, и в местах укусов образуются некротические язвы. Области поражений, как правило, подвергаются бактериальной суперинфекции.

Кожный лейшманиоз Старого Света (восточная язва, делийская язва), вызванный возбудителем *L. tropica*, эндемичен для Ближнего Востока, Африки и Индии. Кожный лейшманиоз Нового Света (американский лейшманиоз, мексиканский кожный лейшманиоз), вызываемый *L. mexicana*, распространен в Центральной и Южной Америке. Кожно-слизистый лейшманиоз (эспундия, или злокачественный кожно-слизистый лейшманиоз Нового Света), вызваемый *L. braziliensis*, встречается в основном в Бразилии и Центральной Америке, в первую очередь в области лесных хозяйств и у строительных рабочих.

Клиническая картина

Начальными проявлениями поражения кожным лейшманиозом являются красные папулы в местах укуса, обычно на открытых частях конечностей. Эти папулы медленно увеличиваются и образуют множественные сателлитные узелки, которые затем сливаются и изъязвляются. Как правило, появляется единичное поражение, которое заживает спонтанно у пациентов с нормально функционирующей иммунной системой. Однако у людей, у которых клеточный иммунитет не развивается, поражения могут распространяться, покрывать большие участки кожи и содержать огромное количество микроорганизмов.

Кожно-слизистый лейшманиоз начинается с появления папулы на месте укуса, но затем формируется метастатическое поражение, как правило, на границе кожи и слизистых оболочек носа и рта. Обезображивающие гранулематозные язвенные поражения разрушают носовой хрящ, но не затрагивают смежные кости. Эти поражения проходят очень медленно, если вообще залечиваются. Смерть возможна от вторичной инфекции.

Лабораторная диагностика

Диагноз обычно ставят на основании микроскопии, при выявлении **амастигот** в мазках, взятых из пораженных участков кожи. Кожный тест на лейшманиоз становится положительным после появления изъязвлений кожи, и его можно использовать для диагностики случаев за пределами зон, эндемичных для этой инфекции.

Лечение

Препарат выбора — стибоглюконат натрия, но результаты лечения часто оказываются неудовлетворительными.

Профилактика

Профилактика включает защиту от укусов москитов с помощью сеток, оконных экранов, защитной одежды и применения репеллентов.

Обзор микроорганизмов

Краткий обзор микроорганизмов, описанных в этой главе, начинается на с. 984. Пожалуйста, обращайтесь к нему при быстром просмотре основного материала.

Практические вопросы:

USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Паразитология», с. 1093) и Части XIII (с. 1141).

53

Редкие возбудители протозойных инфекций

Клинически значимые этапы жизненного цикла некоторых второстепенных простейших описаны в табл. 53–1.

Acanthamoeba (акантамеба) и *Naegleria* (неглерия)

Свободноживущие **амебы** *Acanthamoeba castellanii* и *Naegleria fowleri* обитают в теплых пресноводных озерах и в почве и являются возбудителями **менингоэнцефалита**. Их жизненный цикл включает стадию трофозоитов и стадию цист. Цисты достаточно устойчивы и не погибают от хлорирования.

Трофозоиты *Naegleria* обычно попадают в организм через слизистые оболочки во время **купания человека в водоеме**. Они могут проникать в слизистую оболочку носа и решетчатую пластину и вызывают гнойный менингит и энцефалит, обычно заканчивающиеся фатально (рис. 53–1). *Acanthamoeba* проникают в кожу или в глаза во время травмы. Инфицирование, вызванное *Acanthamoeba*, происходит в первую очередь у людей с ослабленным иммунитетом, в то время как инфицирование, вызванное *Naegleria*, происходит у здоровых лиц, обычно детей. В США эти редкие случаи заболевания происходят главным образом в южных штатах и Калифорнии.

Диагноз ставят при выявлении амеб в спинномозговой жидкости. Прогноз неблагоприятный даже в случаях правильного лечения. При инфекциях, вызываемых *Naegleria*, эффективным может быть применение амфотерицина B. При инфекциях, вызываемых *Acanthamoeba*, — пентамидин, кетоконазол или флуцитозин.

Acanthamoeba также вызывает **кератит** — воспаление роговицы, которое происходит в основном у тех, кто носит контактные линзы. С ростом количества людей, использующих контактные линзы, кератит стал самым распространенным заболеванием, связанным с инфицированием *Acanthamoeba*. Амебы были обнаружены в контактных линзах, упаковочных пакетиках для линз и дезинфицирующих растворах для линз. Источником инфекции для пользователей контактными линзами служит водопроводная вода, загрязненная амебами.

Таблица 53–1. Этапы жизненного цикла некоторых второстепенных протозойных организмов, имеющие клиническое значение

Протозойный организм	Насекомое-переносчик	Стадия, на которой инфицируется человек	Стадии развития, связанные с заболеванием человека	Важные стадии, протекающие вне организма человека
Acanthamoeba и *Naegleria*	Нет	Трофозоит	Трофозоиты в оболочке головного мозга	Циста
Babesia	Иксодовые клещи	Спорозоит в слюнных железах клеща	Трофозоиты и мерозоиты в эритроцитах	Нет

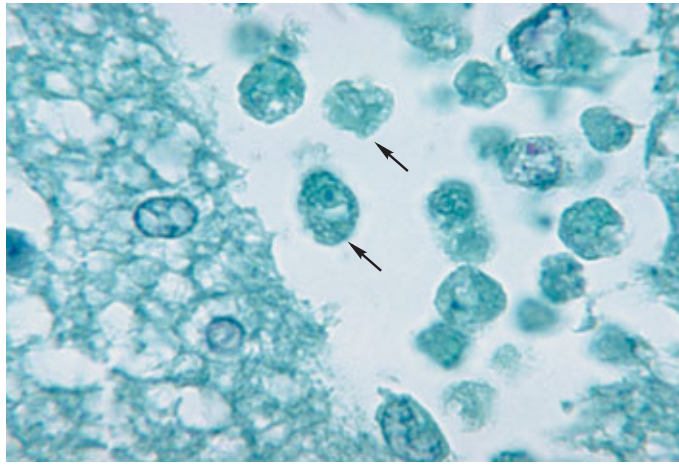


Рис. 53–1. Трофозоиты *Naegleria fowleri*. Стрелки указывают на два трофозоита амебовидной формы в тканях головного мозга. (С разрешения: Public Health Image Library, CDC.)

Babesia (бабезия)

Babesia microti вызывает бабезиоз. Это заболевание распространено главным образом в прибрежных районах и на островах у северо-восточного побережья США, например острове Нантакет. Вызывающий его организм, относящийся к *Sporozoa*, эндемичен для грызунов, и передается при **укусе иксодового клеща** *Ixodes dammini* (переименованного в *I. scapularis*). Тот же вид клещей передает *Borrelia burgdorferi*, вызывающего болезнь Лайма. *Babesia* поражает эритроциты и вызывает их лизис, но, в отличие от плазмодиев, не имеет экзоэритроцитарной фазы. Пациенты после удаления селезенки переносят болезнь тяжелее.

Похожие на грипп симптомы начинают проявляться постепенно и могут длиться несколько недель. Возникают гепатоспленомегалия и анемия. Диагноз ставится на основании микроскопических исследований при выявлении внутри эритроцитов кольцевых паразитов на окрашенных по Гимзе мазках крови. Внутриэритроцитарные кольцевые трофозоиты часто собраны в тетрады в виде **мальтийского креста** (рис. 53–2). В отличие от плазмодиев, эти организмы в эритроцитах не пигментированы. В ряде случаев эффективна комбинированная терапия хинином и клиндамицином. Меры профилактики включают защиту от укусов клещей, в случае укуса необходимо оперативное удаление клеща.

Balantidium (балантидиум)

Balantidium coli относится к **ресничным инфузориям** и вызывает такие заболевания, как **диарея**. Обнаруживается повсеместно, но в США весьма редко. Основным резервуаром для *Balantidium coli* служат домашние животные, особенно свиньи. Человек инфицируется при заглатывании цист с пищей или водой, после ухода за животными или контакта с человеческими фекалиями. Трофо-

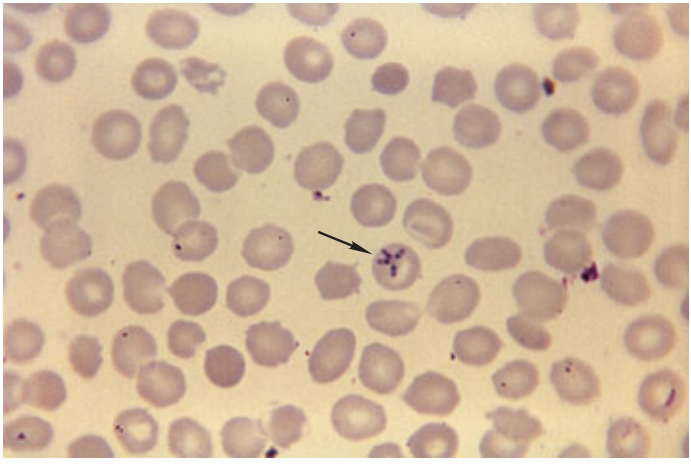


Рис. 53–2. Трофозоиты *Babesia microti*, собранные в тетрады. Стрелка указывает на эритроцит, содержащий четыре трофозоита, собранных в тетраду, напоминающую «мальтийский крест». (С разрешения: S. Glenn, Public Health Image Library, CDC.)

зоиты обитают в тонком кишечнике, перемещаются в толстую кишку и, внедряясь в стенки кишечника, вызывают язвы, аналогичные тем, которые наблюдаются при инфицировании *Entamoeba histolytica*. Однако, в отличие от случая с *E. histolytica*, внекишечных поражений не наблюдается.

У большинства инфицированных болезнь протекает бессимптомно; диарея отмечается редко. Диагноз ставится на основании обнаружения в фекалиях больших ресничных трофозоитов или больших цист с характерной V-образной формой ядра. Серологические тесты не применяются. Для лечения назначают тетрациклин. Меры профилактики состоят в том, чтобы предотвращать загрязнения пищевых продуктов и воды фекалиями животных.

Cyclospora (циклоспора)

Cyclospora cayetanensis — обитающее в кишечнике простейшее, вызывающее водянистую диарею как у иммунокомпетентных лиц, так и у пациентов с ослабленным иммунитетом. Классифицируется как член рода *Coccidia*[1].

Микроорганизмы передаются фекально-оральным путем, особенно через загрязненную воду. Одна из вспышек заболевания в США была связана с употреблением в пищу загрязненной малины. Данных о животных-резервуарах нет.

Возникающая после заражения диарея может быть длительной и рецидивирующей, особенно у пациентов с иммунодефицитом. Данный вид инфекции распространен во всем мире. Диагноз ставится на основании микроскопических исследований, при обнаружении сферических ооцист в образцах кала на препаратах, окрашенных по Цилю–Нельсену. Серологические тесты не применяются. Для лечения назначают триметоприм-сульфаметоксазол.

[1] *Coccidia* является подклассом Sporozoa.

Isospora (изоспора)

Isospora belli — обитающие в кишечнике простейшее, вызывающее **диарею**, особенно у пациентов с **иммунодефицитом**, например со СПИДом. Жизненный цикл аналогичен циклу других членов рода *Coccidia*. Изоспоры попадают в организм человека фекально-оральным путем передачи ооцист от другого человека либо от животного. Ооцисты обитают в верхней части тонкой кишки и внедряются в слизистую оболочку, вызывая разрушение приграничных микроворсинок.

Изоспороз у пациентов с иммунодефицитом обычно протекает как хроническое заболевание с обильной водянистой диареей. Патогенез диареи неизвестен. Диагноз ставится на основании обнаружения типичных ооцист в образцах фекалий. Серологические тесты недоступны. Для лечения назначают триметоприм-сульфаметоксазол.

Microsporidia (микроспоридии)

Микроспоридии представляют собой группу простейших, характеризующуюся облигатным внутриклеточным способом размножения и образованием спор. Как следует из названия, их споры достаточно малы, примерно от 1 до 3 мкм, что совпадает с размерами кишечной палочки (*Escherichia coli*). Одна из уникальных особенностей этих организмов — наличие «полярной трубки», которая свернута в спираль внутри спор и выдается наружу для прикрепления к человеческой клетке при инфицировании. С помощью этих полярных трубок протоплазма спор затем поступает в клетки человека.

Два вида микроспоридий, *Enterocytozoon bieneusi* и *Encephalitozoon intestinalis*, имеют клиническое значение, так как вызывают тяжелую персистирующую водянистую диарею у пациентов со СПИДом. Передача от человека к человеку происходит фекально-оральным путем. Нередко возникают инфекции ЦНС, мочеполовой системы и глаз. О существовании животных-резервуаров микроспоридий данных нет. Диагноз ставится на основании выявления спор в образцах стула или биопсийных образцах кишечника. Для лечения назначается альбендазол.

Обзор микроорганизмов

Краткий обзор микроорганизмов, описанных в этой главе, начинается на с. 990. Пожалуйста, обращайтесь к нему при быстром просмотре материала.

Практические вопросы:

USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Паразитология», с. 1093) и Части XIII (с. 1141).

54

Цестоды

Плоские черви, или *Platyhelminthes* (*platy* означает «плоские»; *helminth* означает «червь») имеют два медицински значимых класса: цестоды (*Cestoda*, или ленточные черви) и трематоды (*Trematoda*, или сосальщики). Описание трематод см. в гл. 55.

Тело ленточного червя (солитера) состоит из двух частей: округлой головки, называемой **сколекс**, и плоского тела из нескольких члеников — сегментов, называемых **проглоттидами**. Сколекс обладает специализированными приспособлениями для прикрепления к кишечной стенке, а именно, крючками, присосками или ботриями (щелевидные присоски на головке лентеца). Червь растет за счет образования новых проглоттид от зародышевого центра, расположенного рядом со сколексом. Самая старая из проглоттид на дистальном конце представляет собой сегмент, наполненный оплодотворенными яйцами. Производится много яиц, которые выводятся с калом и передаются различным промежуточным хозяевам, таким как крупный рогатый скот, свиньи и рыбы.

Обычно люди инфицируются при употреблении в пищу плохо проваренного или прожаренного мяса, содержащего личинки гельминтов. Однако выделяют два важных случая заболеваний человека, цистицеркоз и эхинококкоз, когда заглатываемые яйца затем в организме человека превращаются в личинки, которые в результате и становятся причиной заболевания.

Клиническое значение имеют четыре вида цестод: *Taenia solium*, *Taenia saginata*, *Diphyllobothrium latum* и *Echinococcus granulosus*. Их характеристики приведены в табл. 54–1, а этапы жизненного цикла описаны в табл. 54–2. Меньшее клиническое значение имеют *Echinococcus multilocularis*, *Hymenolepis nana* и *Dipylidium caninum*, описанные в конце этой главы.

Таблица 54–1. Особенности цестод (ленточных червей, солитеров), имеющих клиническое значение

Цестоды	Способ передачи	Промежуточные хозяева	Основная область поражения в теле человека	Диагноз	Лечение
Taenia solium	(А) Употребление в пищу сырой или плохо приготовленной свинины, содержащей личинки	Свиньи	Кишечник	Проглоттиды в стуле	Празиквантел
	(Б) Заглатывание яиц с продуктами или водой, загрязненной фекалиями человека		Мозг или глаза (цистицерки)	Биопсия, КТ	Празиквантел, альбендазол или хирургическое удаление цистицерков

Окончание

Цестоды	Способ передачи	Промежуточные хозяева	Основная область поражения в теле человека	Диагноз	Лечение
Taenia saginata	Употребление в пищу сырой или плохо приготовленной говядины	Крупный рогатый скот	Кишечник	Проглотиды в стуле	Празиквантел
Diphyllobothrium latum	Употребление в пищу сырой или плохо приготовленной рыбы	Веслоногие ракообразные и рыба	Кишечник	Яйца с крышечками в стуле	Празиквантел
Echinococcus granulosus	Заглатывание яиц с продуктами, загрязненными фекалиями	Овцы	Печень, легкие, мозг (гидатидная киста — пузыревидная личинка эхинококка)	Биопсия, КТ, серологический анализ	Альбендазол или хирургическое удаление цист

Таблица 54–2. Стадии жизненного цикла цестод, имеющие клиническое значение (ленточные черви, солитеры)

Вид червей	Насекомое-переносчик	Стадия развития при инфицировании человека	Стадия в организме человека-хозяина, связанная с заболеванием	Важные стадии развития вне организма человека
Taenia solium	Нет	1. Личинки в сырой или плохо приготовленной свинине	Взрослые черви в кишечнике	Личинки в мышцах свиньи
		2. Яйца в продуктах или воде, загрязненных фекалиями человека	Цистицерки, особенно в мозге	Нет
Taenia saginata	Нет	Личинки в сырой или плохо приготовленной говядине	Взрослые черви в кишечнике	Личинки в мышцах свиньи
Diphyllobothrium latum	Нет	Личинки в сырой или плохо приготовленной рыбе	Взрослые черви в кишечнике могут вызвать дефицит витамина B_{12}	Личинки в мышцах пресноводной рыбы
Echinococcus granulosus	Нет	Яйца в продуктах или воде, загрязненных фекалиями собак	Гидатидные цисты, особенно в печени и легких	Взрослые черви в кишечнике собак, откладывающие яйца

Taenia (цепни)

Существует два важных вида патогенных для человека червей рода *Taenia*: *T. solium* (свиной цепень) и *T. saginata* (бычий цепень).

1. *Taenia solium*

Заболевания

Взрослые формы свиного цепня (*Taenia solium*) вызывают тениоз. В результате поражения личинками свиного цепня развивается цистицеркоз.

Характеристика

Свиного цепня (*Taenia solium*) можно определить по его сколексу, который имеет **четыре присоски и крючки**, расположенные по окружности, а также по его проглоттидам на дистальном конце, наполненным оплодотворенными яйцами, с 5–10 маточными ответвлениями — яйцеводами (рис. 54–1А и Б и 54–2). Микроскопически яйца выглядят так же, как у *Taenia saginata* и видов рода *Echinococcus* (рис. 54–3А).

При тениозе в кишечнике человека находится взрослый солитер. Инфицирование происходит при употреблении в пищу сырой или плохо приготовленной **свинины**, содержащей личинки (**цистицерки**). Цистицерки состоят из наполненного жидкостью пузыря величиной с горошину с инвагинированным сколексом. В тонком кишечнике личинки прикрепляются к стенке кишечника и через три месяца вырастают во взрослых червей размером до 5 м. Проглоттида на дистальном конце, наполненная большим количеством оплодотворенных яиц, ежедневно отделяется, переходит в фекалии и может быть случайно съедена свиньями. Следует обратить внимание, что свиньи заражены яйцами червей, поэтому в мясе свиней обнаруживаются личинки (цистицерки). Из каждого яйца в просвет свиной кишки выходит эмбрион (онкосфера), обладающий шестью крючками. Эмбрионы внедряются в кровеносные сосуды и в скелетные мышцы. В мышцах животного они развиваются до стадии цистицерки, где и остаются до тех пор, пока мясо не будет съедено человеком. Таким образом, человек является окончательным хозяином, а свиньи — промежуточными.

Следует отметить, что при цистицеркозе человек **инфицируется яйцами червей**, находящимися в фекалиях человека, а не при употреблении в пищу сырой или плохо приготовленной свинины. Взрослые черви не обитают в кишечнике свиней, поэтому свиньи не являются источниками яиц червей, которые вызывают цистицеркоз человека. В тонком кишечнике онкосферы вылупляются из яиц червей и проникают через стенку кишечника в кровеносные сосуды. Они могут проникать во многие органы, особенно в глаза и головной мозг, где инцистируются в форме цистицерков (рис. 54–4). Каждый цистицерк содержит личинку.

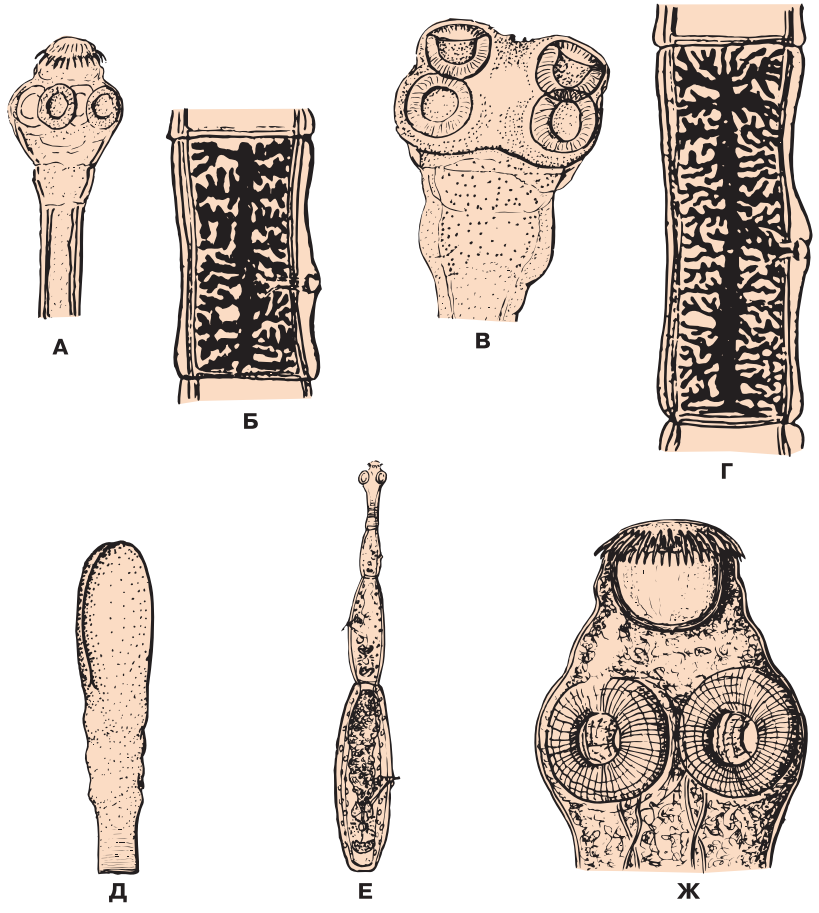


Рис. 54–1. А: Сколекс свиного цепня *Taenia solium* с присосками и крючками (×10). **Б:** Проглоттида свиного цепня *Taenia solium* на дистальном конце, наполненная оплодотворенными яйцами. У него меньше ответвлений яйцеводов, чем у проглоттид бычьего цепня *Taenia saginata* (см. рис. 54–1Г) (×2). **В:** Сколекс бычьего цепня *Taenia saginata* с присосками (×10). **Г:** Проглоттида бычьего цепня *Taenia saginata* на дистальном конце, наполненная оплодотворенными яйцами (×2). **Д:** Сколекс *Diphyllobothrium latum* с ботриями (×7). **Е:** Изображение взрослого червя *Echinococcus granulosus* (×7). **Ж:** Сколекс взрослого червя *Echinococcus granulosus* (×70).

Патогенез и эпидемиология

Взрослый солитер прикрепляется к стенке кишечника, вызывая незначительное повреждение. Однако **цистицерки** могут вырастать до очень больших размеров, особенно в **головном мозге**, где они вызывают **эффект объемного образования**. Живые цистицерки не вызывают воспаление, но отмирая, могут выделять вещества, провоцирующие воспалительную реакцию. В конце концов, цистицерки подвергаются кальцификации.

Эпидемиология тениоза и цистицеркоза обусловлена контактом свиней с человеческими фекалиями и потреблением человеком сырой или недостаточно проваренной или прожаренной свинины. Болезнь распространена во всем мире, но эндемична для районов Азии, Южной Америки и Восточной Европы. Большинство случаев заболевания в США вызваны завезенными источниками инфекции.

Клиническая картина

У большинства пациентов, носителей взрослых ленточных червей, инфекция протекает бессимптомно, однако возможны анорексия и диарея. Некоторые



Рис. 54–2. Сколекс *Taenia solium* и несколько проглоттид. Длинная стрелка указывает на одну из четырех присосок на сколексе. Короткая стрелка указывает на расположенные в виде круга крючки. На рисунке видно, как проглоттиды примыкают к сколексу и простираются в сторону левой части изображения. (С разрешения: M. Melvin, Public Health Image Library, CDC.)



Рис. 54–3. А: Яйца свиного цепня *Taenia solium*, содержащие эмбриональные онкосферы. Видны четыре крючка. Яйца бычьего цепня *Taenia saginata* и эхинококка *Echinococcus granulosus* очень похожи на яйца свиного цепня *Taenia solium*, но они не имеют крючков. **Б:** Яйцо с крышечкой *Diphyllobothrium latum* (×300).

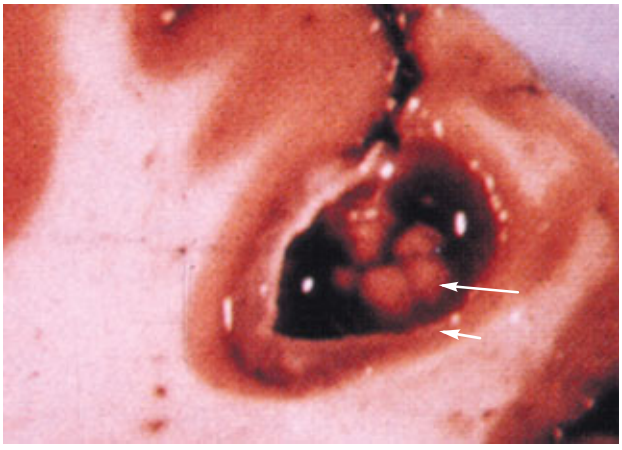


Рис. 54–4. Цистицерки свиного цепня *Taenia solium* в головном мозге. Длинная стрелка указывает на личинки свиного цепня. Короткая стрелка указывает на оболочку цистицерка (мешок), которая окружает личинки. (С разрешения: Rhodes B. Holliman, Emeritus, Virgina Tech.)

пациенты замечают проглоттиды в стуле. Цистицеркоз головного мозга сопровождается головной болью, рвотой и судорогами. В глазах цистицеркоз может проявляться как увеит или ретинит, кроме того, в стекловидном теле могут быть визуализированы плавающие личинки. Часто образуются подкожные узелки, содержащие цистицерков.

Лабораторная диагностика

Идентификация *Taenia solium* включает обнаружение в стуле проглоттид, наполненных оплодотворенными яйцами с 5–10 маточными ответвлениями. В отличие от свиного цепня, проглоттиды бычьего цепня *Taenia saginata* имеют от 15 до 20 маточных ответвлений (яйцеводов). Яйца в стуле обнаруживаются реже, чем проглоттиды. Диагностика цистицеркоза, как правило, основана на выявлении цист в тканях при хирургических вмешательствах или КТ-исследовании. Существуют серологические тесты, например ИФА, в которых определяют антитела к антигенам *Taenia solium*, но они могут быть отрицательными при нейроцистицеркозе.

Лечение

Для лечения инфекций, вызванных кишечными червями, назначают празиквантел. При цистицеркозе применяют празиквантел либо альбендазол, но иногда требуется хирургическое удаление.

Профилактика

Предупреждение развития тениоза включает правильное и адекватное приготовление свинины и надлежащую утилизацию отходов, чтобы свиньи не имели

доступа к человеческим фекалиям. Меры профилактики против цистицеркоза включают меры, направленные на предотвращение возникновения аутоинфекции при лечении и соблюдение надлежащих правил гигиены, включая мытье рук, чтобы исключить заражение пищевых продуктов яйцами гельминтов.

2. *Taenia saginata*

Заболевания

Бычий цепень *Taenia saginata* вызывает тениоз. Личинки *T. saginata* не вызывают цистицеркоз.

Характеристика

Сколекс бычьего цепня *Taenia saginata* обладает четырьмя присосками, но, в отличие от свиного цепня *Taenia solium*, **не имеет крючков**. Проглоттида на дистальном конце, наполненная оплодотворенными яйцами, имеет 15–25 маточных ответвлений, в отличие от проглоттид *Taenia solium*, имеющих 5–10 маточных ответвлений (рис. 54–1В и Г). Яйца бычьего цепня морфологически неотличимы от яиц свиного цепня.

Заражение глистами происходит при употреблении в пищу сырой или плохо проваренной или прожаренной **говядины**, содержащей личинки (цистицерки). В организме человека личинки прикрепляются к стенкам тонкого кишечника. Около трех месяцев занимает период роста до взрослых червей размером до 10 м (рис. 54–5). Проглоттиды на дистальном конце, наполненные оплодотворен-

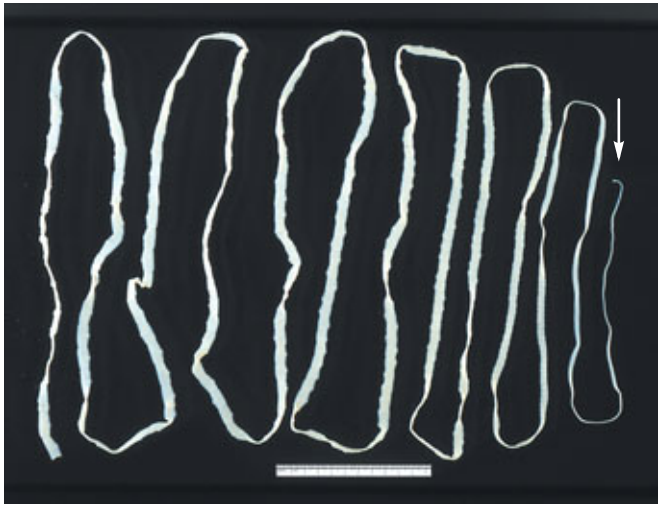


Рис. 54–5. Взрослый солитер *Taenia saginata*. Обратите внимание на крошечный сколекс на правой стороне изображения и проглоттиду на дистальном конце, наполненную оплодотворенными яйцами (левая сторона изображения). Стрелка указывает на сколекс. Длина отрезка равна 29 см. (С разрешения: Public Health Image Library, CDC.)

ными яйцами, отсоединяются, попадают в кал и поедаются скотом. Эмбрионы (**онкосферы**) выходят из яиц в просвет кишечника коров и затем внедряются в кровеносный сосуд, где они с током крови переносятся в скелетные мышцы. В мышцах онкосферы перерастают в цистицерки. Цикл завершается, когда цистицерки с употреблением мяса попадают внутрь. Человек является окончательным хозяином, а крупный рогатый скот — промежуточными хозяевами. В отличие от свиного цепня *Taenia solium*, бычий цепень *Taenia saginata* **не вызывает цистицеркоз** у человека.

Патогенез и эпидемиология

Присутствие взрослого червя в тонком кишечнике вызывает незначительное повреждение. Эпидемиология тениоза, вызванного бычьим цепнем, связана с попаданием человеческого кала в пищеварительные органы крупного рогатого скота, а также с потреблением сырого или плохо приготовленного мяса говядины человеком. Болезнь распространена во всем мире, но эндемична для Африки, Южной Америки и Восточной Европы. В США большинство случаев заболевания тениозом вызваны завезенными источниками инфекции.

Клиническая картина

У большинства пациентов — носителей взрослых ленточных червей заболевание протекает бессимптомно, но возможны недомогание и спазмы в животе. У некоторых больных проглоттидиды видны в стуле и даже могут выступать из ануса.

Лабораторная диагностика

Идентификация *Taenia saginata* основывается на обнаружении в стуле проглоттид с оплодотворенными яйцами, имеющими 15–20 маточных ответвлений. Яйца в стуле выявляются реже, чем проглоттиды.

Лечение

Для лечения тениоза и цистицеркоза назначают празиквантел.

Профилактика

Меры профилактики включают адекватное приготовление говядины и утилизацию отходов надлежащим образом так, чтобы скот не мог потреблять человеческие экскременты.

Diphyllobothrium (широкий лентец)

Заболевание

Ленточный червь *Diphyllobothrium latum* паразитирует в рыбе, вызывает дифиллоботриоз.

Характеристика

В отличие от других цестод, которые имеют присоски, сколекс *D. latum* состоит из двух удлиненных **ботрий**, с помощью которых ленточный червь прикрепляется к стенке кишечника (рис. 54-1Д). В отличие от *Taenia solium* и *Echinococcus* сколекс *D. latum* не имеет крючков. Его проглоттиды больше размером в ширину, чем в длину, а на дистальном конце наполнены оплодотворенными яйцами, образуя маточные ответвления в виде розетки. В отличие от яиц других ленточных червей, имеющих округлую форму, яйца *D. latum* овальной формы и имеют люки (**крышечки**) на одном конце (рис. 54–3Б). *D. latum* — самый длинный из ленточных червей, он достигает 13 м.

Человек инфицируется, потребляя в пищу сырую или плохо проваренную или прожаренную **рыбу**, содержащую личинки (плероцеркоиды, или спарганум). В тонком кишечнике личинки прикрепляются к его стенкам и вырастают, превращаясь во взрослых червей. Из проглоттиды на дистальном конце оплодотворенные яйца освобождаются через половые поры и затем попадают в фекалии. Для продолжения жизненного цикла незрелые яйца должны попасть в пресную воду. Эмбрионы выходят из яйца и становятся кормом для крошечных веслоногих ракообразных, или копепод (которые и являются первыми промежуточными хозяевами). В полости тела эмбрионы дифференцируются и образуют процеркоидные личинки. После поедания ракообразных пресноводными рыбами, например щукой, форелью и окунем, личинки дифференцируются в плероцеркоиды в мышцах рыб, являющихся вторичными промежуточными хозяевами. Цикл завершается, когда человек (окончательный хозяин) поедает сырую или плохо проваренную или прожаренную рыбу.

Патогенез и эпидемиология

D. latum вызывает незначительные повреждения в тонком кишечнике. У некоторых пациентов возникает мегалобластная анемия в результате дефицита витамина B_{12}, вызванного преимущественным поглощением этого витамина ленточным червем. Эпидемиология заболевания, вызываемого *D. latum*, связана с употреблением в пищу сырой или недостаточно проваренной или прожаренной рыбы, а также загрязнением пресноводных водоемов человеческими фекалиями. Это заболевание распространено по всему миру, но эндемично для районов, где существует обычай употреблять сырую рыбу (Скандинавия, север России, Япония, Канада и некоторые северо-центральные штаты США).

Клиническая картина

У большинства пациентов заболевание протекает бессимптомно, но возможны дискомфорт в животе и диарея.

Лабораторная диагностика

Диагноз ставится на основании обнаружения в стуле овальных желтовато-коричневых яиц с крышечкой на одном конце. Серологических тестов не существует.

Лечение

Для лечения назначают празиквантел.

Профилактика

Меры предупреждения этого заболевания включают адекватное приготовление рыбы и надлежащую утилизацию человеческих экскрементов.

Echinococcus (эхинококк)

Заболевания

Echinococcus granulosus (собачий солитер) вызывает эхинококкоз. Личинка собачьего солитера вызывает унилокулярную болезнь — эхинококковую кисту. Мультилокальный эхинококкоз вызван другим видом эхинококка — *Echinococcus multilocularis*, который является менее опасным патогеном и будет обсуждаться ниже.

Характеристика

E. granulosus состоит из сколекса и только трех проглоттид, что делает его **одним из самых маленьких ленточных червей** (рис. 54–1Е и Ж). Сколекс имеет расположенные по окружности крючки и четыре присоски, аналогично *Taenia solium*. Из окончательных хозяев наиболее важны **собаки**. Промежуточными хозяевами, как правило, являются **овцы**. Люди почти всегда становятся конечными промежуточными хозяевами.

Типичный жизненный цикл этих червей начинается в кишечнике собаки, откуда освобождаются тысячи яиц, попадающих в организм овец (или человека). Там в тонком кишечнике возникают онкосферы эмбрионов и мигрируют в основном в печень, а также в легкие, кости и мозг. Эмбрионы развиваются в больших заполненных жидкостью **гидатидных цистах**, внутренний зародышевый слой которых генерирует много протосколексов (головок личиночных форм) в рамках «выводковой капсулы». Жизненный цикл завершается, когда внутренности овец (например, печень, содержащую гидатидные цисты) поедают собаки.

Патогенез и эпидемиология

E. granulosus обычно образуют одну большую, заполненную жидкостью цисту (одногнездную), которая содержит тысячи отдельных сколексов, а также множество дочерних цист внутри одной большой цисты. Отдельные сколексы лежат на дне большой цисты и называются «гидатидным песком». Эта циста действует как объемное образование, сдавливая соседние ткани. Его наружный слой представлен толстой фиброзной тканью, производимой организмом хозяина. Жидкость внутри цисты содержит антигены паразита, которые могут вызвать

сенсибилизацию хозяина. Позднее, если циста разрывается спонтанно во время травмы или хирургического удаления, возможно развитие угрожающей жизни **анафилаксии**. Кроме того, разрыв цисты ведет к широкому распространению протосколексов по всему организму.

Заболевание находят в основном у пастухов, живущих в районе Средиземноморья, Ближнего Востока и Австралии. В США наибольшее число случаев зарегистрировано в западных штатах.

Клиническая картина

У многих пациентов, имеющих гидатидные цисты, болезнь протекает бессимптомно, однако **в печени циста** может привести к дисфункции органа, в легких может разрушать бронхи, вызывая выделение кровавой мокроты, а церебральная циста может вызывать головную боль и фокальную неврологическую симптоматику. Разрыв цисты нередко ведет к смертельному анафилактическому шоку.

Лабораторная диагностика

Диагноз ставят на основании либо микроскопического исследования, демонстрирующего наличие выводковых капсул, содержащих несколько протосколексов, либо на основании серологических тестов, например, непрямого теста на гемагглютинацию.

Лечение

Лечение включает назначение альбендазола с хирургическим удалением цисты или без него. В ходе хирургического удаления цисты следует быть предельно внимательным, чтобы предотвратить выход протосколексов во время операции. Необходимо вводить специальные реагенты в цисту, например гипертонический солевой раствор, чтобы убить зародыши червей для предотвращения случайного распространения.

Профилактика

Для предупреждения болезней человека не следует скармливать внутренности овец собакам.

Цестоды второстепенного значения

1. Echinococcus multilocularis

Многие из особенностей этого организма такие же, как у *Echinococcus granulosus*, но, в отличие от них, окончательными хозяевами являются в основном лисы, а промежуточными — различные грызуны. Инфицирование человека происходит при случайном употреблении в пищу продуктов, загрязненных калом лисиц.

Болезнь поражает в основном охотников и звероловов. Заболевание эндемично для Северной Европы, Сибири и западных провинций Канады. В США заражение этими цестодами происходит в Северной и Южной Дакоте, Миннесоте и на Аляске.

В печени человека личинки образуют мультилокулярные цисты с небольшим количеством протосколексов. Наружной фиброзной капсулы не формируется, поэтому цисты продолжают размножаться, образуя структуры в форме медовых сот из сотни маленьких пузырьков. Клиническая картина обычно включает появление желтухи и потерю веса. Прогноз неблагоприятный. В некоторых случаях успешно лечение альбендазолом. Возможно хирургическое удаление.

2. *Hymenolepis nana*

Hymenolepis nana (карликовый цепень) — **наиболее часто** встречающийся солитер в США. Этот ленточный червь имеет только 3–5 см в длину и отличается от других ленточных червей тем, что его яйца **непосредственно инфицируют** человека, т. е. попав внутрь, развиваются во взрослых червей без промежуточного хозяина. В двенадцатиперстной кишке из яиц вылупляются и дифференцируются цистицеркоидные личинки, которые затем развиваются во взрослых червей. Заполненные оплодотворенными яйцами проглоттиды отсоединяются, распадаются и высвобождают оплодотворенные яйца, которые или переходят в фекалии, или могут вновь инфицировать тонкую кишку (аутоинфекция). В отличие от заражения другими ленточными червями, когда в организме человека присутствует только одна особь взрослого червя, для карликового цепня характерно присутствие многих (иногда сотен) особей.

Присутствие цепня в организме человека вызывает небольшое повреждение и поэтому у большинства пациентов протекает бессимптомно. Этот ленточный червь распространен по всему миру, более всего в тропиках. В США инфекция наиболее распространена в юго-восточных штатах, как правило, у детей. Диагноз ставят на основании нахождения яиц в кале. Характерной особенностью яиц *Hymenolepis nana* является наличие 8–10 полярных нитей, лежащих между мембраной личинки с шестью крючками и внешней оболочкой. Для лечения назначают празиквантел. Меры профилактики включают соблюдение правил личной гигиены и предотвращение загрязнения фекалиями воды и пищи.

3. *Dipylidium caninum*

D. caninum — наиболее распространенный солитер, паразитирующий у собак и кошек. Иногда им заражаются люди, как правило, маленькие дети, играя со своими домашними животными. Инфицирование человека происходит при проглатывании блох собак или кошек, в которых обитают цистицерки. В тонком кишечнике цистицерки развиваются во взрослых ленточных червей. Большинство случаев поражения человека протекает бессимптомно, но иногда отмечаются диарея и зуд заднего прохода. Диагностика у животных и человека осуществляется путем выявления типичных «бочкообразных» проглоттид в стуле или подгузниках. Для лечения назначается никлозамид.

Обзор микроорганизмов

Краткий обзор организмов, описанных в этой главе, начинается на с. 992. Пожалуйста, обращайтесь к нему при быстром просмотре материала.

Практические вопросы:

USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Паразитология», с. 1093) и Части XIII (с. 1141).

55

Трематоды

Трематоды (сосальщики) и цестоды (ленточные черви) — два больших класса паразитов, относящихся к типу плоских червей (*Platyhelminthes*). Наиболее важными из трематод являются виды рода шистосом (*Schistosoma*) (кровяные сосальщики): *Clonorchis sinensis* (печеночная двуустка) и *Paragonimus westermani* (легочная двуустка). До сих пор шистосомы оказывают наибольшее влияние по числу инфицированных людей, осложнений и смертности. Особенности трематод, имеющих клиническое значение, приведены в табл. 55–1, а важные для человека этапы жизненного цикла этих организмов описаны в табл. 55–2. Три вида трематод, имеющих меньшее значение, *Fasciola hepatica*, *Fasciolopsis buski* и *Heterophyes heterophyes*, описаны в конце этой главы.

Жизненный цикл имеющих клиническое значение трематод включает половую стадию в организме человека (окончательного хозяина) и бесполое размножение в организме **пресноводных улиток** (промежуточных хозяев). Заражение человека происходит либо через проникновение в кожу **свободно плавающих церкарий** шистосом (рис. 55–1Г и 55–2), либо при **заглатывании**

Таблица 55–1. Особенности трематод (сосальщиков), имеющих клиническое значение

Трематоды	Способ передачи	Основные поражаемые органы	Промежуточные хозяева	Диагностические характеристики яиц	Эндемичные области	Лечение
Schistosoma mansoni	Проникают в кожу	Вены толстой кишки	Улитки	Большие боковые остистые отростки	Африка, Латинская Америка (Карибский бассейн)	Празиквантел
Schistosoma japonicum	Проникают в кожу	Вены тонкой кишки и печени	Улитки	Малые боковые остистые отростки	Азия	Празиквантел
Schistosoma haematobium	Проникают в кожу	Вены мочевого пузыря	Улитки	Большие концевые остистые отростки	Африка, Ближний Восток	Празиквантел
Clonorchis sinensis	Заглатываются вместе с *сырой* рыбой	Печень	Улитки и рыба	С крышечкой	Азия	Празиквантел
Paragonimus westermani	Заглатываются вместе с *сырыми* крабами	Легкие	Улитки и крабы	С крышечкой	Азия, Индия	Празиквантел

цист вместе с недоваренной или недожаренной (сырой) рыбой или крабами, при инфекциях *Clonorchis* и *Paragonimus* соответственно. Трематоды, которые вызывают болезни человека, не эндемичны для США. Однако иммигранты из тропических районов, особенно Юго-Восточной Азии, часто бывают инфицированы.

Таблица 55–2. Стадии жизненного цикла трематод (сосальщиков), имеющих клиническое значение

Трематоды	Насекомое-переносчик	Стадия развития при заражении человека	Стадии в организме человека, связанные с заболеванием	Основные стадии вне организма человека
Schistosoma mansoni *S. hematobium* *S. japonicum*	Нет	Церкарии, проникающие в кожу	Взрослые сосальщики, живущие в брыжеечных венах и венах мочевого пузыря. Откладывают яйца, вызывающие гранулемы	Мирацидии (ресничные личинки) инфицируют улиток → церкарии инфицируют человека
Clonorchis	Нет	Личинки в недоваренной или недожаренной рыбе	Взрослые сосальщики, живущие в желчных протоках	Яйца, заглоченные улитками → церкарии инфицируют рыб
Paragonimus	Нет	Личинки в недоваренных крабах	Взрослые сосальщики, живущие в легких	Яйца, заглоченные улитками → церкарии инфицируют крабов

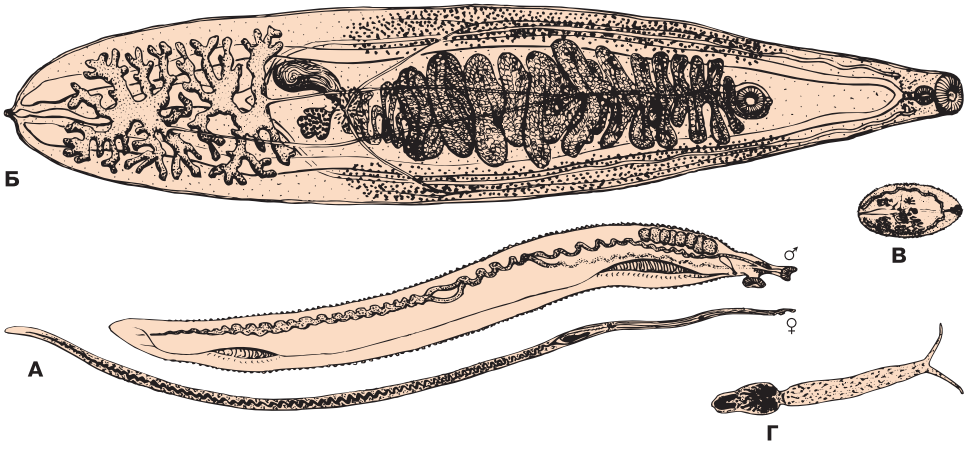


Рис. 55–1. А: Взрослые мужская и женская особи *Schistosoma mansoni*. Женская особь обитает в желобке мужской особи (показан вентрально) (×6). **Б:** Взрослая особь *Clonorchis sinensis* (×6). **В:** Взрослая особь *Parogonimus westermani* (×0,6). **Г:** Церкарии *Schistosoma mansoni* (×300).



Рис. 55–2. Церкарии шистосом (стрелка). Обратите внимание на типично раздвоенный хвост шистосомы в левой стороне изображения. (С разрешения: Minnesota Department of Health, R. N. Barr Library; Librarians M. Rethlefson, M. Jones; Prof. W. Wiley, Public Health Image Library, CDC.)

Schistosoma (шистосомы)

Заболевания

Заражение шистосомами вызывает шистосомоз. *Schistosoma mansoni* и *Schistosoma japonicum* поражают желудочно-кишечный тракт[1], в то время как *Schistosoma haematobium* — мочеполовую систему.

Характеристика

В отличие от других трематод, которые являются гермафродитами, взрослые шистосомы существуют в виде **разнополых особей**, но живут прикрепленными друг к другу. Женская особь внедряется в желобок мужской особи, гинекофор, где происходит постоянное оплодотворение яиц (рис. 55–1А). Три вида шистосом можно различить при микроскопическом изучении яиц: у яиц *Schistosoma mansoni* есть большие **боковые остистые отростки**, в то время как у яиц *Schistosoma japonicum* остистые отростки очень маленькие, едва заметные, а у яиц *Schistosoma haematobium* имеются концевые остистые отростки (рис. 55–3А и Б, 55–4, 55–5). Взрослые особи *S. mansoni* и *S. japonicum* обитают в **брыжеечных венах**, в то время как представители *S. haematobium* обитают в дренирующих венах мочевого пузыря. Шистосомы, таким образом, известны как **кровяные сосальщики**.

[1] Так же как и *Schistosoma mekongi*.

Заражение происходит при проникновении свободноплавающих с вилкообразными хвостами **церкарий** в кожу (рис. 55–1Г и 55–2). Они дифференцируются в личинки (шистосомулы), попадают в кровь и по венам переносятся в артериальное русло. Попав в верхнюю брыжеечную артерию, они переходят в воротную вену и достигают печени, где созревают до стадии взрослых сосальщиков. Взрослые особи *S. mansoni* и *S. japonicum* мигрируют против кровотока воротной вены, чтобы поселиться в брыжеечных венулах. Взрослые особи *S. haematobium* достигают вен мочевого пузыря через венозное сплетение прямой кишки и мочевого пузыря.

В венах, местах конечной локализации, самка откладывает оплодотворенные яйца, которые проникают в сосудистый эндотелий и затем внедряются в кишечник или просвет мочевого пузыря соответственно. Яйца со стулом или мочой должны попасть в пресную воду, где происходит выход личинок из оболочки. После освобождения ресничные личинки (мирацидии) проникают в организм **улиток**, где продолжается их развитие и размножение до вывода многочисленных церкарий. Три разных вида шистосом используют различные виды улиток в качестве промежуточных хозяев. Церкарии покидают улиток, попадают в пресную воду и завершают жизненный цикл, проникая в организм человека через кожу.

Патогенез и эпидемиология

Большинство патологических находок возникает в результате присутствия яиц в печени, селезенке, стенке кишечника и мочевом пузыре. Яйца, попавшие в печень, вызывают гранулемы, которые приводят к фиброзу, гепатомегалии

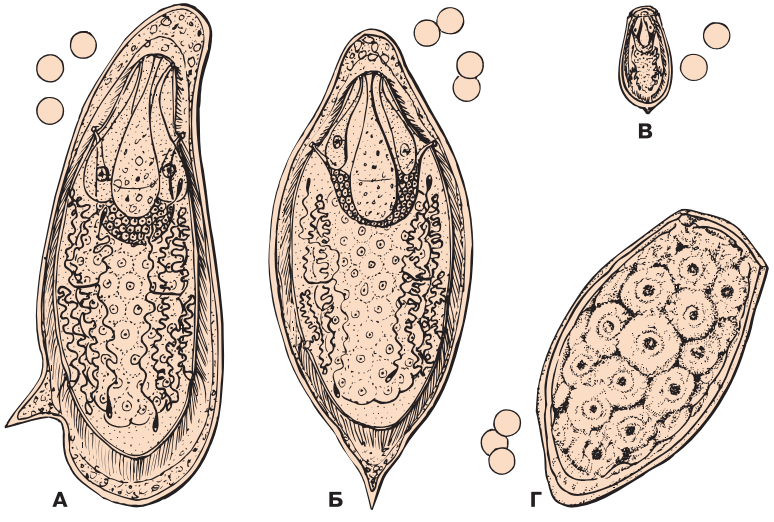


Рис. 55–3. А: Яйцеклетка *Schistosoma mansoni* с большим боковым остистым отростком. **Б:** Яйцеклетка *S. mansoni* с большим терминальным остистым отростком. **В:** Яйцеклетка *Clonorchis sinensis* с характерной крышечкой. **Г:** Яйцеклетка *Paragonimus westermani* с крышечкой (×300). (Округлые тельца представляют собой эритроциты.)

и портальной гипертензии. Гранулемы формируются в ответ на антигены, выделяемые яйцами. Гепатоциты, как правило, остаются неповрежденными, а функции печени — в норме. Портальная гипертензия приводит к спленомегалии.

Яйца *Schistosoma mansoni* повреждают стенку дистального отдела толстой кишки (нижней брыжеечной венулы), тогда как яйца *Schistosoma japonicum* повреждают стенки тонкого и толстого кишечника (верхней и нижней брыжеечных вен). Такие повреждения обусловлены как перевариванием тканей протеолитическими ферментами, выделяемыми яйцами, так и воспалительной реакцией, происходящей в организме хозяина, с формированием гранулем в венулах. Яйца



Рис. 55–4. Яйцо *Schistosoma mansoni* (длинная стрелка). Короткая стрелка указывает на большой боковой шип. (С разрешения: Public Health Image Library, CDC.)



Рис. 55–5. Яйцо *Schistosoma hematobium* (длинная стрелка). Короткая стрелка указывает на большой терминальный остистый отросток. (С разрешения: Public Health Image Library, CDC.)

S. haematobium, попавшие в стенку мочевого пузыря, вызывают гранулемы и фиброз, которые способствуют развитию **карциномы мочевого пузыря**.

Шистосомы обладают необыкновенной способностью **обходить защитные силы организма**. Доказано, что поверхность шистосом покрывается антигенами хозяина, тем самым ограничиваются возможности иммунной системы распознавать их в качестве чужеродных.

Эпидемиология шистосомоза зависит от наличия определенного вида пресноводных улиток, которые служат в качестве промежуточных хозяев. Шистосомы *S. mansoni* обитают в Африке и Латинской Америке (включая Пуэрто-Рико), в то время как *S. haematobium* обитают в Африке и на Ближнем Востоке. *S. japonicum* встречается только в Азии и является единственным видом, для которого домашние животные, например буйволы и свиньи, выступают в качестве важных резервуаров. Этим заболеванием страдают более 150 млн людей в тропических районах Африки, Азии и Латинской Америки.

Клиническая картина

У большинства пациентов шистосомоз протекает бессимптомно, но при хроническом течении инфекций может появиться симптоматика. В острой стадии, которая начинается вскоре после проникновения церкарий, отмечаются зуд и дерматит, затем через 2–3 недели следуют лихорадка, озноб, диарея, увеличение лимфатических узлов и гепатоспленомегалия. Эозинофилия наблюдается в ответ на появление мигрирующих личинок. Этот этап обычно проходит спонтанно.

Хроническая стадия может стать причиной значительного роста осложнений и смертности. У пациентов, инфицированных *S. mansoni* или *S. japonicum*, возможны желудочно-кишечное кровотечение, гепатомегалия и массивная спленомегалия. Наиболее типичная причина смерти — кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода. У пациентов, инфицированных *S. haematobium*, появляется гематурия — основная и наиболее ранняя жалоба. Часто отмечается бактериальная инфекция мочевыводящих путей.

После купания во многих озерах в США часто возникает так называемый «зуд пловца», при котором образуются зудящие папулы. Образование этих папул — иммунная реакция на присутствие в коже церкарий шистосом. Зудящие области появляются в течение от нескольких минут до нескольких часов после контакта с водой, что указывает на немедленный тип реакции гиперчувствительности (опосредуемой IgE). Эти шистосомы не способны к размножению в организме человека и не вызывают диссеминирующих заболеваний.

Лабораторная диагностика

Диагноз ставится на основании выявления характерных яиц в кале или моче. Характерные признаки яиц *S. mansoni* — их большие боковые остистые отростки, для яиц *S. japonicum* типичны маленькие, едва заметные боковые остистые отростки, а для *S. haematobium* — большие концевые остистые отростки (рис. 55–3А и Б, 55–4 и 55–5). Серологические тесты для диагностики не используются. Диагностическим признаком служит также умеренная эозинофилия.

Лечение

Препарат выбора для всех трех видов — празиквантел.

Профилактика

Включает надлежащую утилизацию отходов жизнедеятельности человека, а также, по возможности, истребление улиток — хозяев шистосом. Следует избегать купания в водоемах в эндемичных областях.

Clonorchis (китайская двуустка)

Заболевания

Китайская двуустка вызывает клонорхоз (азиатскую инфекцию).

Важные характеристики

Человек инфицируется при употреблении в пищу сырой, плохо проваренной или прожаренной рыбы, содержащей осумкованные личинки (метацеркарии). После выхода в просвет двенадцатиперстной кишки незрелые сосальщики мигрируют в **желчные протоки** и дифференцируются во взрослые особи (см. рис. 55–1Б). Гермафродитные взрослые особи производят яйца, которые выводятся с калом (см. рис. 55–3В). Попавшие в пресноводные водоемы яйца заглатывают улитки (первые промежуточные хозяева). Яйца вылупляются в кишечнике улиток и дифференцируются сначала в личинки (редии), а затем в многочисленные свободноплавающие церкарии. Церкарии инцистируются под чешуей некоторых пресноводных рыб (второго промежуточного хозяина), которых затем употребляют люди.

Патогенез и эпидемиология

При некоторых инфекциях воспалительные реакции приводят к гиперплазии и фиброзу желчных путей, но часто поражения отсутствуют. Клонорхоз эндемичен для Китая, Японии, Кореи и Индокитая, где им страдает около 20 млн человек. Случаи заболевания зарегистрированы и в США среди иммигрантов из этих районов.

Клиническая картина

Большинство инфекций протекает бессимптомно. У пациентов с тяжелым поражением глистами возможны боли в верхней части живота, анорексия, гепатомегалия и эозинофилия.

Лабораторная диагностика

Диагноз ставится на основании выявления в стуле малого размера коричневатых яиц с крышечкой (см. рис. 55–3В). Серологические тесты не используются.

Лечение

Для лечения назначают празиквантел.

Профилактика

Для предотвращения заболевания клонорхозом необходимо адекватное приготовление рыбы и надлежащая утилизация отходов жизнедеятельности человека.

Paragonimus (легочный сосальщик)

Заболевания

Легочный сосальщик *Paragonimus westermani* (легочная двуустка) вызывает парагонимоз.

Характеристика

Человек инфицируется при употреблении в пищу сырого или плохо проваренного мяса крабов (или раков), содержащего инкапсулированные личинки (метацеркарии). После выхода из капсул личинок в тонком кишечнике незрелые сосальщики пенетрируют его стенку и мигрируют через диафрагму в легочную паренхиму. Там они дифференцируются в гермафродитные взрослые особи (см. рис. 55–1В) и производят яйца, которые переходят в бронхиолы и затем отхаркиваются с кашлем и проглатываются (см. рис. 55–3Г). Из яиц, содержащихся в мокроте или фекалиях и достигающих затем пресноводных водоемов, вылупляются мирацидии, которые попадают в организм улиток (первых промежуточных хозяев). Там они дифференцируются сначала в личинки (редии), а затем в многочисленные свободноплавающие церкарии. Церкарии заражают пресноводных крабов (вторых промежуточных хозяев) и инкапсулируются в их организме. Цикл завершается тогда, когда человек употребляет в пищу недоваренных инфицированных крабов.

Патогенез и эпидемиология

В легких черви существуют в фиброзной капсуле, сообщающейся с бронхиолами. Часто отмечается возникновение вторичной бактериальной инфекции, в результате чего образуется кровавая мокрота. Парагонимоз эндемичен для Азии и Индии. В США парагонимоз выявляют у иммигрантов из этих областей.

Клиническая картина

Основной симптом — хронический кашель с кровавой мокротой. Отмечаются одышка, плевральная боль и повторяющиеся приступы бактериальной пневмонии. Заболевание может напоминать туберкулез.

Лабораторная диагностика

Диагноз основан на выявлении характерных яиц с крышечками в мокроте или кале (см. рис. 55–3Г). Серологические тесты не используются.

Лечение

Для лечения назначается празиквантел.

Профилактика

Лучший способ профилактики — правильное приготовление крабов.

Трематоды второстепенного значения

Fasciola (печеночная двуустка)

Печеночная двуустка овец *Fasciola hepatica* вызывает заболевание в первую очередь у овец, а также у других домашних животных в Латинской Америке, Африке, Европе и Китае. Человек инфицируется при употреблении в пищу **кресс-салата** (или других водных растений), загрязненных личинками (метацеркариями), которые обитают в двенадцатиперстной кишке, пенетрируют стенки кишечника и достигают печени, где они созревают во взрослых особей. В желчных протоках гермафродитные взрослые особи печеночной двуустки производят яйца, которые выводятся с калом. В пресной воде вылупляются из яиц мирацидии и заглатываются улитками. Там они развиваются в церкарии, которые затем превращаются в цисты, прикрепляясь к водной растительности. Овцы и люди поедают растения, и жизненный цикл печеночной двуустки завершается.

Симптомы заболевания обусловлены в первую очередь присутствием взрослого червя в желчных протоках. В начале развития инфекции возможны боль в правом верхнем квадранте живота, лихорадка и гепатомегалия, но большинство случаев заболевания протекает бессимптомно. Спустя месяцы или годы может появиться обструктивная желтуха. Присутствие взрослых сосальщиков на задней стенке глотки вызывает болезненный фарингит. Взрослые сосальщики инфицируют человека при употреблении им в пищу сырой печени овец.

Диагноз основан на выявлении яиц в кале. Серологических тестов не существует. Для лечения назначают триклабендазол. Взрослых сосальщиков можно удалить из глотки и гортани хирургическим путем. Меры профилактики включают отказ от употребления в пищу диких водных овощей или сырой печени овец.

Fasciolopsis (фасциолопсис)

Fasciolopsis buski, кишечный паразит человека и свиней, вызывает заболевание, эндемичное для Азии и Индии. Человек инфицируется при **употреблении в пищу водных растений**, зараженных цистами. После выхода вегетативной формы из цисты (эксцистирования) в тонком кишечнике паразиты прикрепляются к слизистой оболочке и дифференцируются во взрослые особи. Яйца переходят в фекалии и, попав в пресную воду, дифференцируются в мирацидиев. Реснитчатые мирацидии проникают в улитки и после нескольких этапов развиваются в церкарии, которые инцистируются на водной растительности. Цикл завершается при употреблении человеком в пищу растений, содержащих цисты.

Патологические находки обусловлены повреждением слизистой оболочки кишечника взрослыми сосальщиками. Большинство инфекций протекает бессимптомно, но могут формироваться язвы, абсцессы и кровотечения. Диагноз ставят на основании нахождения типичных яиц в кале. Для лечения назначают празиквантел. Меры профилактики включают надлежащую утилизацию сточных вод.

Heterophyes

Heterophyes heterophyes — кишечный паразит, обитающий у людей, живущих в Африке, на Ближнем Востоке и Азии, которые инфицируются при употреблении в пищу сырой рыбы, содержащей цисты. Личинки вылупляются из яиц в тонком кишечнике, прикрепляются к слизистой оболочке и развиваются во взрослых особей. Яйца переходят в фекалии и, при попадании в солоноватую воду, проникают в организм улиток. Через несколько этапов развития образуются церкарии, которые инцистируются под чешуей некоторых видов рыб. Цикл завершается, когда человек употребляет в пищу рыбу, инфицированную цистами.

Патологические симптомы вызываются воспалением кишечного эпителия в результате инфицирования взрослыми сосальщиками. Большинство инфекций протекает бессимптомно, однако возможны боли в животе и некровяной понос. Диагностика основывается на выявлении типичных яиц в кале. Для лечения назначают празиквантел. Профилактика заключается в правильной утилизации муниципальных сточных вод.

Обзор микроорганизмов

Краткий обзор организмов, описанных в этой главе, начинается на с. 996. Пожалуйста, обращайтесь к нему при быстром просмотре материала.

Практические вопросы:

USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Паразитология», с. 1093) и Части XIII (с. 1141).

56

Нематоды

Нематоды (известные также как Nemathelminthes) — круглые черви с цилиндрическим телом и полноценным пищеварительным трактом, в том числе ртом и анусом. Тело покрыто бесклеточным веществом, обладающим высокой устойчивостью, называемым кутикулой. Нематоды разделены по половым признакам; самки, как правило, больше, самцы обычно имеют спиралевидный хвост. По основному месту локализации в теле человека нематод, имеющих клиническое значение, можно разделить на кишечных и тканевых.

(1) Кишечные нематоды включают роды *Enterobius* (острицы), *Trichuris* (власоглав), *Ascaris* (гигантские аскариды), *Necator* и *Ancylostoma* (два рода нематод), *Strongyloides* (небольшой круглый червь) и *Trichinella* (трихинеллы). Острицы (*Enterobius*), власоглав (*Trichuris*) и аскариды (*Ascaris*) передаются при попадании яиц к человеку; другие передаются в виде личинок. Различают две личиночные формы: **рабдитовидные** личинки на ранних первой и второй стадиях развития представляют собой неинфекционные кормящиеся формы; личинки третьей стадии (напоминающие **филярий**) относятся к инфекционным некормящимся формам. Становясь взрослыми особями, эти нематоды живут в человеческом теле, за исключением червей рода *Strongyloides*, которые могут существовать в почве.

(2) Среди тканевых нематод клиническое значение имеют черви таких родов, как *Wuchereria*, *Onchocerca* и *Loa*. Их называют филяриями, потому что они производят подвижных эмбрионов (**микрофилярий**) в крови и тканевых жидкостях. Эти микроорганизмы передаются от человека к человеку через кровососущих комаров или мух. Четвертым видом являются черви ришта *Dracunculus*, личинки которых обитают в крошечных веслоногих ракообразных и поглощаются с питьевой водой.

Вышеописанные нематоды вызывают заболевания в результате присутствия в организме взрослых червей. Некоторые виды нематод не созревают до стадии взрослых червей в тканях человека, но их личинки тоже могут инфицировать человека. Наиболее серьезное заболевание — висцеральная форма синдрома **лярва мигранс**, обусловленная в основном личинками собачьей аскариды *Toxocara canis*. Кожные поражения **лярва мигранс** вызваны в основном личинками собачьих и кошачьих нематод *Ancylostoma caninum* и являются менее серьезными заболеваниями. И наконец, в результате употребления в пищу сырых морепродуктов, зараженных личинками *Anisakis*, развивается анизакиаз (болезнь селедочного глиста).

При инфекциях, вызываемых определенными видами нематод, мигрирующих через ткани (*Strongyloides*, трихинеллы, аскариды и два рода нематод: *Ancylostoma* и *Necator*), отмечается значительное увеличение числа эозинофилов

Таблица 56–1. Особенности нематод, имеющих клиническое значение

Первичная локализация	Вид червя	Заболевание	Способ заражения	Эндемичные районы	Диагноз	Лечение
Кишечник	*Enterobius*	Энтеробиоз	Заглатывание яиц	По всему миру	Выявление яиц на коже	Мебендазол или пирантела памоат
	Trichuris	Трихоцефалез	Заглатывание яиц	По всему миру, особенно в тропиках	Выявление яиц в стуле	Мебендазол
	Ascaris	Аскаридоз	Заглатывание яиц	По всему миру, особенно в тропиках	Выявление яиц в стуле	Мебендазол или пирантела памоат
	Ancylostoma и *Necator*	Анкилостомоз	Проникновение личинок через кожу	По всему миру, особенно в тропиках (*Ancylostoma*), США (*Necator*)	Выявление яиц в стуле	Мебендазол или пирантела памоат
	Strongyloides	Стронгилоидоз	Проникновение личинок через кожу и аутоинфекция	Преимущественно в тропиках	Выявление личинок в стуле	Ивермектин
	Trichinella	Трихинеллез	Проглатывание личинок в недоваренном или недожаренном мясе	По всему миру	Выявление инцистированных личинок в мышцах и серологический анализ	Тиабендазол против взрослых форм червей
	Anisakis	Анизакиаз	Проглатывание личинок в недоваренных морепродуктах	Япония, США, Нидерланды	Клинический	Лекарств не существует
Ткани	*Wuchereria*	Филяриоз	Укусы комаров	Преимущественно в тропиках	Клинический анализ крови	Диэтилкарбамазин
	Onchocerca	Онхоцеркоз (речная слепота)	Укусы мошки	Африка, Центральная Америка	Биопсия кожи	Ивермектин
	Loa	Лоаоз (калабарская опухоль)	Укусы оленьего слепня (златоглазик)	Тропическая Африка	Клинический анализ крови	Диэтилкарбамазин
	Dracunculus	Ришта	Заглатывание мелких веслоногих рачков с водой	Тропическая Африка и Азия	Клинический	Тиабендазол до извлечения червя
	Toxocara (личинки)	Висцеральная форма синдрома **лярва мигранс**	Заглатывание яиц	По всему миру	Клинический и серологический	Альбендазол или мебендазол
	Ancylostoma (личинки)	Кожная форма синдрома **лярва мигранс**	Проникновение в кожу	По всему миру	Клинический	Тиабендазол

(**эозинофилия**). Эозинофилы не поглощают личинки паразитов, а, скорее, прикрепляются к поверхности паразита посредством IgE и выделяют цитотоксические ферменты, содержащиеся в эозинофильных гранулах. Защитные силы организма против гельминтов стимулируются интерлейкинами, которые синтезируются клоном Т-хелперных клеток Th-2. Так, например, синтез IgE увеличивается при стимулирующем воздействии ИЛ-4, а количество эозинофилов растет под влиянием ИЛ-5 (см. гл. 58). Цистеиновые протеазы, вырабатываемые червями для облегчения их миграции через ткани, тоже стимулируют производство ИЛ-5.

Особенности нематод, имеющих клиническое значение, приведены в табл. 56–1. Стадии жизненного цикла кишечных нематод, имеющих клиническое значение, описаны в табл. 56–2, а стадии жизненного цикла тканевых нематод представлены в табл. 56–3.

Таблица 56–2. Особенности жизненного цикла нематод, имеющих клиническое значение

Вид червя	Насекомое-переносчик	Стадия инфицирования человека	Стадии в организме человека, наиболее связанные с заболеванием	Важные стадии вне организма человека
Enterobius	Нет	Яйца	Самка червя мигрирует из ануса и откладывает яйца на перианальном участке кожи, вызывая зуд	Нет
Trichuris	Нет	Яйца	Черви в толстом кишечнике могут вызвать пролапс прямой кишки	Яйца, выживающие в окружающей среде
Ascaris	Нет	Яйца	Личинки мигрируют в легкие, вызывая пневмонию	Яйца, выживающие в окружающей среде
Ancylostoma и *Necator*	Нет	Филяриевидные личинки проникают в кожу	Черви в толстой кишке вызывают потерю крови (анемия)	Яйцо → рабдитовидная личинка → филяриевидная личинка
Strongyloides	Нет	Филяриевидные личинки проникают в кожу	Черви распространяются в различных тканях у людей с ослабленным иммунитетом (аутоинфекция)	Яйцо → рабдитовидная личинка → филяриевидная личинка; а также цикл «свободноживущей особи» в почве
Trichinella	Нет	Личинки в мясе, употребляемом в пищу	Личинки инцистируются в мышцах и вызывают миалгию	Личинки в мышцах свиньи, медведя и других животных
Anisakis	Нет	Личинки в рыбе, употребляемой в пищу	Личинки в подслизистой желудочно-кишечного тракта	Личинки в мышцах рыб

Таблица 56–3. Особенности жизненного цикла тканевых нематод (круглых червей), имеющих клиническое значение

Вид паразита	Насекомое-переносчик	Стадия инфицирования человека	Стадии в организме человека, наиболее связанные с заболеванием	Важные стадии вне организма человека
Wuchereria	Комары	Личинки	Взрослые черви в лимфатических сосудах (слоновая болезнь)	Комары заглатывают микрофилярии с кровью человека → личинки
Onchocerca	Мошка	Личинки	Взрослые черви в коже; микрофилярии в глазах (слепота)	Мошка заглатывает микрофилярии из кожи человека → личинки
Loa	Олений слепень (златоглазик), манговая муха	Личинки	Взрослые черви в тканях (кожа, конъюнктива)	Олений слепень (златоглазик), манговая муха заглатывают микрофилярии → личинки
Dracunculus	Нет	Личинки в мелких веслоногих ракообразных, заглатываемые с питьевой водой	Самки червей вызвают раздражение кожи (волдыри), особенно головки червей	Мелкие веслоногие ракообразные заглатывают личинок
Toxocara canis	Нет	Яйца в фекалиях собак	Личинки во внутренних органах	Взрослые особи червей в кишечнике собак → яйца
Ancylostoma caninum	Нет	Филяриевидная личинка проникает в кожу	Личинки в подкожных тканях	Взрослые особи червей в кишечнике собак → яйца → личинки

Кишечные нематоды

Enterobius (острицы)

Заболевания

Enterobius vermicularis вызывает энтеробиоз (остричную инфекцию).

Характеристика

Весь жизненный цикл происходит **в организме человека**. Инфицирование происходит при проглатывании яиц червя. Яйца вылупляются в тонком кишечнике, где личинки затем дифференцируются во взрослые особи и перемещаются в толстую кишку. Взрослые особи червей, и самцы и самки, обитают в толстой кишке, где происходит их спаривание (рис. 56–1А). Ночью самки мигрируют

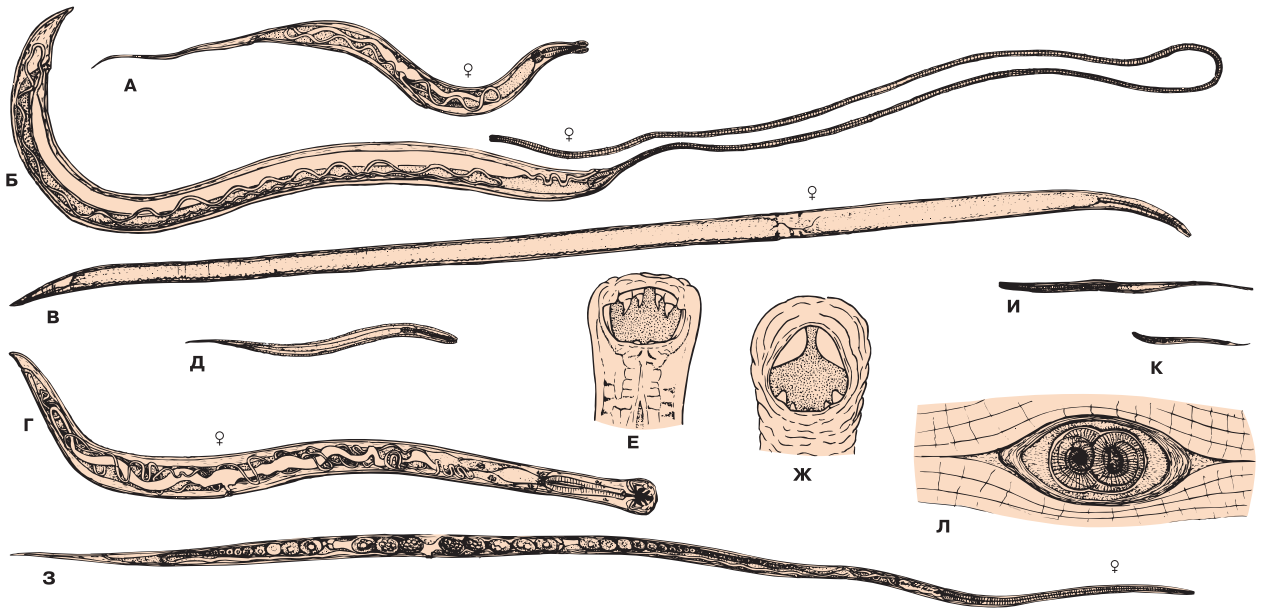


Рис. 56–1. А: Взрослая самка острицы *Enterobius vermicularis* (×6). **Б:** Взрослая самка власоглава *Trichuris trichiura*. Следует отметить длинные волосовидные передние концы червя (×6). **В:** Взрослая самка *Ascaris lumbricoides* (×0,6). **Г:** Взрослая самка *Ancylostoma duodenale* (×6). **Д:** Филяриевидная личинка *Ancylostoma duodenale* (×60). **Е:** Головная часть с зубами *Ancylostoma duodenale* (×25). **Ж:** Головная часть с режущими пластинками *Necator americanus* (×25). **З:** Взрослая самка *Strongyloides stercoralis* (×60). **И:** Филяриевидная личинка *Strongyloides stercoralis* (×60). **К:** Рабдитовидная личинка *Strongyloides stercoralis* (×60). **Л:** Циста *Trichinella spiralis*, содержащая две личинки в мышечной ткани (×60).

из ануса и откладывают тысячи оплодотворенных яйцеклеток на перианальном участке кожи и в окружающую среду. В течение 6 ч яйца с зародышем превращаются в яйца с развивающимися эмбрионами (рис. 56–2А и 56–3) и становятся инфекционноспособными. После расчесывания кожи в области анального отверстия может произойти повторное инфицирование при несоблюдении правил личной гигиены.

Патогенез и клиническая картина

Наиболее известный симптом энтеробиоза — перианальной зуд. Зуд считается аллергической реакцией на присутствие либо взрослой самки, либо яиц. Повреждение кожи в результате расчесывания предрасполагает к вторичной бактериальной инфекции.

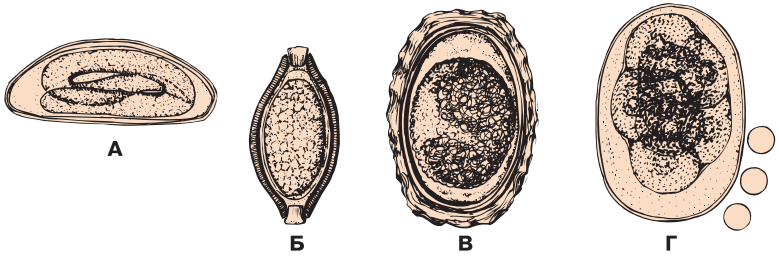


Рис. 56–2. А: Яйцеклетка острицы *Enterobius vermicularis*. **Б:** Яйцеклетка власоглава *Trichuris trichiura*. **В:** Яйцеклетка аскарид *Ascaris lumbricoides*. **Г:** Яйцеклетка *Ancylostoma duodenale* или *Necator americanus* (×300). (Кружками обозначены эритроциты.)



Рис. 56–3. Яйца острицы *Enterobius vermicularis*. Левая стрелка указывает на яйца *Enterobius vermicularis*, извлеченные с помощью липкой ленты (скотча). Правая стрелка указывает на эмбрион внутри яйца. (С разрешения: Public Health Image Library, CDC.)

Эпидемиология

Острицы (*Enterobius*) распространены во всем мире и являются наиболее распространенными гельминтами в США. Часто этим заболеванием страдают дети в возрасте до 12 лет.

Лабораторная диагностика

Для извлечения яиц из перианальных участков кожи можно использовать технику **липкой ленты (скотч)**, после чего материал можно изучать микроскопически (рис. 56–3).

В отличие от других кишечных нематод, яйца остриц не обнаруживаются в стуле. У грудных спеленутых детей можно найти маленьких, белесых взрослых червей в стуле или в области поблизости от ануса. Серологических тестов не существует.

Лечение

Эффективны мебендазол или пирантела памоат. Эти препараты убивают взрослых червей в толстой кишке, но не эффективны против яиц, поэтому обычно предлагается повторное их применение через две недели. Очень характерно возникновение реинфекции.

Профилактика

Средств профилактики не существует.

Trichuris (власоглав)

Заболевания

Власоглав (*Trichuris trichiura*) вызывает трихоцефалез.

Характеристика

Человек инфицируется при заглатывании яиц червя вместе с пищей или водой, загрязненных человеческими экскрементами (см. рис. 56–2Б и 56–4). Из яиц в тонком кишечнике вылупляются личинки, которые дифференцируются в незрелые взрослые особи. Эти формы червей мигрируют в толстый кишечник, где они созревают, спариваются и ежедневно производят тысячи оплодотворенных яиц, которые затем попадают в фекалии. В яйцах, попавших в теплую влажную почву, образуются эмбрионы. Цикл паразита завершается, когда яйца, содержащие эмбрионы, заглатываются человеком внутрь. На рис. 56–1Б представлен характерный вид «нитеобразного» взрослого червя.

Патогенез и клиническая картина

Хотя взрослые черви власоглава *Trichuris* внедряют в толщу слизистой оболочки кишечника свои волосовидные передние концы, они не вызывают существенной анемии, в отличие от нематод. Власоглав может вызывать диарею, но большинство таких инфекций все-таки протекает бессимптомно. В ряде случаев у детей с тяжелыми инфекциями паразит вызывает **ректальный пролапс** (выпадение). Пролапс является результатом значительного усиления перистальтики, что происходит в попытке изгнать червей. На выпадающей слизистой оболочке можно увидеть беловатых червей.

Эпидемиология

Заражение власоглавом происходит во всем мире, особенно в тропиках. Этой инфекцией страдают более 500 млн человек. В США заболевание возникает в основном в южных штатах.

Лабораторная диагностика

Диагностика основана на выявлении типичных яиц в кале, т. е. бочкообразных (лимонообразных), с вилкой на каждом конце (рис. 56–2Б и 56–4).

Лечение

Для лечения назначают мебендазол.

Профилактика

Заражение власоглавом предотвращает правильная утилизация фекалий.



Рис. 56–4. Яйцо *Trichuris trichiura* (длинная стрелка). Короткая стрелка указывает на одну из двух «пробок» на каждом конце яйца. (С разрешения: M. Melvin, Health Image Library, CDC.)

Ascaris (аскариды)

Заболевания

Аскариды *Ascaris lumbricoides* вызывают аскаридоз.

Характеристика

Человек инфицируется аскаридами при проглатывании яиц червя с пищей или водой, загрязненными человеческими экскрементами (см. рис. 56–2В и 56–5). Из яиц в тонком кишечнике вылупляются личинки и мигрируют через стенки кишечника в кровь, а затем в легкие. Они внедряются в альвеолы, поднимаются до бронхов и трахеи и проглатываются. В тонком кишечнике личинки развиваются во взрослых особей (см. рис. 56–1В). Они обитают в просвете кишечника, не прикрепляются к стенкам и питаются съеденной человеком пищей. Взрослые особи являются **самыми крупными** из кишечных нематод, часто вырастают до 25 см и более. *Ascaris lumbricoides* известны как «гигантские аскариды». Самка ежедневно откладывает тысячи яиц, которые переходят в кал, и при попадании в теплую влажную почву в яйцах развиваются эмбрионы (см. рис. 56–2В). Заглатывание человеком яиц с эмбрионами вместе с пищей завершает цикл.

Патогенез и клиническая картина

Основные повреждения происходят во время миграции личинок, а также в результате жизнедеятельности взрослого червя в кишечнике. В основном реакция тканей отмечается в легких, где происходит воспаление с образованием эозинофильного экссудата в ответ на антигены личинок. Поскольку взрослые особи червя питаются съеденной человеком пищей, черви становятся тяжелым бременем для зараженного человека, вызывая недоедание, особенно у детей в развивающихся странах.

Большинство инфекций протекает бессимптомно. Однако в случаях образования большого количества личинок аскарид возникает **пневмония *Ascaris*** с лихорадкой, кашлем и эозинофилией. Присутствие взрослых червей в кишечнике часто вызывает боль в животе и даже кишечную непроходимость.

Эпидемиология

Инфицирование аскаридами чрезвычайно распространено, особенно в тропиках, где инфицированы сотни миллионов людей. В США большинство случаев заражений происходят в южных штатах.

Лабораторная диагностика

Диагностика основана, как правило, на микроскопическом выявлении яиц в кале. Форма яиц овальная, с неровной поверхностью (см. рис. 56–2В и 56–5). Иногда пациенты сами обнаруживают взрослых червей в своем стуле.



Рис. 56–5. Яйцо *Ascaris lumbricoides* (стрелка). Следует обратить внимание на типичные «зубчатые» края яйца аскарид. (С разрешения: Public Health Image Library, CDC.)

Лечение

Эффективны мебендазол и пирантела памоат.

Профилактика

Правильная утилизация фекалий может предотвратить аскаридоз.

Ancylostoma (анкилостома) и *Necator*

Заболевания

Ancylostoma duodenale (нематоды Старого Света) и *Necator americanus* (нематоды Нового Света) вызывают анкилостомоз.

Характеристика

Заражение происходит, когда филяриевидные личинки из влажной почвы проникают в кожу, обычно на ступнях или голенях ног (см. рис. 56–1Д и 56–6). Они переносятся вместе с кровотоком в легкие, затем мигрируют в альвеолы, поднимаются до бронхов и трахеи, а потом проглатываются. Попав в тонкий кишечник, личинки развиваются во взрослые особи, прикрепляются к стенкам с помощью либо режущих пластин (*Necator*), либо зубов (*Ancylostoma*) (см. рис. 56–1Г, Е, Ж и 56–7). Они питаются кровью из капилляров кишечных ворсинок. Тысячи яиц переходят в кал каждый день (см. рис. 56–2Г и 56–8). Яйца раз-

виваются сначала в неинфекционные кормящиеся (рабдитовидные) личинки, а затем, на третьей стадии, в инфекционные некормящиеся (филяриевидные) личинки (см. рис. 56–1Д), которые проникают в кожу для завершения цикла.



Рис. 56–6. Филяриевидные личинки *Necator* (*слева*) и *Strongyloides* (*справа*). Филяриевидные личинки являются инфекционной формой и проникают в кожу. (С разрешения: Public Health Image Library, CDC.)



Рис. 56–7. Головка взрослой особи нематоды *Ancylostoma duodenale*. Стрелки указывают на четыре режущих зуба в ротовом отверстии *Ancylostoma*. (С разрешения: M. Melvin, Public Health Image Library, CDC.)

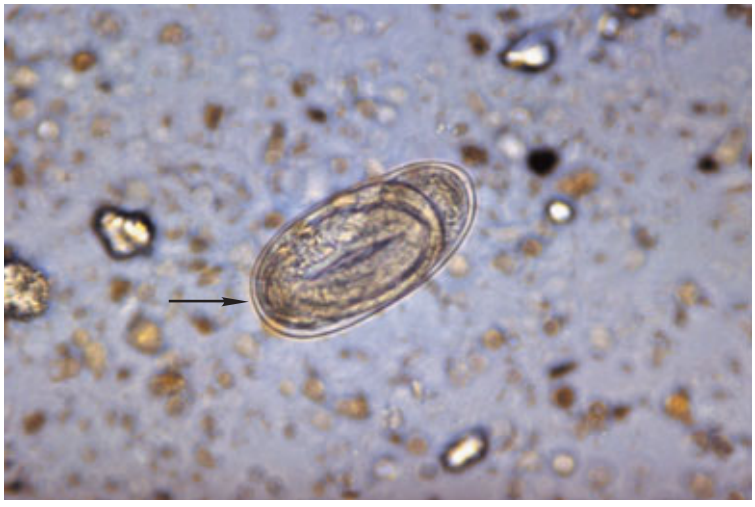


Рис. 56–8. Яйцо анкилостом *Necator* и *Ancylostoma* (стрелка). Яйца *Necator* и *Ancylostoma* неразличимы. Следует обратить внимание, что эмбрион внутри яйца расположен свернутым внутрь. (С разрешения: Public Health Image Library, CDC.)

Патогенез и клиническая картина

Наибольший ущерб здоровью возникает из-за потери крови в месте прикрепления глистов к стенкам тонкого кишечника. В течение суток может теряться от 0,1 до 0,3 мл крови на каждого червя. Кровь высасывается паразитом и, кроме того, сочится из места его прикрепления, поскольку черви выделяют антикоагулянты. Потеря крови вызывает слабость и бледность, сопровождаемые микроцитарной анемией. Эти симптомы возникают у пациентов, у которых питание не может компенсировать потери крови. В местах проникновения личинок в кожу могут возникать «анкилостомная анемия», зудящие папулы или везикулы. Во время миграции личинок через легкие нередко развиваются пневмония и эозинофилия.

Эпидемиология

Анкилостомоз выявляется по всему миру, особенно в тропических районах. В США заболевание эндемично для сельских южных штатов. Ходьба босиком по почве способствует инфицированию. Важной санитарной мерой является требование к детям носить обувь.

Лабораторная диагностика

Диагностика основана, как правило, на микроскопическом выявлении яиц в кале (см. рис. 56–2Г и 56–8). Часто в кале выявляют скрытую кровь. Распространена эозинофилия.

Лечение

Эффективны мебендазол и пирантела памоат.

Профилактика

Эффективные средства профилактики — адекватная утилизация сточных вод и ношение обуви.

Strongyloides

Заболевания

Strongyloides stercoralis вызывает стронгилоидоз.

Характеристика

Для *Strongyloides stercoralis* характерно наличие двух различных жизненных циклов, один внутри человеческого тела и другой — свободно обитающих в почве червей. Жизненный цикл в организме человека начинается с **проникновения в кожу** (как правило, ноги) **инфекционных (филяриевидных) личинок** (см. рис. 56–1И и 56–6) и их миграции в легкие. Они внедряются в альвеолы, затем поднимаются до бронхов и трахеи и проглатываются. В тонком кишечнике личинки линяют и превращаются во взрослых особей (см. рис. 56–13), которые внедряются в слизистую оболочку и откладывают яйца.

В слизистой оболочке тонкого кишечника из яиц обычно вылупляются рабдитовидные личинки (рис. 56–1К), которые переходят в каловые массы. Некоторые личинки линяют, и из них появляются филяриевидные формы, которые проникают непосредственно в стенки кишечника, не покидая организм хозяина, и перемещаются в легкие (**аутоинфекция**). У иммунокомпетентных пациентов аутоинфекция наблюдается редко и клинически незначима. Однако у пациентов с иммунодефицитом, например со СПИДом или принимающих высокие дозы кортикостероидов, или серьезно страдающих от недоедания, аутоинфекция может привести к **массовым реинфекциям**, когда личинки попадают в различные органы, вызывая тяжелые, иногда фатальные последствия.

Когда личинки попадают вместе с каловыми массами в теплую влажную почву, они проходят несколько последовательных стадий линьки и образуют взрослые особи червей — самцов и самок. После спаривания весь жизненный цикл (яйца, личинки и взрослой особи) может происходить в почве. После нескольких циклов свободной жизни в конце концов образуются филяриевидные личинки. При контакте с кожей они проникают в организм человека, и начинается новый паразитарный цикл.

Патогенез и клиническая картина

У большинства пациентов инфекция проходит бессимптомно, особенно если количество червей в кишечнике невелико. Взрослые самки паразита в стенке

тонкой кишки могут вызывать воспаление, проявляющееся водянистой диареей. В случае аутоинфекции внедрившиеся личинки приводят к достаточно тяжелым повреждениям слизистой оболочки кишечника, что, в свою очередь, может привести к сепсису, вызванному кишечными бактериями. Личинки, попавшие в легкие, могут служить причиной развития пневмонии, аналогично тому, как это происходит при заражении аскаридами. В местах проникновения личинок в кожу отмечается кожный зуд (анкилостомидоз кожи), такой же симптом, как при заражении анкилостомой.

Эпидемиология

Стронгилоидоз встречается в основном в тропиках, особенно в Юго-Восточной Азии. Места географического распространения этого заболевания совпадают с местами распространения анкилостомоза, поскольку для этих червей требуется тот же тип почвы. В США стронгилоидоз эндемичен для юго-восточных штатов.

Лабораторная диагностика

Диагностика основана, как правило, на микроскопическом выявлении в кале личинок, а не яиц, как у других видов глистов. Как и в случае многих других инфекций, вызываемых нематодами, при которых личинки мигрируют через ткани, проявляется **эозинофилия**, **нередко разрушительная**. Если личинки не выявляются, можно использовать серологические тесты. Выявление антител к личинкам *Strongyloides stercoralis* проводят также с помощью иммуноферментного анализа, доступного через CDC (от англ. *centers disease control* — Центры контроля заболеваний) в Атланте.

Лечение

Для лечения назначают ивермектин. Альтернативным препаратом является тиабендазол.

Профилактика

Профилактика включает адекватное удаление сточных вод и ношение обуви.

Trichinella (трихинелла)

Заболевания

Trichinella spiralis вызывает трихинеллез (или трихиноз).

Характеристика

Инфицироваться могут все млекопитающие, но наиболее важным резервуаром этого заболевания человека в США являются **свиньи** (за исключением штата Аля-

ска, где резервуаром служат медведи). Человек инфицируется при употреблении **сырого**, **плохо проваренного или прожаренного мяса**, содержащего личинки, инцистированные в мышцах (рис. 56–1Л). Попав в слизистую оболочку тонкой кишки, личинки выходят из цист и развиваются в зрелые особи непосредственно в организме взрослых самок. Эти личинки выходят на свободу и распространяются через кровяное русло по многим органам, однако развиваются они только в клетках **поперечнополосатых мышц**. Внутри таких **«клеток-нянек»** они инцистируются в фиброзные капсулы и могут оставаться жизнеспособными в течение нескольких лет, но в конечном итоге происходит их кальцификация (рис. 56–9).

Эти паразиты существуют в природе, проходя определенные циклы развития в организме хозяев, являющихся для них резервуарами, в первую очередь в организмах свиней и крыс. Организм человека становится для них хозяином **на конечной стадии**, поскольку инфицированные люди не потребляются в пищу другими животными.

Патогенез и клиническая картина

Через несколько дней после употребления в пищу плохо проваренного или прожаренного мяса, как правило, свинины, у пациента развивается диарея, а через 1–2 недели после этого возникают **лихорадка**, **мышечные боли**, **периорбитальный отек** и **эозинофилия**. Субконъюнктивальные кровоизлияния также являются важным диагностическим критерием. Часто выявляются признаки заболеваний сердца и ЦНС, потому что личинки имеют тенденцию мигрировать в эти ткани. Причиной смертельных исходов, которые, впрочем, наступают достаточно редко, являются, как правило, застойная сердечная недостаточность или паралич дыхания.

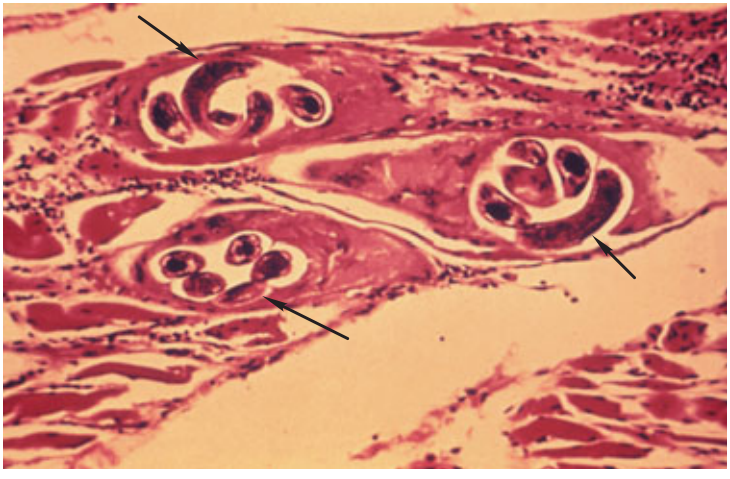


Рис. 56–9. Личинки *Trichinella spiralis* в скелетных мышцах. Стрелки указывают на личинок трихинелл в «клетках-няньках» скелетных мышц. (С разрешения: Public Health Image Library, CDC.)

Эпидемиология

Заболевание трихинеллезом происходит во всем мире, особенно в Восточной Европе и Западной Африке. В США это связано с употреблением в пищу приготовленных в домашних условиях колбас, как правило, на фермах, где свиньи питаются необработанным мусором. Мясо медведей и тюленей также служит источником паразитических червей. Во многих странах болезнь встречается в основном у охотников, которые едят сырую, плохо проваренную или прожаренную дичь.

Лабораторная диагностика

Диагностика основана на выявлении личинок **в биопсийном материале поперечнополосатых мышц** (см. рис. 56–1Л и 56–9). Серологические тесты, особенно реакция агглютинации на частицах бентонита, становятся положительными через 3 недели после заражения.

Лечение

Эффективного лечения трихинеллеза не существует, но для пациентов с тяжелыми симптомами можно рекомендовать сочетание стероидов и мебендазола. Тиабендазол эффективен против взрослых кишечных червей на ранних стадиях инфекции.

Профилактика

Заболевание можно предотвратить с помощью правильного приготовления свинины и кормления свиней только термически обработанными пищевыми отходами.

Тканевые нематоды

Wuchereria

Заболевания

Паразитарные нематоды *Wuchereria bancrofti* вызывают филяриоз[1]. Поразительной чертой этого заболевания является слоновость. Тропическая легочная эозинофилия является реакцией гиперчувствительности немедленного типа на *Wuchereria bancrofti* в легких.

Характеристика

Заражение человека происходит, когда **самка комара** (особенно таких видов, как *Anopheles* и *Culex*) вносит инфекционные личинки в кожу в процессе укуса. Ли-

[1] В Малайзии филяриоз вызывает другой вид нематод — *Brugia malayi*.

чинки проникают в кожу, перемещаются в лимфатические узлы и через один год развиваются в зрелых особей, которые производят **микрофилярии** (рис. 56–10А и 56–11). Последние циркулируют в крови в основном по ночам и попадают вновь в организм комара во время укусов. В организме комара из микрофилярий образуются инвазионные личинки, которые передаются во время следующего укуса. Единственным окончательным хозяином является человек.

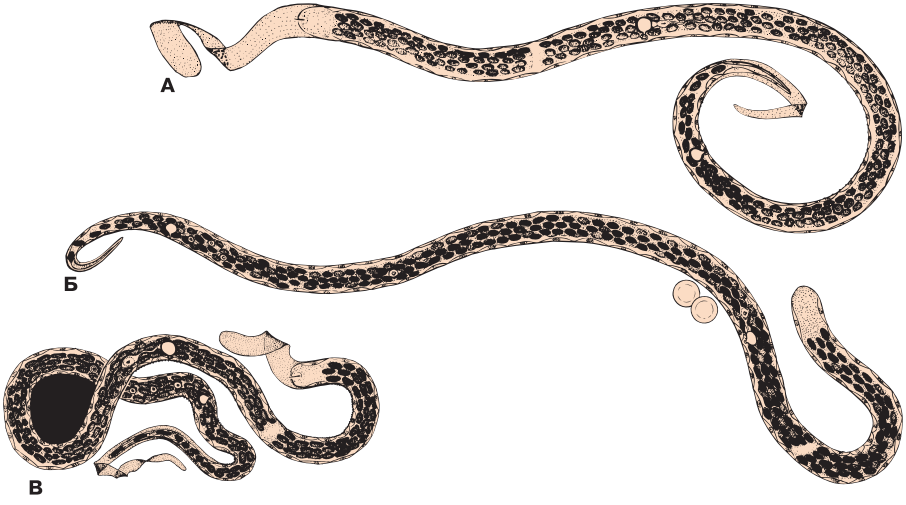


Рис. 56–10. А: Микрофилярии нематоды *Wuchereria bancrofti* в крови. Следует отметить, что хвост микрофилярий свободен от ядер (225–300×8–10 мкм). **Б:** Микрофилярия нематоды *Onchocerc volvulus* в коже (в крови встречается редко) (300–350×5–9 мкм). **В:** Микрофилярия нематоды *Loa loa* в крови. Следует обратить внимание, что хвост микрофилярий содержит ядра (250–300×6–9 мкм). (Кружками обозначены эритроциты.)

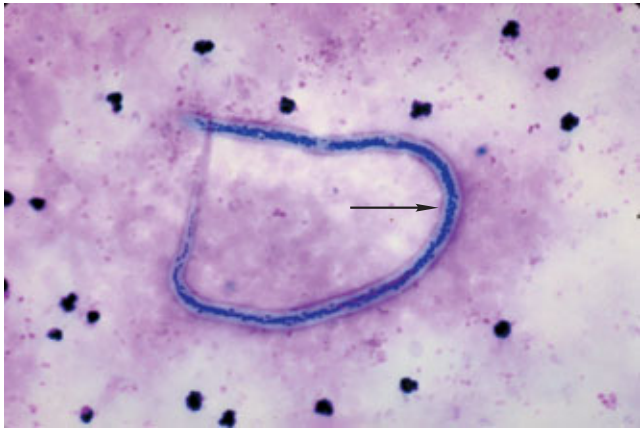


Рис. 56–11. Филяриевидные черви *Wuchereria bancrofti* в крови. Стрелка указывает на червя в мазке крови. (С разрешения: M. Melvin, Public Health Image Library, CDC.)

Патогенез и клиническая картина

Присутствие взрослых червей в лимфатических узлах вызывает воспаление, что в конечном итоге блокирует лимфатические сосуды, и возникают отеки. Массивный отек ног называют **слоновой болезнью**. Обратите внимание, что заражение микрофиляриями не вызывает симптомов.

На ранних стадиях инфекция протекает бессимптомно. Однако позже развиваются лихорадка, лимфангит и целлюлит. Постепенно обструкция лимфатических сосудов приводит к отеку и фиброзу ног и половых органов, особенно мошонки. Слоновая болезнь отмечается в основном у пациентов, которые неоднократно были инфицированы в течение длительного периода. У туристов, как правило, инфицированных только один раз, не отмечается слоновой болезни.

Виды *Wolbachia* относятся к риккетсиеподобным бактериям, которые обнаруживаются внутриклеточно в филяриевидных нематодах, таких как *Wuchereria* и *Oncocerca*. *Wolbachia* выделяет подобные эндотоксину молекулы, которые, как предполагают, играют роль в патогенезе инфекций, вызванных *Wuchereria* и *Oncocerca*. Об этом свидетельствует тот факт, что использование доксициклина, который убивает *Wolbachia*, снижает воспалительную реакцию на инфекцию нематод.

Тропическая легочная эозинофилия характеризуется кашлем и свистящим дыханием, особенно ночью. Эти симптомы обусловлены присутствием микрофилярий в легких, что вызывает реакцию гиперчувствительности немедленного типа, характеризующуюся высокой концентрацией IgE и эозинофилией.

Эпидемиология

Филяриоз встречается в тропических районах Африки, Азии и Латинской Америки. Виды комаров-переносчиков различаются от региона к региону. В общей сложности инфицированны 200–300 млн человек.

Лабораторная диагностика

Микрофилярии выявляются в толстых мазках крови, взятой у пациента ночью (рис. 56–11). Серологические тесты не применяются.

Лечение

Диэтилкарбамазин эффективен только против микрофилярий; против взрослых червей лекарственная терапия недоступна.

Профилактика

Меры профилактики включают борьбу с комарами с помощью инсектицидов и использование защитной одежды, противомоскитных сеток и репеллентов.

Onchocerca (онхоцерк)

Заболевания

Onchocerca volvulus вызывает онхоцеркоз.

Характеристика

Заражение человека происходит при внесении **самкой мошки** *Simulium* инфицирующих личинок во время укусов. Личинки внедряются в области раны и мигрируют в подкожные ткани, где из них развиваются взрослые особи, обычно в кожных узелках. Самка этих нематод производит микрофилярии (см. рис. 56–10Б), которые попадают внутрь другой самки мошки во время укусов. Микрофилярии развиваются в инвазионных личинок в организме мошки, и цикл завершается. Окончательным хозяином является только человек.

Патогенез и клиническая картина

В подкожных тканях возникает воспаление, и зудящие папулы и узелки образуются в ответ на выделение белков взрослыми червями. Микрофилярии мигрируют через подкожную ткань, в конечном счете концентрируясь в глазах. Поражения глаз могут привести к слепоте. Потеря подкожных эластичных волокон приводит к появлению морщинистой кожи. В паховой области такой симптом называется «обвислый пах». Нередко появляется дерматит («кожа ящерицы»), сопровождаемый сильным зудом, утолщением, шелушением и сухостью кожи.

Роль риккетсиеподобных бактерий *Wolbachia* в патогенезе онхоцеркоза была обсуждена в разделе «*Wuchereria*».

Эпидемиология

Онхоцеркозом страдают миллионы людей в Африке и Центральной Америке. Эта болезнь является одной из основных причин слепоты, называемой речной слепотой, потому что цикл развития мошек происходит в реках и поражаются в первую очередь люди, живущие вдоль этих рек. В эндемичных районах степень инфицирования зачастую превышает 80%.

Лабораторная диагностика

В биоптатах пораженных участков кожи выявляют микрофилярии (см. рис. 56–10Б). Анализ крови на микрофилярии проводить бесполезно, поскольку эти личинки не циркулируют в крови. Типична эозинофилия. Серологические тесты не применяются.

Лечение

Назначение ивермектина эффективно против микрофилярий, но не против взрослых особей. Сурамин убивает зрелых особей, однако очень токсичен и ис-

пользуется, в частности, у пациентов с болезнью глаз. Кожные узелки можно удалять хирургически, но затем нередко развиваются новые, поэтому хирургическое лечение в эндемичных районах не рекомендуется.

Профилактика

Меры профилактики включают уничтожение мошек инсектицидами. Назначение ивермектина предупреждает заболевание.

Loa (лоа)

Заболевания

Нематоды *Loa loa* вызывают лоаоз.

Характеристика

Заражение человека происходит через укус **оленьего слепня** (златоглазик, манговая муха, *Chrysops*), на коже которых сохраняются инфицирующие личинки. Личинки внедряются в раны на местах укуса, мигрируют по организму и развиваются во взрослых особей. Из самок мух выходят микрофилярии (см. рис. 56–10В), которые попадают в кровь, особенно в дневное время. Эти микрофилярии снова попадают в организм мух в то время, когда те сосут кровь человека, и там дифференцируются в инфицирующие личинки, жизненный цикл которых продолжается при попадании в кровь следующего человека при укусе инфицированными мухами.

Патогенез и клиническая картина

При инфицировании человека микрофиляриями или взрослыми особями воспаления не возникает, но реакция гиперчувствительности вызывает транзиторные локализованные неэритематозные подкожные отеки (калабарская опухоль). Наиболее тяжелые клинические проявления этой инфекции отмечаются при передвижении взрослого червя через конъюнктиву глаз, что в принципе безвредно, но вызывает дискомфорт.

Эпидемиология

Болезнь встречается только в тропической Центральной и Западной Африке, т. е. в местах обитания переносчика — манговой мухи, златоглазика.

Лабораторная диагностика

Диагноз ставится при визуализации микрофилярий в мазке крови (см. рис. 56–10В). Эффективных серологических тестов нет.

Лечение

Диэтилкарбамазин уничтожает микрофилярий и может убивать взрослых особей. При попадании этих нематод в глаза может потребоваться хирургическое иссечение.

Профилактика

С целью профилактики контролируют численность мух с помощью инсектицидов.

Dracunculus (ришта)

Заболевания

Ришта, или волосатик (*Dracunculus medinensis*), вызывает дракункулез.

Характеристика

Заражение человека происходит при заглатывании с питьевой водой крошечных веслоногих ракообразных, содержащих инвазионные личинки волосатика *Dracunculus*. Личинки выходят в тонкий кишечник и мигрируют в другие части тела, где развиваются во взрослых особей. Взрослые самки метровой длины вызывают образование язв на коже, а затем выпускают подвижных личинок в пресную воду. Веслоногие рачки поедают личинок, которые затем линяют, и образуются инвазионные личинки. Цикл завершается, когда эти личинки попадают в воду.

Патогенез и клиническая картина

Взрослая самка выделяет вещество, вызывающее воспаление, образование пузырей и язв на коже, как правило, нижних конечностей. От воспаленных папул возникает ощущение жжения и зуда, кроме того, язвы могут вторично инфицироваться. Диагностика, как правило, осуществляется клинически, при обнаружении червя в язвах на коже.

Эпидемиология

Болезнь встречается во многих областях тропической Африки, Ближнего Востока и Индии. Насчитываются десятки миллионов инфицированных людей.

Лабораторная диагностика

Лабораторный анализ обычно в диагностике не применяется.

Лечение

Проверенный временем способ избавления от червя заключается в постепенном извлечении его наматыванием на палку в течение целого дня. Немного облегчить этот процесс позволяет прием препаратов тиабендазола или метронидазола.

Профилактика

Предупредить заболевание можно путем фильтрации или кипячения питьевой воды.

Нематоды, у которых заболевание вызывают личинки

Toxocara (токсокара)

Заболевания

Toxocara canis является основной причиной токсокароза или висцеральной формы синдрома **лярва мигранс**. Кроме того, причиной этого заболевания являются *Toxocara cati* и ряд других видов нематод.

Характеристика

Окончательным хозяином для червей *Toxocara canis* служат собаки. Взрослые самки *Toxocara canis* в кишечнике собак производят яйца, которые передаются вместе с калом в почву. Через грязные руки или продукты люди заглатывают яйца, содержащиеся в почве, из которых в тонком кишечнике вылупляются личинки. Личинки мигрируют во многие внутренние органы, особенно печень, мозг и глаза. В конечном итоге личинки инкапсулируются и умирают. В организме человека жизненный цикл червей токсокара не завершается; люди, следовательно, являются случайными, тупиковыми хозяевами.

Патогенез и клиническая картина

Патология связана с гранулемами, которые образуются вокруг мертвых личинок в результате задержки иммунного ответа в виде реакции гиперчувствительности на белки личинок. Наиболее серьезным клиническим проявлением является слепота, связанная с повреждением сетчатки. Как правило, наблюдаются лихорадка, гепатомегалия и эозинофилия.

Эпидемиология

В первую очередь страдают маленькие дети, поскольку у них выше вероятность попадания содержащей яйца земли в рот. *Toxocara canis* — типичный паразит собак на территории США.

Лабораторная диагностика

Обычно используют серологические тесты, но окончательный диагноз ставится на основании выявления личинок в ткани. Наличие гипергаммаглобулинемии и эозинофилии также подтверждают диагноз.

Лечение

Для лечения назначают либо альбендазол, либо мебендазол, но доказательств их эффективности нет. Многие пациенты выздоравливают и без лечения.

Профилактика

Необходимо лечить собак от глистов, а также запрещать детям брать в рот землю.

Ancylostoma (анкилостома)

Кожная форма синдрома лярва мигранс вызывается филяриевидными личинками *Ancylostoma caninum* (собачьих нематод) и *Ancylostoma braziliense* (кошачьих нематод), а также личинками других нематод. Анкилостома не может завершить свой жизненный цикл в организме человека. Личинки проникают в кожу и мигрируют через подкожную ткань, вызывая воспалительную реакцию. Поражения, называемые «ползучая сыпь», характеризуются сильным зудом. Эта болезнь встречается в основном в южной части США, у детей и строительных рабочих, которые контактируют с зараженной почвой. Диагноз ставят по клиническим данным, лабораторные анализы имеют мало значения. Назначение тиабендазола — местно или внутрь — обычно эффективно.

Angiostrongylus

Личинки легочных нематод крысы *Angiostrongylus cantonensis* вызывают эозинофильный менингит, т. е. менингит, характеризующийся повышенным содержанием эозинофилов в спинномозговой жидкости и в крови. По крайней мере 10% лейкоцитов — это эозинофилы. Личинки обычно попадают в организм человека при употреблении в пищу плохо приготовленных морепродуктов, таких как крабы, креветки и улитки. Заражение этим видом червей наиболее часто встречается в азиатских странах. Диагноз ставят по клиническим данным, но иногда в лабораторных анализах личинки обнаруживаются в спинномозговой жидкости. Лечения нет. Большинство пациентов выздоравливает спонтанно без серьезных последствий.

Эозинофильный менингит также может быть вызван личинками двух других видов нематод: *Gnathostoma spinigerum*, кишечных нематод собак и кошек, которые заражаются при поедании сырой или плохо приготовленной рыбы, и *Baylisascaris procyonis*, нематод енота, которыми заражаются при случайном проглатывании продуктов, зараженных фекалиями енота. Эти нематоды вы-

зывают более тяжелое, чем ангиостронгилез, заболевание, которое приводит к смертельным исходам. Эффективным лекарственным препаратом против *Gnathostoma* может быть альбендазол, однако от *Baylisascaris* никаких способов лечения не существует.

Anisakis (анизакиды)

Анизакиоз вызывают личинки нематод *Anisakis simplex*, которые проглатываются **с сырыми морепродуктами** и могут пенетрировать подслизистую желудка или кишечника. Взрослые черви обитают в кишечнике морских млекопитающих, таких как киты, дельфины и тюлени. Яйца, выведенные взрослыми особями, поедаются ракообразными, которых затем поедают морские рыбы, такие как лосось, скумбрия и сельдь. Развиваются гастроэнтерит, боли в животе, эозинофилия, обнаруживается скрытая кровь в кале. Острая инфекция может напоминать аппендицит, а хроническая — злокачественную опухоль двенадцатиперстной кишки.

В большинстве случаев заражения в США были вызваны употреблением в пищу суши и сашими (особенно лосося и красного берикса) в японских ресторанах. Диагноз обычно ставят по данным эндоскопии или лапаротомии. Микробиологические и серологические тесты для диагностики малозначимы. Эффективных лекарственных препаратов нет. В ряде случаев требуется хирургическое удаление. Меры профилактики заключаются в правильном приготовлении морепродуктов в пищу или замораживании морепродуктов за 24 ч до еды.

Другим членом семейства анизакид является *Pseudoterranova decepiens*, личинки которой вызывают неинвазивные формы анизакиоза. Личинки анизакид попадают в организм при употреблении в пищу плохо проваренной или непрожаренной рыбы и вызывают рвоту и боли в животе. Диагноз ставится на основании выявления личинок в желудочно-кишечном тракте или рвотных массах. Медикаментозного лечения не существует. Личинки можно удалить эндоскопически.

Обзор микроорганизмов

Краткий обзор организмов, описанных в этой главе, начинается на с. 999. Пожалуйста, обращайтесь к нему при быстром просмотре материала.

Практические вопросы:
USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Паразитология», с. 1093) и Части XIII (с. 1141).

ЧАСТЬ VII. ИММУНОЛОГИЯ

57

Иммунитет

Введение

Основная функция иммунной системы человека и животных направлена на **предотвращение или ограничение инфицирования** их такими микроорганизмами, как бактерии, вирусы, грибы и паразиты. Первой линией такой защиты являются **неповрежденная кожа и слизистые оболочки**. В случае, если микроорганизмы нарушают этот барьер и попадают в организм, **врожденная иммунная система** (вторая линия защиты) способна уничтожить вторгающихся «пришельцев». Поскольку компоненты врожденного иммунитета (табл. 57–1) всегда активны, они могут осуществлять свою функцию сразу же после вторжения микроорганизмов. Способность врожденного иммунитета уничтожать

Таблица 57–1. Основные компоненты врожденного и приобретенного (адаптивного) иммунитета

Тип иммунитета	Гуморальный (антителоопосредованный) иммунитет	Клеточный иммунитет
Врожденный	Нейтрофилы и система комплемента	Макрофаги и естетственные клетки-киллеры
Адаптивный	В-клетки и антитела (продуцируемые плазматическими клетками)	Хелперные Т-клетки и цитотоксические Т-клетки

Таблица 57–2. Важные особенности врожденного и адаптивного иммунитета

Тип иммунитета	Специфичность	Эффективность сразу после заражения микроорганизмами	Постепенно повышается после заражения микроорганизмами	Обладает памятью
Врожденный	Неспецифичный	Да — начинает действовать в течение нескольких минут	Нет	Нет
Адаптивный	Высокоспецифичный	Нет — требуется несколько дней до достижения эффективности	Да	Да

микроорганизмы не специфична. Так, например, нейтрофилы могут захватывать и уничтожать много различных видов бактерий.

Высоко специфичную защиту обеспечивает **адаптивная (приобретенная) часть иммунной системы** (третья линия защиты), но чтобы стать полностью функциональной, адаптивной системе необходимо несколько дней. Двумя компонентами адаптивной иммунной системы являются **клеточный** и **гуморальный иммунитет**. Общий обзор функций и взаимодействий между многими важными звеньями врожденной и приобретенной частей иммунной системы при иммунном ответе организма приведен на рис. 57–1. (Особенности врожденной и приобретенной частей иммунной системы сравниваются в табл. 57–2.).

Система клеточного иммунитета состоит прежде всего из **Т-лимфоцитов** (например, хелперных Т-клеток и цитотоксических Т-клеток), в то время как система гуморального (опосредуемого антителами) иммунитета состоит из антител (иммуноглобулинов) и **В-лимфоцитов** (а также плазматических клеток). Некоторые из основных функций Т- и В-клеток представлены в табл. 57–3. Важнейшие функции антител заключаются в том, чтобы: (1) **нейтрализовать токсины и виру-**

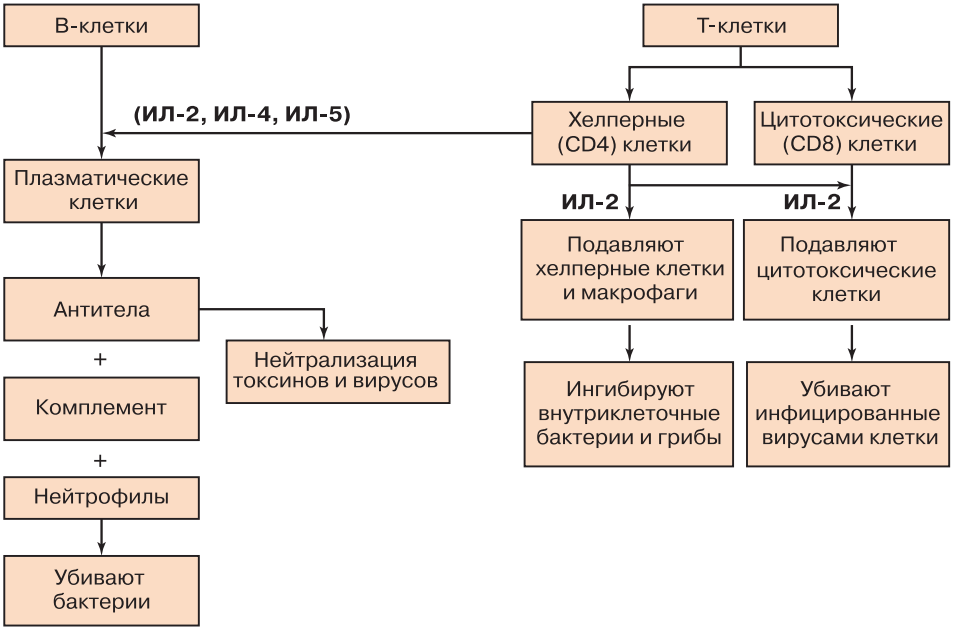


Рис. 57–1. Взаимодействия и функции основных компонентов иммунной системы. **Слева:** гуморальный (опосредованный антителами) иммунитет. Этот тип иммунитета — наша основная защита от локализованных вне клеток, инкапсулированных, пиогенных бактерий, таких как стафилококки и стрептококки. Антитела нейтрализуют также такие токсины, как столбнячный, и вирусы, такие как вирус гепатита. **Справа:** клеточный иммунитет. Существует два различных компонента. (1) Хелперные Т-клетки и макрофаги являются нашей главной защитой против внутриклеточных бактерий, таких как *Mycobacterium tuberculosis*, и грибов, таких как *Histoplasma capsulatum*. (2) Цитотоксические Т-клетки служат важным инструментом защиты от вирусов и действуют, уничтожая инфицированные вирусом клетки.

Таблица 57–3. Основные функции Т- и В-клеток

Опосредованный антителами (гуморальный) иммунитет (В-клетки)	Клеточный иммунитет (Т-клетки)
1. Защита хозяина от инфекций (опсонизация бактерий, нейтрализация токсинов и вирусов)	1. Защита хозяина от инфекций (в особенности от *Mycobacterium tuberculosis*, грибов и клеток, инфицированных вирусами)
2. Аллергия (повышенная чувствительность), например сенная лихорадка, анафилактический шок	2. Аллергия (повышенная чувствительность), например, на некоторые растения (сумах укореняющийся)
3. Аутоиммунная реакция	3. Отторжение имплантантов
	4. Регулирование реакции антител (помощь и подавление)

сы и (2) **опсонизировать бактерии**, что облегчает их фагоцитоз. Опсонизация — это процесс, при котором антитела (IgG) и компонент комплемента C3b повышают эффективность фагоцитоза (см. рис. 8–3). С другой стороны, клеточный иммунитет подавляет такие микроорганизмы, как грибы, паразиты и некоторые внутриклеточные бактерии, такие как *Mycobacterium tuberculosis*, а, кроме того, убивает **инфицированные вирусами** и **опухолевые клетки**.

Оба вида иммунных реакций организма, и клеточный и гуморальный иммунитет, характеризуются тремя важными особенностями: (1) они обладают замечательным **разнообразием** (т. е. могут отвечать на миллионы различных антигенов); (2) имеют долгую **память** (т. е. могут ответить через много лет после первоначального воздействия, так как Т- и В-клетки памяти воспроизводятся) и (3) обладают тонкой **специфичностью** (т. е. их действия специально направлены против антигена, который инициировал реакцию).

Воспалительный ответ, один из основных механизмов защиты нашего организма, обусловливает совокупное воздействие некоторых типов клеток (например, Т-клеток, В-клеток, макрофагов и нейтрофилов), а также определенных белков (например, интерлейкинов, антител и комплемента).

Процесс, при котором эти компоненты взаимодействуют, чтобы вызвать воспаление, описан в гл. 8.

Макрофаги и некоторые другие фагоцитирующие клетки, такие как дендритные клетки, участвуют в процессе как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Они, по сути, являются мостом между этими двумя типами иммунитета. Как часть врожденного иммунитета они захватывают и убивают различные микроорганизмы. А презентация антигенов Т-клеткам хелперам является важным первым шагом при активизации адаптивного иммунитета (см. ниже). Интересно отметить, что нейтрофилы, которые также способны фагоцитировать и обладают отличной бактерицидной способностью, не презентируют антигены Т-клеткам хелперам и, следовательно, не участвуют в процессе врожденного, но не адаптивного иммунитета.

Особенности иммунного ответа

Как клеточный, так и гуморальный тип иммунитета весьма специфичны против вторгающихся микроорганизмов. Как возникают эти специфичные защитные

механизмы? Весь процесс возникновения защитных механизмов хозяина состоит из трех действий: (1) распознавание чужеродного микроорганизма специфическими иммунными клетками, (2) активация этих иммунных клеток для получения специфического ответа (например, продукции антител) и (3) возникновение реакций, которые специфически уничтожают конкретные чуже-

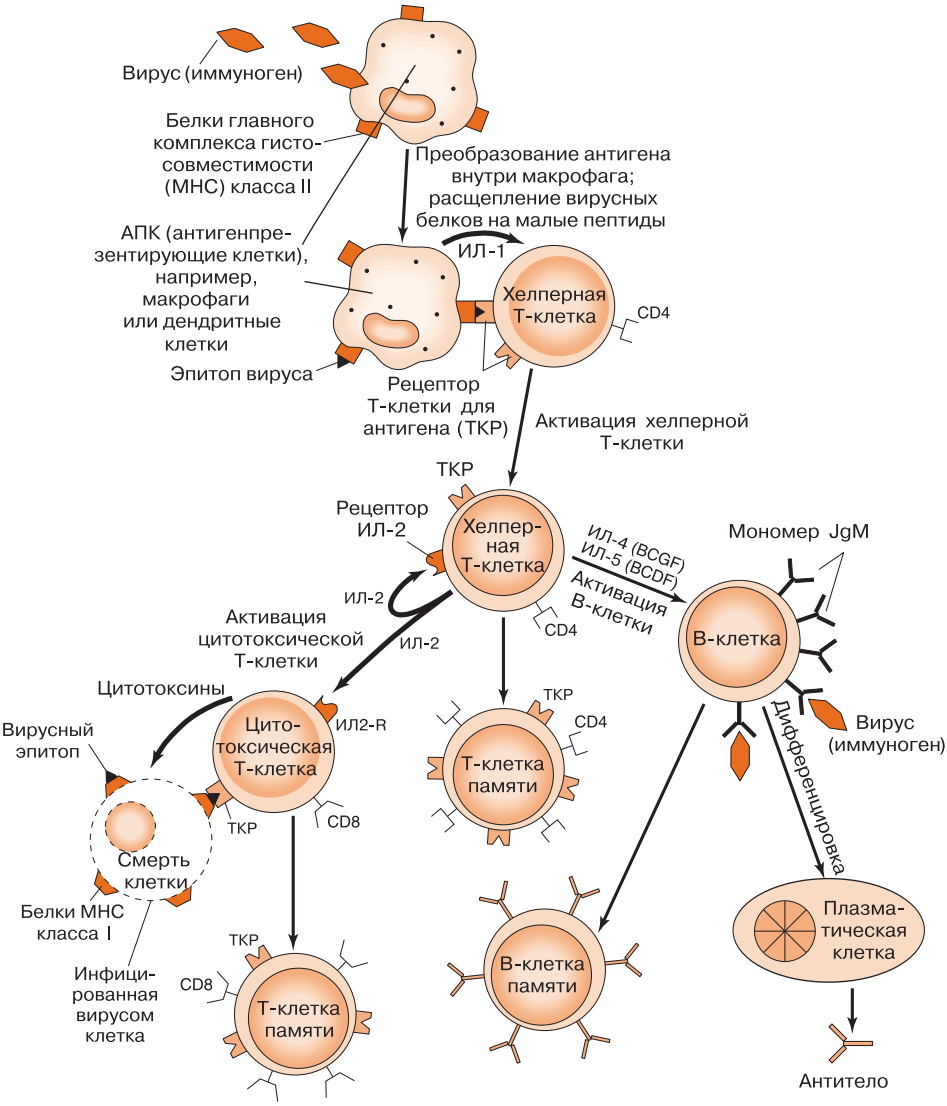


Рис. 57–2. Схема процессов индуцирования клеточного иммунитета и гуморального (опосредуемого антителами) иммунитета воздействием вируса. (С разрешения из: Stites D., Terr A., Parslow T., eds. *Basic & Clinical Immunology*. 9th ed. Впервые опубликовано Appleton & Lange. Copyright 1997 McGraw-Hill.)

родные микроорганизмы. Приведенные ниже примеры кратко описывают то, как возникает специфический иммунитет к микроорганизмам. На рис. 57–2 представлен обзор этих процессов при развитии вирусной инфекции в качестве модели. Подробное описание приведено в гл. 58.

1. Клеточный иммунитет

В следующем примере бактерии, например *Mycobacterium tuberculosis*, попадают в организм, где их фагоцитируют макрофаги. Бактерии разрушаются, и их фрагменты, называемые **антигенами**, или **эпитопами**, появляются на поверхности макрофагов и связываются с белками **главного комплекса гистосовместимости** (MHC, от англ. *major histocompatibility complex*) класса II. Комплекс «антиген—белок MHC класса II» взаимодействует с антиген-специфическим рецептором на поверхности **хелперных Т-клеток**. Активация и клональное размножение этих антиген-специфических хелперных Т-клеток происходит при непосредственном участии **интерлейкинов**, наиболее важными из которых являются ИЛ-1 (продуцируемый макрофагами) и ИЛ-2 (продуцируемый лимфоцитами). Эти активированные хелперные Т-клетки, а также активированные макрофаги опосредуют один очень важный компонент клеточного иммунитета, т. е. реакцию гиперчувствительности замедленного типа, специфичную в отношении *M. tuberculosis*.

Цитотоксические (цитолитические) Т-лимфоциты также являются специфическими эффекторами клеточного иммунного ответа, особенно в отношении клеток, инфицированных вирусами. Например, вирус гриппа после вдыхания инфицирует клетки дыхательных путей. Гликопротеиновые оболочки вирусов появляются на поверхности инфицированной клетки в сочетании с **белками MHC класса I**. Цитотоксические Т-клетки связываются с помощью своих антиген-специфических рецепторов с белковым комплексом «вирусный антиген—белок MHC класса I», и, при воздействии ИЛ-2, продуцируемого хелперными Т-клетками, стимулируется рост клона клеток. Эти цитотоксические Т-клетки специфически убивают инфицированные вирусом гриппа клетки (но не клетки, инфицированные другими вирусами), узнавая белковые комплексы «вирусный антиген—белок MHC класса I» на поверхности клетки, и выделяют перфорины, которые разрушают мембрану зараженной клетки.

2. Опосредованный антителами (гуморальный) иммунитет

Синтез антител, как правило, предполагает взаимодействие трех типов клеток: **макрофагов**, **хелперных Т-клеток** и **В-клеток**. После первичного разложения макрофагами фрагменты антигена появляются на поверхности макрофагов и связываются с **белками MHC класса II**. Комплекс «антиген–белок MHC класса II» связывается со специфическими рецепторами на поверхности Т-хелперных клеток, которые затем производят интерлейкины, такие как ИЛ-2 (фактор роста Т-клеток), ИЛ-4 (фактор роста В-клеток) и ИЛ-5 (фактор дифференцировки В-клеток). Эти факторы активируют В-клетки, способные производить антитела, специфичные для данного антигена. (Заметим, что интерлейкины не спе-

цифичны; специфика определяется Т- и В-клетками и опосредуется рецепторами антигена на поверхности этих клеток.) Активированные В-клетки размножаются и дифференцируются. При этом образуются плазматические клетки, которые синтезируют и выделяют большое количество **иммуноглобулинов** (антител).

Несмотря на то что в образовании антител обычно участвуют Т-хелперные клетки, в ответе на определенные антигены, например бактериальные полисахариды, В-клетки активируются напрямую, без помощи Т-клеток; такие антигены называются **независимыми от Т-клеток**. В этой иммунной реакции, независимой от Т-клеток, В-клетки **синтезируют только IgM**, поскольку чтобы

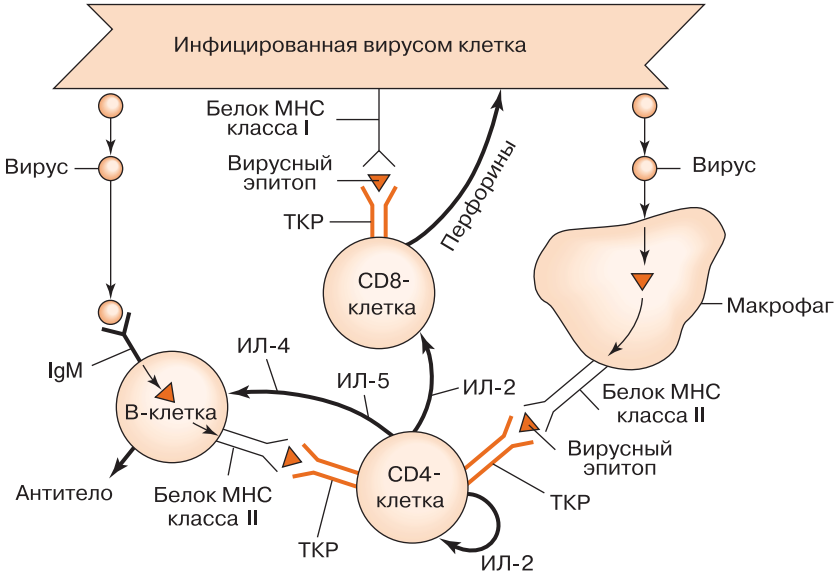


Рис. 57–3. Индукция клеточного иммунитета и антител против вирусных инфекций. **Справа:** вирус, высвобождаемый из инфицированной клетки, фагоцитируется и разрушается антигенпрезентирующей клеткой (АПК), например макрофагом. Вирусный эпитоп в ассоциации с белком MHC класса II презентируется вирус-специфическому Т-клеточному рецептору (TKP) на поверхности CD4-клетки. Макрофаги продуцируют ИЛ-1, который способствует активации CD4-клетки. Активированная CD4-клетка выделяет интерлейкины (например, ИЛ-2, который активизирует CD8-клетку, атакующую вирус-инфицированные клетки, а также ИЛ-4 и ИЛ-5, которые активируют В-клетки для производства антител). Специфичность цитотоксического ответа, осуществляемого CD8-клетками, зависит от TKP, который распознает вирусный эпитоп, представляемый вирус-инфицированной клеткой в сочетании с белком MHC класса I. **Слева:** высвобождающийся из инфицированной клетки вирус взаимодействует с рецептором антигена (мономером IgM), специфичного именно для этого вируса и локализующегося на поверхности В-клетки. Вирус эндоцитируется клеткой, и вирусные белки разбиваются на небольшие пептиды. В-клетки (так же как макрофаги) могут презентировать эпитопы вирусов совместно с белками MHC класса II и активировать CD4-клетки. CD4+ хелперные клетки производят ИЛ-4 и ИЛ-5, которые индуцируют В-клетки, а те дифференцируются в плазматические клетки, продуцирующие специфические антитела конкретно против этого вируса.

«переключать класс» для синтеза В-клетками IgG, IgA и IgE, требуются ИЛ-4 и ИЛ-5, производимые хелперными Т-клетками. Тема «переключение класса» обсуждается в гл. 59. Это процесс, при котором В-клетка переключается с синтеза IgM-антител на синтез одого из других классов иммуноглобулинов.

На рис. 57–3 представлены защитные процессы человеческого организма, направленные против инфицированных вирусом клеток, и тесное взаимодействие разных типов клеток в обеспечении скоординированной атаки против возбудителя. Специфичность иммунной реакции обеспечивается рецептором антигена (Т-клеточного рецептора, ТКР) на поверхности как CD4+, так и CD8+ Т-клеток, а также рецептором антигена (IgM) на поверхности В-клеток. Интерлейкины **не обладают специфичностью**.

Как показано на рис. 57–3, В-клетки могут выполнять две важные функции в процессе индукции: (1) они **распознают антигены** с помощью своих поверхностных IgM, которые действуют как рецепторы антигенов, и (2) они **презентируют эпитопы** хелперным Т-клеткам с помощью белков MHC класса II. Следует обратить внимание, что IgM-рецептор антигена на R-клетке может распознавать не только чужеродные белки, но и углеводы, липиды, ДНК, РНК и другие типы молекул. Однако белки MHC класса II на поверхности В-клеток могут только презентировать пептидные фрагменты хелперным Т-клеткам. Важность этого различия станет понятной после обсуждения гаптенов, представленных ниже. Именно замечательная способность IgM-рецепторов антигенов на В-клетках связываться с невероятно широким спектром молекул заставляет В-клетки вырабатывать **антитела против практически каждой известной молекулы**. Каким образом В-клетки вырабатывают столько разнообразных антител, описано на с. 793.

Врожденный и адаптивный иммунитет

Нашу иммунную защиту можно разделить на два основных типа: **врожденный (естественный)** иммунитет и **адаптивный (приобретенный)** иммунитет. Особенности этих двух важных компонентов нашей иммунной защиты представлены в табл. 57–2.

1. Врожденный иммунитет

Врожденный иммунитет — это реакция защиты, которая существует у отранизма **еще до воздействия** микроорганизмов (антигенов). Факторы **неспецифического** иммунитета включают такие защитные механизмы организма, как барьеры для инфекционных агентов (например, кожа и слизистые оболочки), некоторые клетки (например, естественные клетки-киллеры), ряд белков (например, каскад комплемента и интерферонов) и такие процессы, как фагоцитоз и воспаление (табл. 57–4). Врожденный иммунитет **не усиливается после воздействия** патогенов на организм, в отличие от приобретенного (адаптивного) иммунитета, который усиливается после воздействия патогенов. Кроме того, **процессы врожденного иммунитета не обладают памятью**, в то время как приобретенный иммунитет характеризуется долговременной памятью.

Таблица 57–4. Важные компоненты врожденного иммунитета

Фактор	Способ действия
I. Факторы, ограничивающие вторжение микроорганизмов в тело человека	
Кератиновый слой неповрежденной кожи	Действует как механический барьер
Лизоцим в слезах и других выделениях	Разлагает пептидогликаны в клеточной стенке бактерий
Реснички респираторного эпителия	Отторгает слизь, содержащую захваченные микроорганизмы
Низкий pH в желудке и влагалище; жирные кислоты в коже	Тормозят рост микроорганизмов
Поверхностные фагоциты (например, альвеолярные макрофаги)	Захватывают и уничтожают микроорганизмы
Дефензины (катионные белки)	Создают поры в мембране микроорганизмов
Нормальная микрофлора гортани, толстой кишки и влагалища	Занимает места прикрепления, что препятствует колонизации патогенными микроорганизмами
II. Факторы, ограничивающие рост микроорганизмов в теле человека	
Естетственные клетки-киллеры	Убивают клетки, инфицированные вирусом
Нейтрофилы	Захватывают и уничтожают микроорганизмы
Макрофаги и дендритные клетки	Захватывают и уничтожают микроорганизмы, презентируют антигены Т-хелперным клеткам
Интерфероны	Блокируют репликацию вирусов
Комплемент	C3b является опсонином; мембраноатакующий комплекс создает поры в бактериальной мембране
Трансферрин и лактоферрин	Осуществляют секвестрирование железа, необходимого для роста бактерий
Лихорадка	Повышенная температура замедляет рост бактерий
Воспалительная реакция	Ограничивает распространение микроорганизмов
APOBEC3G (аполипопротеин B РНК-редактирующий фермент)	Вызывает гипермутацию в ретровирусной ДНК и мРНК

Следует обратить внимание, что врожденная часть наших защитных механизмов выполняет две основные функции: **убивает вторгающиеся микроорганизмы** и **активирует адаптивные иммунные процессы**. Некоторые компоненты врожденного иммунитета, такие как нейтрофилы, только убивают микроорганизмы, в то время как другие, например макрофаги и дендритные клетки, выполняют обе функции: убивают микроорганизмы и осуществляют презентацию антигенов хелперным Т-клеткам, которые активируют адаптивные иммунные процессы. Несмотря на то что врожденный иммунитет часто успешно уничтожает микроорганизмы и предотвращает инфекционные заболевания, этого, в конечном счете, недостаточно для выживания человека. Такое заключение основано на том, что, например, дети с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (ТКИ), у которых врожденный иммунитет функционирует нормально, но не ра-

ботает адаптивный иммунитет, страдают от повторяющихся, угрожающих жизни инфекций.

Некоторые компоненты врожденного иммунитета могут распознавать чужеродные агенты посредством детекции определенных углеводов или липидов на поверхности микроорганизмов, которые отличаются от тех, что свойственны человеческим клеткам. Компоненты врожденного иммунитета имеют рецепторы, называемые **образ-распознающими рецепторами** (PRR, от англ. *pattern-recognition receptors*), которые распознают молекулярные образы, называемые **патоген-ассоциированными молекулярными образами** (ПАМО) (от англ. *patogen-associated molecular patterns*), на поверхности многих микроорганизмов, и, что очень важно, таких же образов нет на клетках человека. Используя эту стратегию, компоненты врожденного иммунитета не должны иметь строго специфические рецепторы для каждого вида микроорганизмов, но при этом могут различать «чужое» и «свое».

Наиболее важными из образ-распознающих рецепторов являются **toll-подобные рецепторы** (TLR, от англ. *toll-like receptor*). Это семейство включает 10 рецепторов, которые располагаются в основном на поверхности трех типов клеток: макрофагов, дендритных клеток и тучных клеток. Toll-подобные рецепторы распознают различные микробные компоненты, а затем активируют транскрипционные факторы, которые стимулируют синтез нескольких провоспалительных цитокинов. Это инициирует иммунный ответ, предназначенный для защиты именно от данного вида микроорганизмов.

Следует отметить, что тип иммунной защиты человека может отличаться в зависимости от типа внедряющихся микроорганизмов. Например, гуморальный (с помощью антител) ответ возникает против только одного типа бактерий, в то время как клеточная реакция осуществляется в ответ на различные их типы. Процесс, который определяет тип иммунной реакции, зависит от цитокинов, выделяемых макрофагами, а это, в свою очередь, зависит от того, какой из образ-распознающих рецепторов активируется в организме, как описано в следующем пункте.

Приводим три примера такого распознавания.

(1) Эндотоксин является липополисахаридом (ЛПС) на поверхности большинства грамотрицательных бактерий (но не на человеческих клетках). Липид А, представляющий собой часть ЛПС, является наиболее важной причиной септического шока и смерти у госпитализированных пациентов. После разрушения бактериальной поверхности ЛПС связывается с ЛПС-связывающим белком, являющимся нормальным компонентом плазмы крови. Этот белок транспортирует ЛПС на рецептор CD14, расположенный на поверхности макрофагов. ЛПС стимулирует образ-распознающий рецептор TLR4, который передает сигнал через несколько интермедиатов в ядро клетки. Это стимулирует продукцию ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухолей (ФНО), индуцирует костимуляторный белок B7, необходимый для активации хелперных Т-клеток и выработки антител. Следует заметить, что другой образ-распознающий рецептор, TLR2, сигнализирует о наличии грамположительных бактерий и дрожжей, потому что они имеют отличающийся молекулярный паттерн. Лекарственные препараты, которые изменяют действие этих toll-подобных

рецепторов, могут играть важную роль в предотвращении эндотоксин-опосредованного септического шока — ведущей причины смерти госпитализированных пациентов.

(2) Многие бактерии и дрожжи имеют на поверхности полисахарид маннан, который отсутствует на клетках человека. (Маннан является полимером моносахарида маннозы.) Распознающий рецептор, называемый **маннан-связывающим лектином** (МСЛ) (также известный как маннозо-связывающий белок), соединяется с маннаном на поверхности микроорганизмов, при этом активируется комплемент (см. гл. 63). В результате происходит гибель микроорганизмов. МСЛ также активизирует фагоцитоз (действует как опсонин) с помощью рецепторов, которые расположены на поверхности макрофагов, является нормальным белком сыворотки крови, концентрация которого в плазме значительно увеличивается во время острой фазы иммунной реакции.

(3) Часть пептидогликана клеточной стенки бактерий распознается **NOD-белками** (рецепторы распознавания паттерна). NOD-белки находятся в цитоплазме клеток человека, например, макрофагов, дендритных клеток, а также эпителиальных клеток, следовательно, они играют важную роль в реакции врожденного иммунитета на внутриклеточные бактерии, такие как листерии.

Острая фаза иммунной реакции характеризуется повышением уровня различных белков плазмы, например С-реактивного белка и маннозо-связывающего белка, которые также являются частью врожденного иммунитета. Эти белки синтезируются в печени, осуществляют неспецифическую реакцию связывания с микроорганизмами и отвечают на другие формы повреждения тканей. Печень синтезирует эти белки в ответ на действие определенных цитокинов, а именно ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО, которые выделяются макрофагами после воздействия микроорганизмов. Цитокины ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО часто называют **провоспалительными цитокинами**, так как они усиливают воспалительную реакцию.

Некоторые белки острой фазы иммунной реакции связываются с поверхностью бактерий и активируют комплемент, который может убивать бактерии. Например, С-реактивный белок связывается с углеводами клеточной стенки пневмококка (*Streptococcus pneumoniae*), а МСЛ связывается с маннаном (маннозой) на поверхности многих бактерий.

Еще одним важным компонентом врожденного иммунитета являются **дефензины** — положительно заряженные (т. е. катионные) белки, которые создают поры в мембранах бактерий и тем самым убивают их. Каким образом они различают микроорганизмы и клетки нашего организма, неизвестно. Локализуются дефензины в основном в желудочно-кишечном тракте и нижних отделах дыхательных путей. Нейтрофилы и клетки Панета в кишечных криптах содержат один тип дефензинов (α-дефензины), тогда как в дыхательных путях вырабатываются различные дефензины под общим названием β-дефензины.

α-Дефензины обладают к тому же противовирусной активностью. Они препятствуют связыванию ВИЧ с CXCR4-рецептором и блокируют вход вируса в клетку. Продуцирование α -дефензинов может объяснить, почему у некоторых ВИЧ-инфицированных пациентов болезнь долго не прогрессирует.

Аполипопротеин B РНК-редактирующий фермент APOBEC3G является важным элементом врожденного иммунитета организма в борьбе против ретровирусной инфекции, особенно в отношении ВИЧ. APOBEC3G — это фермент, который вызывает гипермутацию в ретровирусной ДНК в результате дезаминирования цитозина в обеих молекулах, и мРНК, и ретровирусной ДНК. Эти молекулы инактивируются, и снижается инфекционность. ВИЧ способен защитить себя от такой врожденной оборонительной способности хозяина, производя белок Vif (от англ. *viral infectivity protein* — белок инфекционности вируса), который противодействует APOBEC3G, тем самым предотвращая возникновение гипермутации.

2. Адаптивный (приобретенный) иммунитет

Адаптивный иммунный ответ запускается **после атаки** чужеродного агента, повышается при **многократном воздействии**, и обладает **специфичностью**. Основными компонентами иммунитета этого типа являются выработка антител В-лимфоцитами и два типа Т-лимфоцитов, а именно хелперные Т-клетки и цитотоксические Т-клетки. Ответственные за адаптивный иммунный ответ клетки обладают **долговременной памятью** к специфическому антигену. Различают активный и пассивный адаптивный иммунитет. В гл. 58 описывается, каким образом обеспечиваются специфичность и память приобретенного иммунитета.

Макрофаги и такие антигенпрезентирующие клетки, как дендритные, играют важнейшую роль в иммунной системе, как врожденной, так и адаптивной

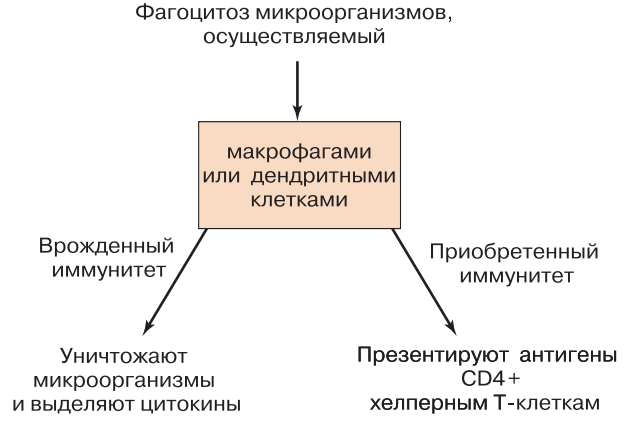


Рис. 57–4. Макрофаги и другие антигенпрезентирующие клетки, такие как дендритные клетки, участвуют в обеих ветвях иммунной системы: как врожденном иммунитете, так и адаптивном иммунитете. Эти клетки считаются частью врожденного иммунитета, потому что они фагоцитируют и убивают многие виды микроорганизмов, а также вырабатывают цитокины, которые вызывают воспаление. Они также являются частью адаптивного иммунитета, поскольку они презентируют антиген в ассоциации с белками MHC класса II CD4+ хелперным Т-клеткам. (Как и все другие клетки, обладающие ядром, они также могут представлять антиген в ассоциации с белками MHC класса I CD8+ цитотоксическим Т-клеткам.)

(рис. 57–4). При фагоцитозе и уничтожении микроорганизмов эти клетки функционируют как часть врожденного иммунитета, но при презентации антигена хелперным Т-лимфоцитам они активизируют адаптивную ветвь, что приводит к выработке антител и клеток, таких как цитотоксические Т-лимфоциты. Следует обратить внимание, что адаптивная часть иммунитета может быть активирована только после того, как врожденный иммунитет распознает микроорганизмы.

Активный и пассивный иммунитет

Защита организма с помощью **активного** иммунитета индуцируется после **контакта** с чужеродными антигенами, например микроорганизмами. Такой контакт возникает при клинической или субклинической инфекции, иммунизации с помощью живых или убитых инфекционных агентов или их антигенов либо при воздействии микробных продуктов (например, токсинов и анатоксинов). Во всех этих случаях клетки хозяина активно осуществляют иммунный ответ, который заключается в выработке антител и активированных хелперных и цитотоксических Т-лимфоцитов.

Главное преимущество активного иммунитета в том, что его реакции являются **долгосрочными** (табл. 57–5). Среди основных недостатков — **медленное начало действия**, особенно при первичном ответе (см. гл. 60).

Пассивный иммунитет обеспечивает сопротивление организма с помощью антител, выработанных **другим хозяином**. При введении антител против дифтерии, столбняка, ботулизма и т. д. большое количество антитоксинов сразу становится доступными для нейтрализации токсинов. Кроме того, для ограничения размножения вирусов во время инкубационного периода могут быть введены преформированные антитела против определенных вирусов (например, вирусов бешенства и гепатита В). При другой форме пассивного иммунитета IgG передаются от матери к плоду во время беременности, а IgA переходят от матери к новорожденному во время кормления грудью.

Основное преимущество пассивной иммунизации заключается в **немедленной доступности** сразу большого количества антител; среди недостатков — **короткий промежуток жизни** этих антител и вероятность возникновения реакций гиперчувствительности в случае использования глобулинов другого вида. (См. «Сывороточная болезнь» в гл. 65.)

Пассивно-активный иммунитет предполагает применение как преформированных антител (иммуноглобулинов) для обеспечения немедленной защиты, так и вакцинации, обеспечивающей долгосрочную защиту. Эти препара-

Таблица 57–5. Характеристика активного и пассивного иммунитета

	Посредники	Преимущества	Недостатки
Активный иммунитет	Антитела и Т-клетки	Длительный срок (годы)	Медленное начало
Пассивный иммунитет	Только антитела	Немедленная доступность	Короткая продолжительность (месяцы)

ты необходимо вводить в различных местах организма, чтобы предотвратить нейтрализацию иммуногенов в вакцине. Такой подход используется в профилактике столбняка (см. гл. 12 и 17), бешенства (см. гл. 36 и 39) и гепатита B (см. гл. 36 и 41).

Антигены

Антигены — это молекулы, которые реагируют с антителами, в то время как иммуногены — это молекулы, которые вызывают иммунный ответ. В большинстве случаев антигены являются иммуногенами, и эти два термина используются как синонимы. Однако есть некоторые важные исключения, например, гаптены. **Гаптен** не иммуногенен сам по себе, но может реагировать со специфическими антителами. Как правило, гаптены — это малые молекулы, но к ним относятся некоторые высокомолекулярные нуклеиновые кислоты. Гаптенами являются многие лекарственные препараты, например пенициллины, а также катехин в растительном масле, который вызывает сыпь.

Гаптены не иммуногенны, так как не могут активировать хелперные Т-клетки. Такая особенность обусловлена их неспособностью связываться с белками MHC потому, что они не являются полипептидами, а только полипептиды могут быть презентированы белками MHC. Кроме того, гаптены одновалентны и, следовательно, не могут активировать B-клетки (по сравнению с Т-независимыми реакциями поливалентных антигенов, описанных в гл. 58). Несмотря на то что гаптены не стимулируют первичный или вторичный ответ сами, они способны на это, если ковалентно связаны эпитопом белка-носителя (рис. 57–5). Тогда гаптен взаимодействует с рецептором IgM на поверхности B-клеток, и комплекс, состоящий из гаптена и белка-носителя интернализуется. В таком виде этот комплекс презентируется в ассоциации с белком MHC класса II хелперным Т-клеткам. Активированные хелперные Т-клетки затем продуцируют интерлейкины, которые стимулируют B-клетки для производства антител к гаптенам (см. гл. 58, с. 765).

Для того чтобы понять, как гаптены взаимодействуют с иммунной системой, необходимы два дополнительных условия. Во-первых, многие гаптены, такие как лекарственные препараты (например, пенициллин) и масло сумаха связываются с нормальными белками человека, к которым имеется толерантность. Комбинация гаптен–белок при этом становится иммуногенной, т. е. гаптен модифицирует белок так, что когда комплекс гаптен–белок презентируется белком MHC, то он распознается как чужеродный.

Во-вторых, в то время как большинство гаптенов одновалентны, реакции гиперчувствительности I типа, такие как анафилактическая реакция (см. гл. 65), требуют сшивки соседних IgE, чтобы запустить выделение медиаторов. Сам по себе одновалентный гаптен не может осуществлять такую сшивку, но когда много молекул гаптена связаны с белком-носителем, они расположены таким образом, что сшивка возможна. Вот таким образом одновалентные гаптены, например пенициллин, вызывают анафилактическую реакцию. Соответственно, пенициллин связывается с одним из белков человека для образования поперечных связок с IgE. Прекрасным примером этого является

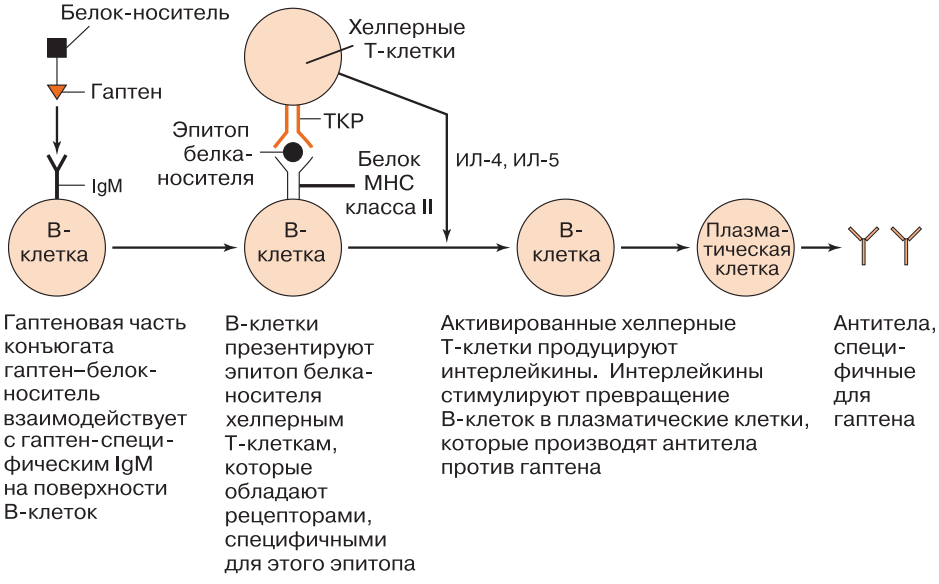


Рис. 57–5. Комплекс, состоящий из гаптена и белка-носителя, индуцирует антитела против гаптена. Гаптен, ковалентно связанный с белком-носителем, может индуцировать продукцию антител к гаптену по механизму, изображенному на рисунке. Гаптен сам по себе не может индуцировать выработку антител, так как хелперные Т-клетки не активируются непосредственно гаптеном. Несмотря на то что гаптен в одиночку (без белка-носителя) можно привязать к IgM-рецептору на поверхности В-клетки, интерлейкины, имеющие важное значение для превращения В-клетки в плазматическую клетку, не выделяются.

пенициллоил-полилизин (или пенициллин G), который используется в кожных пробах, чтобы определить, страдает ли пациент аллергией на пенициллин. В этом сложном соединении каждая молекула лизина в полилизине связана с молекулой пенициллина. Одновалентные молекулы пенициллина образуют «поливалентную» решетку и могут связать соседние IgE на поверхности тучных клеток. Последовательное выделение медиаторов вызывает реакцию «сыпи и воспалительной гиперемии» на коже пациентов, страдающих аллергией на пенициллин.

Взаимодействие антигена и антитела обладает высокой специфичностью, и эта особенность часто используется в диагностических лабораториях для идентификации микроорганизмов. Антиген и антитело связываются с помощью **слабых сил**, таких как водородные связи и силы Ван-дер-Ваальса, а не ковалентных связей. Сила связывания (сродство) пропорциональна совместимости антигена с местом конъюгации у антител, т. е. его способности к образованию большего числа этих связей. Аффинность антител увеличивается при последовательном воздействии специфического антигена (см. гл. 60). Чтобы выразить некоторые аспекты связывания, используется также еще одно понятие — авидность.

Молекулы, определяющие **иммуногенность**, имеют ряд особенностей.

Чужеродность

Как правило, молекулы, признаваемые «своими», не являются иммуногенными, т. е. организм человека толерантен к таким молекулам (см. гл. 66). Чтобы быть иммуногенными, молекулы должны быть признаны в качестве чужеродных.

Размер молекул

Наиболее мощными иммуногенами являются белки с высоким молекулярным весом, т. е. выше 100 000. Как правило, молекулы с молекулярным весом ниже 10 000 слабоиммуногенны, а очень маленькие, например аминокислоты, вовсе не являются иммуногенами. Некоторые «легкие» молекулы, например гаптены, становятся иммуногенными, только если связаны с белком-носителем.

Сложность химической структуры

Необходима определенная сложность химической структуры; например, гомополимеры аминокислот менее иммуногенны, чем гетерополимеры, содержащие две или три различные аминокислоты.

Антигенные детерминанты (эпитопы)

Эпитопы являются малыми химическими группами на поверхности молекул антигенов, которые могут распознавать антитела и реагировать с ними. Нередко антиген имеет несколько детерминант (эпитопов). Большинство антигенов обладают многими эпитопами, т. е. поливалентны. Как правило, размер эпитопа определяется пятью аминокислотами или сахарами. Главным критерием антигенной специфичности служит общая трехмерная структура.

Дозировка, способ и сроки введения антигена

Эти факторы также влияют на иммуногенность. Кроме того, генетическая конституция хозяина (HLA-гены) определяет, будут ли молекулы иммуногенными. Различные породы животных одного вида могут по-разному реагировать на один и тот же антиген.

Адъюванты

Адъюванты усиливают иммунный ответ на иммуноген. Они химически не связаны с иммуногеном и отличаются от белка-носителя, поскольку адъювант не имеет ковалентной связи с иммуногеном, в то время как белок-носитель ковалентно связан с ним. Адъюванты действуют по-разному: например, приводят к медленному высвобождению иммуногена, тем самым продлевая стимуляцию; повышают поглощение иммуногена антигенпрезентирующими клетками и вызывают костимуляцию молекул («вторичные сигналы») (см. гл. 58). Другим важным механизмом действия некоторых адъювантов является стимуляция toll-подобных рецепторов (см. с. 738 и 754) на поверхности макрофагов, которые

в результате продуцируют цитокины и повышают реакцию Т- и В-клеток на иммуноген (антиген). Некоторые вакцины для человека содержат такие адъюванты, как гидроксид алюминия или липиды.

Возраст и иммунный ответ

В начале и конце жизни, т. е. **у новорожденных и пожилых людей**, **иммунитет слабее**. Причины относительно пониженного иммунного ответа у новорожденных неясны, но у новорожденных функции Т-клеток, как представляется, менее эффективны, чем у взрослых. К плоду антитела поступают в первую очередь путем передачи материнских IgG через плаценту. Поскольку материнские антитела с течением времени распадаются (мало что остается через 3–6 месяцев после рождения), у ребенка появляется высокий риск заражения. Молозиво также содержит антитела, особенно секреторные IgA, защищающие новорожденных от различных респираторных и кишечных инфекций.

Плод может вырабатывать IgM-ответ на определенные (возможно, независимые от Т-клеток) антигены, например к *Treponema pallidum*, вызывающей сифилис. Вскоре после рождения начинают вырабатываться IgG и IgA. Реакция на белковые антигены, как правило, хорошая, поэтому вакцину против гепатита В можно вводить при рождении, а иммунизацию против полиовируса можно начинать в 2-месячном возрасте. Однако маленькие дети слабо реагируют на полисахаридные антигены, за исключением тех случаев, когда они сопряжены с белком-носителем. Например, пневмококковая вакцина, содержащая неконъюгированные полисахариды, не вызывает защитный иммунитет, когда вводится до 18-месячного возраста, в то время как пневмококковая вакцина, содержащая полисахариды, сопряженные с белком-носителем, эффективна и вводится уже в 2-месячном возрасте.

У пожилых людей иммунитет в целом снижается. Определенные антигены вызывают пониженную реакцию IgG, образуется меньше Т-клеток, и наблюдается снижение реакции гиперчувствительности замедленного типа. Как и у очень молодых, частота возникновения и тяжесть заболеваний у пожилых людей высоки. Частота появления аутоиммунных нарушений у них также высока, возможно, из-за снижения числа регуляторных Т-клеток, что позволяет аутореактивным Т-клеткам размножаться и вызывать заболевание.

Практические вопросы:

USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Иммунология», с. 1099) и Части XIII (с. 1141).

58

Клеточные основы иммунитета

Происхождение иммунных клеток

Способность реагировать на иммунологические раздражители обусловлена главным образом лимфоидными клетками. Во время эмбрионального развития клетки-предшественники в крови образуются в основном в печени плода и желточном мешке; в постнатальной жизни стволовые клетки формируются в костном мозге, а затем дифференцируются в клетки эритроидного, миелоидного или лимфоидного ряда. Последние включают две основные популяции лимфоцитов: **Т-** и **В-клетки** (рис. 58–1, табл. 58–1). Соотношение Т- и В-клеток составляет примерно 3:1. На рис. 58–1 показано происхождение В-клеток и двух типов Т-клеток: хелперных Т-клеток и цитотоксических Т-клеток. В табл. 58–1 сравниваются важные особенности В-клеток и Т-клеток. Эти функции будут подробно описаны ниже.

Т-клетки, предшественники дифференцируются в иммунокомпетентные Т-клетки в тимусе (вилочковой железе). Перед поступлением в тимус стволовые клетки не имеют рецепторов антигенов и лишены таких белков, как CD3, CD4, CD8 на своей поверхности. Во время прохождения через тимус они дифференцируются в Т-клетки, которые могут экспрессировать как рецепторы антигенов, так и различные CD-белки. Стволовые клетки, которые первоначально не экспрессируют ни CD4-, ни CD8-белки (дважды отрицательны), сначала дифференцируются в клетки, экспрессирующие как CD4, так и CD8 (дважды положительны), а затем уже преобразуются в клетки, экспрессиру-

Таблица 58–1. Сравнительная характеристика Т-клеток и В-клеток

Свойства и функции	Т-клетки	В-клетки
Наличие рецепторов антигенов на поверхности	Да	Да
Рецепторы антигенов распознают только процессированные белки, связанные с MHC-белком	Да	Нет
Рецепторы антигенов распознают целые, непроцессированные белки, и презентация белков с помощью MHC не требуется	Нет	Да
Наличие IgM на поверхности	Нет	Да
Наличие CD3-белков на поверхности	Да	Нет
Размножение клона клеток после контакта со специфическим антигеном	Да	Да
Синтез иммуноглобулинов	Нет	Да
Регулятор синтеза антител	Да	Нет
ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5 и синтез гамма-интерферона	Да	Нет
Эффекторы клеточного иммунитета	Да	Нет
Созревание в тимусе	Да	Нет
Созревание в фабрициевой сумке или ее эквиваленте	Нет	Да

ющие либо CD4-, либо CD8-белки. Дважды положительная Т-клетка дифференцируется в CD4-положительную клетку (CD4+), в случае, если она контактирует с клеткой, несущей белки MHC класса II; но если она контактирует с клеткой, несущей белки MHC класса I, то она будет дифференцироваться в CD8-положительную (CD8+) Т-клетку (мутантные мыши, не способные синтезировать белки MHC класса II, не образуют CD4+ клеток, что указывает на необходимость такого взаимодействия для дифференциации в одно-положительные клетки). Дважды отрицательные и дважды положительные клетки располагаются в коровой области тимуса, в то время как одно-положительные

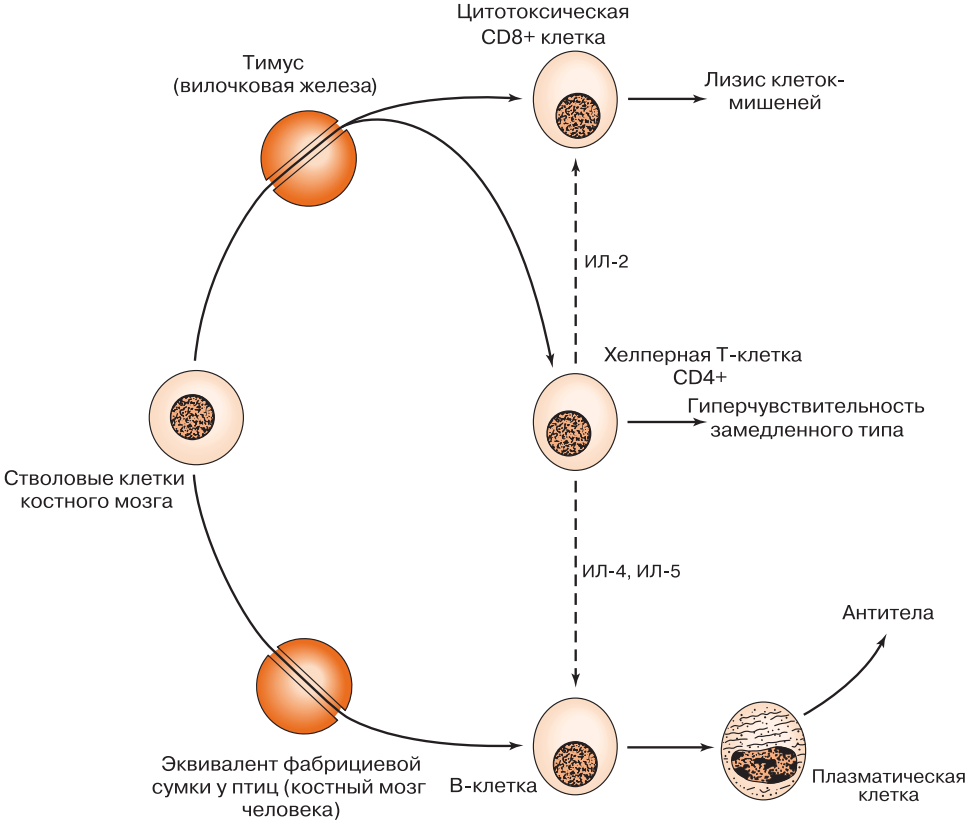


Рис. 58–1. Происхождение Т- и В-клеток. Стволовые клетки в костном мозге (или печени зародыша) служат предшественниками как Т-, так и В-лимфоцитов. В вилочковой железе (тимусе) стволовые клетки дифференцируются в Т-клетки, в костном мозге — в В-клетки. Находясь в тимусе, Т-клетки становятся либо CD4+ (хелперными) Т-клетками, либо CD8+ (цитотоксическими) Т-клетками. В-клетки могут дифференцироваться в плазматические клетки, которые производят большое количество антител (иммуноглобулинов). Пунктирные линии показывают взаимодействие, опосредованное интерлейкинами. (С разрешения из: Brooks GF *et al. Medical Microbiology*. 20th ed. Впервые опубликовано Appleton & Lange. Copyright 1995 McGraw-Hill.)

клетки располагаются в сердцевинной части, из которой мигрируют в кровь и ткани, окружающие тимус.

В тимусе проходит два очень важных процесса, называемых **тимусным обучением**.

(1) CD4+ и CD8+ клетки, несущие рецепторы антигенов к «своим» белкам, гибнут (**клональная делеция**) по механизму программированной смерти клеток (**апоптоза**) (рис. 58–2). Удаление этих аутореактивных клеток (**отрицательный отбор**) приводит к **толерантности** иммунной системы к нашим собственным белкам, т. е. аутотолерантности, что предотвращает возникновение аутоиммунных реакций (см. гл. 66).

Для того, чтобы отрицательный отбор был эффективным, эпителиальные клетки тимуса должны демонстрировать огромный набор «своих» белков. Транскрипционный регулятор, называемый аутоиммунным регулятором АИР (AIRE, от англ. *autoimmune requlator*), усиливает синтез этого множества собственных белков. Мутации в гене AIRE приводят к развитию аутоиммунных заболеваний (полиэндокринопатии).

(2) CD4+ и CD8+ Т-клетки, несущие рецепторы антигенов, которые не реагируют со «своими» MHC-белками (рис. 58–2), также уничтожаются. Это приводит к положительному отбору Т-клеток, которые хорошо реагируют со своими MHC-белками.

Процессы обучения Т-клеток приводят к способности реагировать как с чужеродными антигенами через их рецепторы антигенов, так и с собственными MHC-белками, что необходимо для эффективного иммунного ответа Т-клеток.

Следует обратить внимание, что MHC-белки выполняют две основные функции при иммунной реакции: одна из них — **положительный отбор** Т-клеток в тимусе, а другая, которая будет описана ниже, — **презентация антигенов** Т-клеткам, первый шаг необходимый для активации этих клеток. Белки MHC являются также наиболее важными антигенами, которые распознаются в процессе отторжения трансплантата (см. гл. 62).

При прохождении через тимус каждая из дважды положительных Т-клеток синтезирует отличающийся от других, весьма специфический рецептор антигена, называемый Т-клеточным рецептором, ТКР (TCR, от англ. *T-cell receptor*). Перестройка переменных, разнообразных и присоединяющихся генов (см. гл. 59), которые кодируют рецепторы, происходит в начале дифференциации Т-клеток и объясняет замечательную способность Т-клеток распознавать миллионы различных антигенов.

Некоторые Т-лимфоциты, возможно, до 40% от общего числа, развиваются не в тимусе, а в лимфоидной ткани кишечника ЛТК (GALT, от англ. *gut-associated lymphoid tissue*). Эти интраэпителиальные лимфоциты, или ИЭЛ, как считается, обеспечивают защиту от кишечных патогенных микроорганизмов. Их антигенные рецепторы и поверхностные белки отличаются от тех, которые характерны для лимфоцитов тимуса. ИЭЛ не могут заменить лимфоциты, развивающиеся в тимусе. Доказательством этого служит то, что у пациентов с синдромом Ди Джорджи (велокардиофациальным синдромом), у которых отсутствует тимус (см. гл. 68), развиваются глубокий иммунодефицит и множественные инфекции.

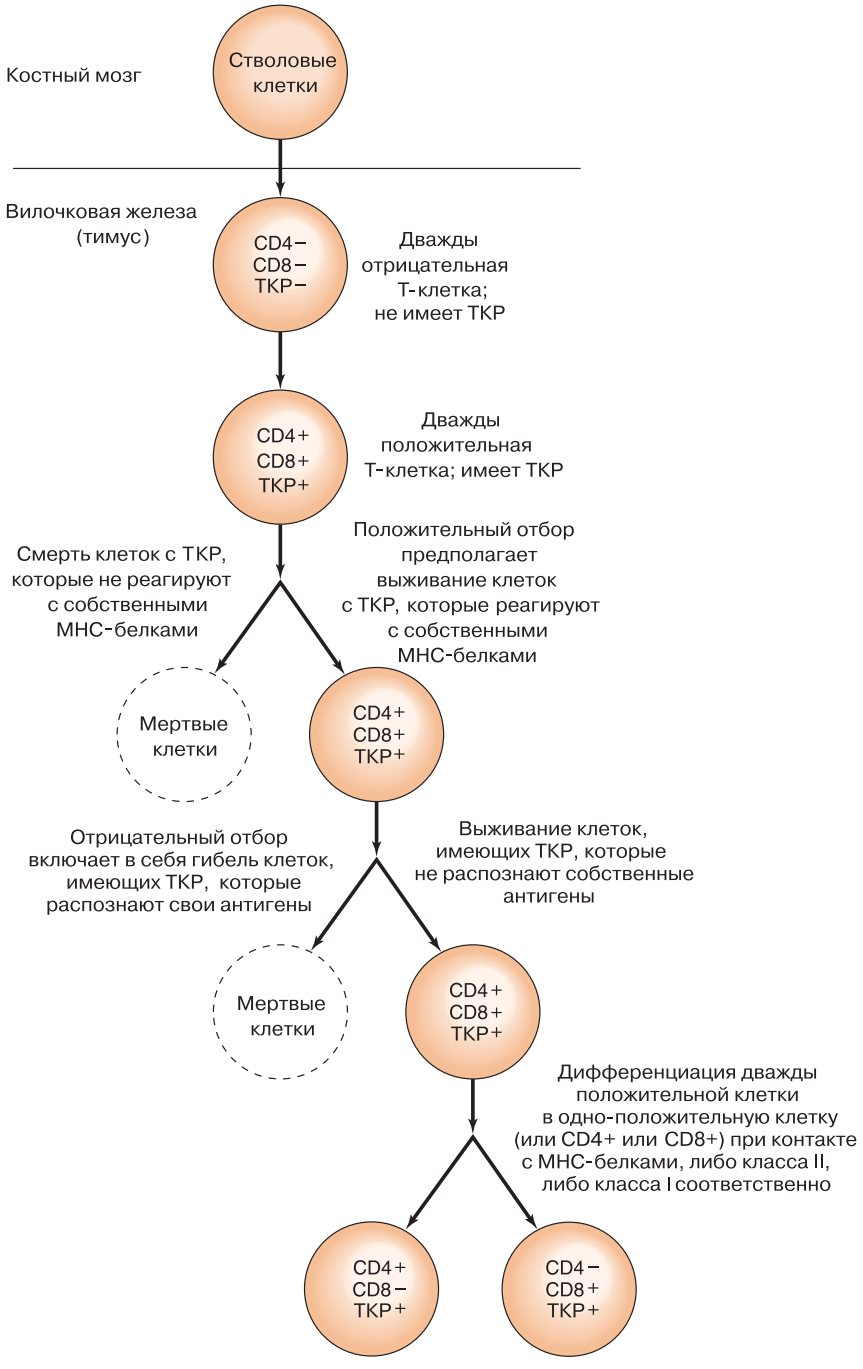


Рис. 58–2. Развитие Т-клеток. Обратите внимание на положительный и отрицательный отбор, который происходит в тимусе.

У взрослых тимус претерпевает обратное развитие, но Т-клетки продолжают вырабатываться. Было предложено два объяснения этого кажущегося парадокса. Во-первых, остатки тимуса продолжают функционировать на протяжении всей жизни, а, во-вторых, внетимусные лимфоузлы берут на себя функции исчезнувшего тимуса. Пациенты с удаленным тимусом все еще продолжают производить Т-клетки, что поддерживает последнее объяснение.

Предшественники В-клеток дифференцируются в иммунокомпетентные клетки в костном мозге, они не проходят через тимус.

В-клетки также проходят клональную делецию, антигенные рецепторы которых распознают собственные белки. Этот процесс, определяет толерантность и снижает опасность возникновения аутоиммунных заболеваний (см. гл. 66). Конкретные органы, в которых осуществляется клональное удаление В-клеток, не определены, но вилочковая железа к ним не относится.

Естественные киллерные клетки (NK, от англ. *natural killer cells*) представляют собой большие гранулярные лимфоциты, которые не проходят через вилочковую железу, не имеют антигенные рецепторы, не несут CD4- и CD8-белки. Они распознают и убивают клетки-мишени (вирус-инфицированные и опухолевые клетки) без презентации антигенов, связанных с белками MHC класса I или класса II. Естественные киллеры выбирают своей мишенью те клетки, которые не имеют на поверхности белков MHC класса I. Этот процесс обнаружения эффективен, так как многие клетки теряют способность синтезировать MHC-белки класса I после того, как они инфицируются вирусом (см. с. 773).

В отличие от Т-клеток, В-клеток и NK, которые дифференцируются из лимфоидных клеток, макрофаги возникают из миелоидных предшественников. Макрофаги имеют две важные функции: фагоцитоза и презентации антигена. Они не проходят отбор в вилочковой железе и не имеют антигенного рецептора. Эти клетки несут на своей поверхности белки MHC класса II, которые играют важную роль в презентации антигена хелперным Т-клеткам. Макрофаги также обладают белками MHC класса I, как и все имеющие ядро клетки. Белки на поверхности клеток, которые играют важную роль в иммунном ответе, приведены в табл. 58–2.

Таблица 58–2. Белки на поверхности клетки, играющие важную роль в иммунном ответе[1]

Тип клеток	Белки на поверхности клетки
Хелперные Т-клетки	CD4, TKP[2], CD8
Цитотоксические Т-клетки	CD8, TKP
В-клетки	IgM, B7
Макрофаги[3]	Белки MHC класса II
NK-клетки	Рецепторы к белкам MHC класса I
Все типы клеток, отличающиеся от зрелых эритроцитов[4]	Белки MHC класса I

[1] Существует много других белков на поверхности клетки, которые играют роль в иммунном ответе, но белки, перечисленные в этой таблице, наиболее важны для понимания фундаментальных аспектов этого процесса.

[2] TKP — Т-клеточный рецептор антигена.

[3] Макрофаги и другие антигенпрезентирующие клетки.

[4] Зрелые эритроциты не синтезируют белки MHC класса I, потому что они не имеют функционального ядра.

Т-клетки

Т-клетки выполняют несколько важных функций, которые можно разделить на две основные категории, а именно **регуляторные** и **эффекторные**. В регуляторной функции участвуют главным образом **хелперные** (CD4+) Т-клетки, которые производят **интерлейкины** (табл. 58–3). Так, например, хелперные Т-клетки синтезируют: (1) ИЛ-4 и ИЛ-5, которые помогают В-клеткам вырабатывать антитела; (2) ИЛ-2, который активизирует CD4- и CD8-клетки, и (3) гамма-интерферон, который активирует макрофаги, являющиеся основными медиаторами гиперчувствительности замедленного типа в отношении внутриклеточных микроорганизмов, таких как *Mycobacterium tuberculosis*. (Постулируется, что супрессорные Т-клетки снижают иммунную реакцию, но в точности функционирование этих клеток не определено.) Эффекторные функции осуществляются в основном с помощью цитотоксических (CD8+) Т-клеток, которые убивают инфицированные вирусом клетки, опухолевые клетки и аллогенные трансплантаты.

Таблица 58–3. Основные функции хелперных Т-клеток

Основные функции	Цитокины, которые опосредуют эти функции
Активация антиген-специфических хелперных Т-клеток для получения клона этих клеток	ИЛ-2
Активация цитотоксических Т-клеток	ИЛ-2
Активация В-клеток	ИЛ-4 и ИЛ-5
Активация макрофагов	гамма-интерферон

Т-клетки типов CD4 и CD8

В вилочковой железе, возможно, в наружных кортикальных клетках эпителия (клетках-«няньках»), Т-клетки-предшественники дифференцируются под влиянием гормонов тимуса (тимозинов и тимопоэтинов) в Т-клеточные субпопуляции. Эти клетки характеризуются наличием определенных поверхностных гликопротеинов, например, CD3, CD4 и CD8. **Все Т-клетки** на поверхности **имеют CD3-белки**, связанные с антигенными рецепторами (ТКР, см. ниже). CD3-комплекс, состоящий из пяти трансмембранных белков, участвует в передаче информации с внешней стороны клетки внутрь, что **антигенный рецептор занят**. Один из трансмембранных CD3-белков, зета-цепь, связан с тирозинкиназой, называемой *fyn* и участвующей в передаче сигнала. Сигнал передается через несколько вторичных посредников, которые описаны в разделе, посвященном активации (см. ниже). CD4 представляет собой единую трансмембранную полипептидную цепь, тогда как CD8 состоит из двух трансмембранных полипептидов. Сигналы могут передаваться также посредством тирозинкиназы (*lck*-киназы).

Т-клетки делятся на две основные категории в зависимости от того, какими белками на своей поверхности они обладают — CD4 или CD8. Зрелые Т-клетки имеют либо CD4-, либо CD8-белки, но не оба типа одновременно.

CD4-лимфоциты выполняют ряд **хелперных** функций. Они помогают: (1) В-клеткам развиваться в продуцирующие антитела плазматические клетки; (2) CD8 Т-клеткам развиваться в активированные цитотоксические Т-клетки и (3) макрофагам участвовать в реакции гиперчувствительности замедленного типа (например, ограничивать инфекцию *M. tuberculosis*). Эти функции выполняют две субпопуляции CD4-клеток: **Th-1 клетки** помогают активировать цитотоксические Т-клетки, продуцируя ИЛ-2, а также инициировать реакцию гиперчувствительности замедленного типа, продуцируя главным образом ИЛ-2 и гамма-интерферон, в то время как **Th-2 клетки** выполняют функцию помощников В-клеток, синтезируя в основном ИЛ-4 и ИЛ-5 (рис. 58–3). Отметим также, что цитокины, выделяемые Th-1 клетками (например, гамма-интерферон), помогают В-клеткам в процессе переключения синтеза белков (см. с. 765) для получения двух подклассов IgG (а именно IgG 1 и IgG 3), которые очень эффективно опсонизируют бактерии.

Одним из важных регуляторов баланса между клетками Th-1 и Th-2 является ИЛ-12, который синтезируется макрофагами. ИЛ-12 способствует увеличению числа Th-1 клеток, тем самым повышая активность организма в борьбе против микробов с помощью реакции гиперчувствительности замедленного типа (табл. 58–4). Другим важным регулятором является гамма-интерферон, который ингибирует выработку Th-2 клеток. CD4-клетки составляют около 65% от периферических Т-клеток и преобладают в сердцевинной части тимуса, миндалинах и в крови.

Для осуществления защитного иммунного ответа против конкретных микроорганизмов необходимо, чтобы соответствующие субпопуляции, т. е. либо Th-1, либо Th-2 клетки, играли доминирующую роль в иммунном ответе. Например, если человек инфицирован *M. tuberculosis* и Th-2 клетки при этом являются основными респондентами, будет стимулироваться гуморальный, а не клеточный иммунитет.

Гуморальный иммунитет не защищает от *M. tuberculosis* и пациент будет страдать от тяжелого туберкулеза. Аналогичным образом, если человек инфицирован *Streptococcus pneumoniae* и хелперные Th-1 клетки являются основными респондентами, то гуморальный иммунитет не будет стимулироваться и пациент будет страдать тяжелой пневмококковой инфекцией. В настоящее время точно неизвестно какие именно микроорганизмы активируют Th-1, а какие Th-2 клетки.

Таблица 58–4. Сравнение клеток Th-1 и Th-2

Свойства	Th-1	Th-2
Продуцируют ИЛ-2 и гамма-интерферон	Да	Нет
Продуцируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6 и ИЛ-10	Нет	Да
Повышают клеточный иммунитет, и в первую очередь гиперчувствительность замедленного типа	Да	Нет
В первую очередь повышают продукцию антител	Нет	Да
Стимулируются ИЛ-12	Да	Нет
Стимулируются ИЛ-4	Нет	Да

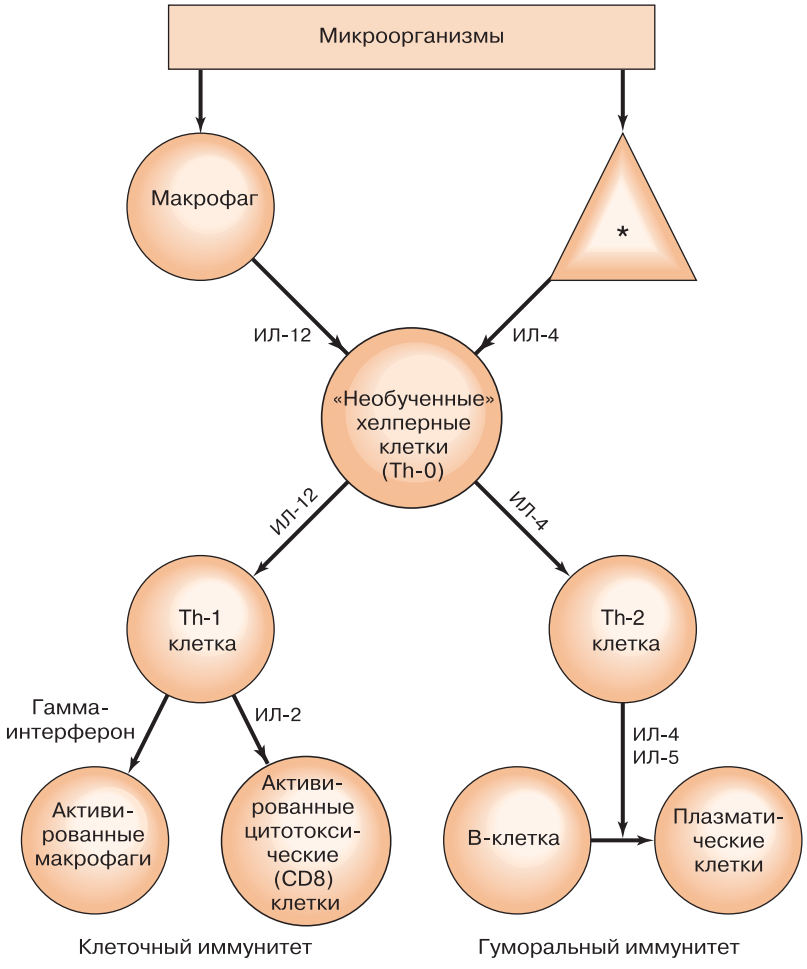


Рис. 58–3. Происхождение хелперных Th-1 и Th-2 клеток. На **левой** стороне рисунка изображено происхождение Th-1 клеток. Микроорганизмы поглощаются макрофагами, и выделяется ИЛ-12. ИЛ-12 индуцирует «необученные» (наивные) Th-0 клетки, после чего они становятся Th-1 клетками, которые производят гамма-интерферон и ИЛ-2. Эти цитокины участвуют в активации, соответственно, макрофагов и цитотоксических Т-клеток. Таким образом происходит запуск клеточного иммунитета. На **правой** стороне рисунка изображено происхождение хелперных Th-2 клеток. Микроорганизмы фагоцитируются клетками неизвестного типа (см. сноску ниже), при этом выделяется ИЛ-4. Последний индуцирует «необученные» Th-0 клетки, после чего они становятся Th-2 клетками, которые производят ИЛ-4 и ИЛ-5. Эти ИЛ участвуют в активации В-клеток, которые в результате становятся плазматическими и вырабатывают антитела. Одна важная регуляторная стадия не показана на этом рисунке, а именно то, что Th-2 клетки выделяют ИЛ-10, который подавляет синтез макрофагами ИЛ-12. Это направляет иммунную систему на формирование гуморального (выделение антител), а не клеточного ответа. * Клетки, продуцирующие ИЛ-4, который индуцирует наивные («необученные») хелперные Т-клетки, чтобы получить Th-2 клетки, еще не идентифицированы.

Каким образом стимулируется соответствующий ответ организма на инфекции, известно в случае одного клинически важного микроорганизма, а именно *M. tuberculosis*. Липопротеины этих бактерий взаимодействуют со специфическими toll-подобными рецепторами на поверхности макрофагов, что стимулирует производство макрофагами ИЛ-12. Последний направляет дифференциацию наивных Th-0 хелперных Т-клеток в хелперные Th-1 клетки, которые необходимы для запуска клеточного иммунитета и реакции гиперчувствительности замедленного типа против микроорганизма.

Подкласс CD4+ клеток, называемых **Th-17 клетками**, играет важную роль в **иммунитете слизистых оболочек**, особенно в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта. Эти клетки характеризуются тем, что продуцируют ИЛ-17, а не типичные для Th-1 клеток цитокины (гамма-интерферон) или характерный для Th-2 клеток ИЛ-4. ИЛ-17 способствует активному перемещению нейтрофилов к месту бактериальных инфекций. Одним из клинических проявлений, связанным с Th-17 клетками, является то, что их избирательно убивает **ВИЧ**. Потеря Th-17 клеток приводит к повышению инфицированности кровотока бактериями толстого кишечника, таких как кишечная палочка (*E. coli*).

CD8-лимфоциты выполняют цитотоксические функции, т. е. убивают вирусинфицированные, опухолевые и аллотрансплантатные клетки с помощью одного из двух механизмов: воздействия перфоринов, которые разрушают клеточные мембраны, или индукции программированной клеточной смерти (апоптоза). CD8-клетки преобладают в костном мозге человека и лимфоидной ткани кишечника и составляют около 35% от периферических Т-клеток.

Активация Т-клеток

Для активации хелперных Т-клеток необходимо, чтобы их клеточный рецептор распознавал комплекс на поверхности антигенпрезентирующих клеток (АПК), например, макрофагов и дендритных клеток[1], который состоит из **антигена** и **белка MHC класса II**.

Ниже приводится описание этого процесса активации, начиная с фагоцитирования чужеродного белка (или микоорганизма) антигенпрезентирующей клеткой. В цитоплазме макрофагов чужеродный белок расщепляется на мелкие пептиды, которые связываются с белками MHC класса II. Образовавшийся комплекс транспортируется на поверхность макрофага, где антиген, в ассоциации с белком MHC класса II, презентируется рецептору на CD4+ хелперной клетке. Аналогичные события происходят в инфицированной вирусом клетке, за исключением того, что расщепленный вирусный пептид связывается с белком MHC класса I, а не класса II. Комплекс транспортируется на поверхность, где вирусный антиген презентируется рецептору на **CD8+ цитотоксической клетке**. Следует помнить правило восьми: CD4-клетки взаимодействуют с белками

[1] Макрофаги и дендритные клетки служат наиболее важными АПК, однако В-клетки и клетки Лангерганса на коже также презентируют антиген, т. е. они также обладают белками MHC класса II на их поверхности. Важным первым шагом для некоторых АПК, например клеток Лангерганса в коже, является миграция с места инфекции в коже к ближайшей лимфоидной ткани, где они контактируют с хелперными Т-клетками.

MHC класса II ($4 \times 2 = 8$), а CD8-клетки взаимодействуют с белками MHC класса I ($8 \times 1 = 8$).

Существует много разных аллелей в пределах класса I и класса II MHC-генов, что обусловливает многообразие MHC-белков. Различные MHC-белки связываются с разными фрагментами пептида. Полиморфизм MHC-генов и, соответственно, белков, которые они кодируют, является средством презентации различных антигенов Т-клеточному рецептору. Отметим, что MHC-белки класса I и класса II могут только презентировать белки; другие типы молекул не могут связываться и, следовательно, не могут быть презентированы. Отметим также, что MHC-белки презентируют также пептиды, происходящие от своих собственных белков, так же как и от чужеродных. Поэтому осуществление иммунного ответа определяется тем, выживают ли Т-клетки, несущие рецептор, специфичный для данного пептида, в процессе положительного и отрицательного отбора в вилочковой железе.

Для активации Т-клеток необходимо костимулирование

Для активации Т-клеток необходимо два сигнала. Первым сигналом служит взаимодействие антигена и MHC-белка с Т-клеточным рецептором, специфичным для конкретного антигена (рис. 58–4). Для эффективной активации хелперных Т-клеток необходимо также выделение макрофагами **ИЛ-1**. Следует заметить, что когда Т-клеточный рецептор взаимодействует с белковым комплексом антиген–MHC-белок, CD4-белок на поверхности хелперных Т-клеток также взаимодействует с белком MHC класса II. В дополнение к связыванию CD4-белка с белком MHC класса II происходит взаимодействие и других белков для того, чтобы помочь стабилизировать контакт между Т-клеткой и АПК, например, LFA-1 белок[1] на Т-клетках (являющихся дважды CD4+ и CD8+) связывается с белком ICAM-1 на АПК.

Необходим также второй **костимуляторный сигнал**, т. е. B7-белок на антигенпрезентирующей клетке должен взаимодействовать с CD28-белком на поверхности хелперной Т-клетки (рис. 58–4). В случае поступления костимуляторного сигнала, хелперные Т-клетки выделяют ИЛ-2. Именно эта стадия имеет решающее значение для выработки хелперных Т-клеток, обладающих способностями выполнять свои регуляторные, эффекторные и запоминающие функции. Если же ТКР взаимодействует с антигеном (эпитопом), а костимуляторного сигнала не поступает, клетки переходят в состояние иммунологической толерантности, называемое **анергией** (см. гл. 66). Анергическое состояние специфично для конкретного эпитопа. Другие хелперные Т-клетки, специфичные для других эпитопов, не затрагиваются. Продукция костимуляторного белка зависит от активации toll-подобного рецептора на поверхности антигенпрезен-

[1] LFA-белки относятся к семейству белков клеточной поверхности, называемых интегринами, которые опосредуют адгезию к другим клеткам. Белки-интегрины встроены в поверхностную мембрану и имеют как вне-, так и внутриклеточный домен. Таким образом, они взаимодействуют и с другими клетками извне, и с цитоплазмой изнутри. Сокращения: LFA, от англ. *lymphocyte function-associated antigen* — функционально-связанный антиген лимфоцитов; ICAM, от англ. *intercellular adhesion molecule* — молекула межклеточной адгезии.

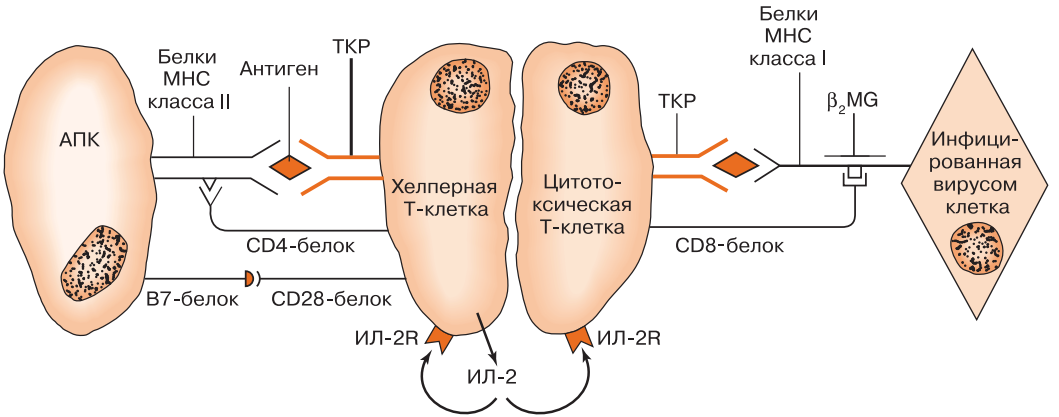


Рис. 58–4. Активация Т-клеток. **Слева:** АПК презентируют антиген, связанный с белками МНС класса II. Антиген распознается ТКР, специфичным именно для этого антигена, и хелперные Т-клетки активируются для продукции ИЛ-2. ИЛ-2 связывается со своим рецептором (ИЛ-2R) на хелперной Т-клетке и активирует ее. Следует обратить внимание, что CD4-белок на хелперной Т-клетке связывается с белком МНС класса II на АПК, который стабилизирует взаимодействие между двумя клетками, и что B7-белки на АПК должны взаимодействовать с CD28 хелперной Т-клетки для осуществления полной ее активации. **Справа:** вирус-инфицированные клетки презентируют вирусный антиген, связанный с белком МНС класса I. Вирусный антиген распознается Т-клеточным рецептором, специфичным для этого антигена. В сочетании с ИЛ-2, производимым хелперной Т-клеткой, активируется цитотоксическая Т-клетка для уничтожения вирус-инфицированных клеток. CD8-белок на цитотоксической Т-клетке связывается с белком МНС класса I на вирус-инфицированной клетке, который стабилизирует взаимодействие между двумя этими клетками. Следует отметить, что белок МНС класса II состоит из двух полипептидов, оба из которых кодируются генами в локусе HLA. В отличие от этого, белок МНС класса I состоит из одного полипептида, кодируемого в локусе HLA, и β_2-микроглобулина (β_2MG), кодируемого в другом локусе.

тирующей клетки. Чужеродные антигены, такие как бактериальные белки, индуцируют B7-белок, но не свои собственные антигены.

После активирования Т-клеток на их поверхности появляется другой белок, называемый CTLA-4 (от англ. *citotoxic T-lymphocyte antigen*-4 — антиген-4 цитотоксических Т-лимфоцитов), и связывается с белком B7, вытесняя белок CD28. **Взаимодействие B7-белка с CTLA-4 ингибирует активацию Т-клеток**, блокируя синтез ИЛ-2 (рис. 58–5). Это восстанавливает активированные Т-клетки в состоянии покоя и, тем самым, играет важную роль в Т-клеточном гомеостазе. Мутировавшие Т-клетки, у которых отсутствует CTLA-4 и, следовательно, не деактивированные, часто участвуют в аутоиммунных реакциях. Кроме того, введение CTLA-4 снижает отторжение органов при пересадке у экспериментальных животных.

Клиническое значение CTLA-4 ярко иллюстрирует эффективность препарата абатацепт (Оренсиа) при ревматоидном артрите. Абатацепт представляет собой синтетический белок, состоящий из CTLA-4 и Fc-фрагмента человеческого IgG. Fc-фрагмент обеспечивает устойчивость к деградации, в результате чего уровень CTLA-4 в плазме остается повышенным в течение более длительного периода, чем одного CTLA-4. Абатацепт способствует связыванию CTLA-4 с B7, тем самым вытесняя CD-28 из комплекса с B7. Это приводит к снижению активности хелперных Т-клеток и понижению воспалительной реакции.

Т-клетки распознают только белки

Т-клетки распознают *только* полипептидные антигены. Больше того, они распознают эти полипептиды только тогда, когда те презентированы и связаны с MHC-белками. Хелперные Т-клетки распознают антиген, связанный с MHC-белками класса II, тогда как цитотоксические Т-клетки распознают антиген, связанный с MHC-белками класса I. Это называется MHC-ограничением, когда два типа Т-клеток (CD4-хелперные и CD8-цитотоксические) являются «ограниченными», потому что они в состоянии распознавать антиген только тогда, когда тот презентирован «правильным» классом MHC-белков. Такое ограничение опосредовано специфическими участками связывания на Т-клеточном рецепторе, а также и на CD4- и CD8-белках, которые связываются со специфическими участками на MHC-белках классов II и I соответственно.

Вообще, белки MHC класса I презентируют **эндогенно синтезированные** антигены, например вирусные белки, в то время как белки MHC класса II презентируют антигены **внеклеточных** микроорганизмов, которые были фагоцитированы, например, бактериальные белки. Одним из важных следствий этих закономерностей является то, что убитые вирусные вакцины не активируют цитотоксические (CD8+) Т-клетки, потому что вирус не реплицируется внутри клеток и, следовательно, вирусные эпитопы не презентируются в ассоциации с белками MHC класса I. Белки MHC классов I и II более подробно описаны в гл. 62.

Это различие между эндогенно синтезированными и извне приобретенными белками достигается за счет их процессинга в различных компартментах в цитоплазме. Эндогенно синтезированные белки, например вирусные, расщепляются в протеосомах, и пептидные фрагменты связываются с TAP-транспортером

(от англ. *transporter associated with antigen processing*), который переносит фрагменты в шероховатый эндоплазматический ретикулум, где они ассоциируются с белками MHC класса I. Комплекс пептидного фрагмента и белка MHC класса I затем переносится через аппарат Гольджи к поверхности клетки. В отличие от эндогенных, приобретенные извне белки расщепляются на пептидные фрагменты в эндосомах, где фрагменты ассоциируются с белками MHC класса II. Эти комплексы затем мигрируют к поверхности клетки.

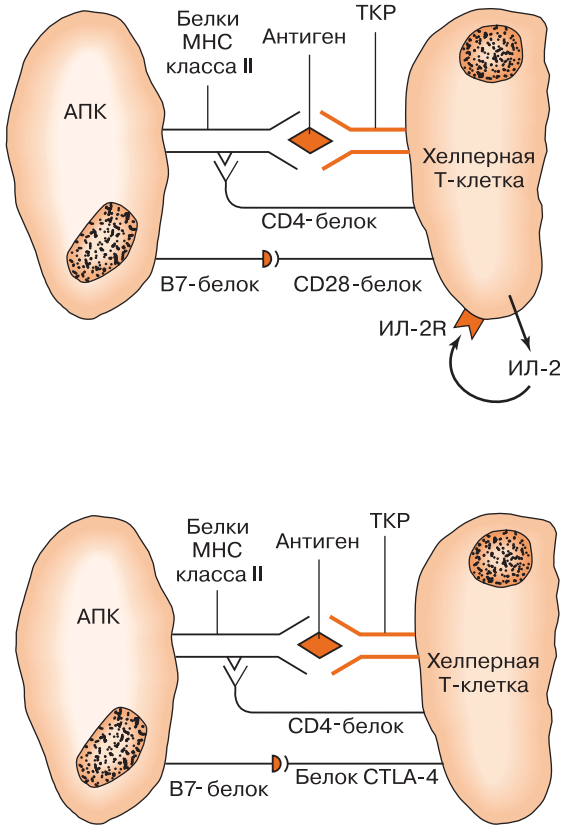


Рис. 58–5. Ингибирование активированных хелперных Т-клеток. Когда активированные хелперные Т-клетки больше не нужны, происходит их возврат в латентное состояние. При этом на поверхности хелперной Т-клетки появляется ингибиторный белок CTLA-4. Он связывается с B7 сильнее, чем CD28 и, таким образом, не позволяет белку CD28 взаимодействовать с B7. При этом подавляется синтез ИЛ-2 и Т-клетка входит состояние покоя. **Вверху:** активация хелперной Т-клетки происходит потому, что белок B7 выставлен на поверхности АПК и взаимодействует с CD28 на поверхности хелперных Т-клеток. (Это тот самый процесс, который изображен на левой стороне рис. 58–4). **Внизу:** белок CTLA-4 выставлен на поверхности АПК и взаимодействует с белком B7 на поверхности АПК. В результате прекращается синтез ИЛ-2. (С разрешения из: Pantaleo G *et al.* Mechanisms of disease: The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *NEJM.* 1993;328:327.)

Дополнительной защитой от связывания эндогенно синтезированных белков с белками MHC класса II является наличие так называемых «инвариантных цепей» (специальных полипептидов, участвующих в формировании и избавление белка MHC класса II). Такие полипептиды прикрепляются к белкам MHC класса II, когда те находятся за пределами эндосом. Инвариантные цепи разлагаются с помощью протеаз в эндосоме, что позволяет пептидному фрагменту прикрепляться к белкам MHC класса II только внутри этого компартмента.

B-клетки могут напрямую взаимодействовать с антигенами с помощью их поверхностных иммуноглобулинов (IgM и IgD). Антигены не могут быть презентированы B-клеткам в ассоциации с белками MHC класса II, как это происходит с T-клетками. Следует заметить, что B-клетки могут затем презентировать антиген после интернализации и процессинга хелперным T-клеткам в ассоциации с белками MHC класса II, расположенными на поверхности B-клеток (см. ниже раздел о B-клетках). В отличие от антигенных рецепторов на T-клетках, которые распознают только пептиды, антигенные рецепторы на B-клетках (IgM и IgD) способны распознавать много различных типов молекул, таких как пептиды, полисахариды, нуклеиновые кислоты, а также малые молекулы, например, лекарственные препараты, такие как пенициллин.

Это различие между T- и B-клетками объясняет взаимоотношения гаптенов и носителей, описанные в гл. 57. Чтобы стимулировать гаптен-специфическое антитело, гаптен должен быть ковалентно связан с белком-носителем. Гаптен связывается с IgM-рецептором на поверхности B-клетки. Этот IgM специфичен для данного гаптена, а не белка-носителя. Комплекс гаптен–носитель проходит интернализацию, и белок-носитель разлагается до малых пептидов, которые и презентируются в ассоциации с белками MHC класса II на хелперной T-клетке, обладающей специфичным рецептором для этого конкретного пептида. После этого хелперная T-клетка секретирует лимфокины, которые активируют B-клетку для выработки антител к этому гаптену.

Когда комплекс антигена и белка MHC на АПК взаимодействует с рецептором T-клетки, то передается сигнал с помощью CD3-белкового комплекса по нескольким различным путям, что, в конечном итоге, приводит к большому притоку кальция в клетку. (Детальное рассмотрение информации о пути передачи сигнала выходит за рамки этой книги, но известно, что стимуляция T-клеточного рецептора активирует серию фосфокиназ, которые затем активируют фосфолипазу C, а она расщепляет фосфоинозитид для образования инозитолтрифосфата, участвующего в открытии кальциевых каналов.) Кальций активирует серинфосфатазу кальциневрин. Кальциневрин перемещается в ядро и участвует в активации генов, кодирующих ИЛ-2 и рецептор ИЛ-2. (Функция кальциневрина блокируется циклоспорином, одним из наиболее эффективных препаратов, используемых для предотвращения отторжения органов при трансплантации (см. гл. 62).)

Конечным результатом серии этих событий является активация хелперной T-клетки для производства различных лимфокинов, например **ИЛ-2**, а также **рецепторов ИЛ-2**. ИЛ-2, известный также как фактор роста T-клеток, стимулирует хелперную T-клетку к размножению и образованию клона антигенспецифических хелперных T-клеток. Большинство клеток этого клона выполняют эффекторные и регуляторные функции, но некоторые из них становятся **клетками памяти** (см. ниже), которые впоследствии могут быстро активироваться при воз-

действии антигена. (Цитотоксические Т-клетки и В-клетки также могут образовывать клетки памяти.) Следует обратить внимание, что ИЛ-2 стимулирует CD8 цитотоксические Т-клетки, а также хелперные CD4 Т-клетки. Активированные CD4+ Т-клетки также продуцируют другой лимфокин, называемый **гамма-интерфероном**, который повышает экспрессию белка MHC класса II у антигенпрезентирующих клеток. Это увеличивает способность антигенпрезентирующих клеток презентировать антиген Т-клеткам и, тем самым, регулирует иммунный ответ. (Гамма-интерферон также усиливает бактерицидную активность макрофагов.)

Процесс активации Т-клеток не работает как простой переключатель. Связывание эпитопа Т-клеточным рецептором либо может привести к полной активации (при частичной активации вырабатываются лишь некоторые из лимфокинов), либо активация не осуществляется вовсе, в зависимости от того, какие пути передачи сигналов стимулируются данным специфическим эпитопом. Это важное наблюдение может иметь серьезные последствия для нашего понимания того, как хелперные Т-клетки формируют реакцию на инфекционные агенты.

Существует три гена в локусе класса I (A, B и C) и три гена в локусе класса II (DP, DQ и DR). Мы наследуем один набор генов класса I и один набор генов класса II от каждого родителя. Таким образом, наши клетки могут экспрессировать не менее шести различных белков класса I и шести различных белков класса II (см. гл. 62). Кроме того, существует несколько аллелей каждого локуса гена. Каждый из этих MHC-белков может презентировать пептиды с различной аминокислотной последовательностью. Это объясняет, в частности, нашу способность реагировать на различные антигены.

Т-клетки памяти

Т- и В-клетки памяти, как следует из названия, наделяют нашу иммунную защиту способностью реагировать быстро и энергично в течение многих лет после первоначального воздействия на нас микроорганизмов или других чужеродных веществ. Эта память, позволяющая осуществлять иммунный ответ на специфический антиген, связана с несколькими особенностями: (1) репродуцируется много клеток памяти, так что вторичный ответ сильнее, чем первичный, при котором реагирует очень мало клеток; (2) клетки памяти живут в течение многих лет и способны к самовоспроизведению; (3) клетки памяти активируются меньшим количеством антигена и требуют меньше костимуляторных факторов, чем интактные («необученные») и неактивированные Т-клетки, и (4) активированные клетки памяти производят большее количество интерлейкинов, чем «необученные» Т-клетки, при первичной активации.

Т-клеточный рецептор

Т-клеточный рецептор к антигену состоит из двух полипептидов, альфа- и бета-[1], которые связаны с CD3-белками.

[1] Некоторые ТКР имеют разные наборы полипептидов, называемых гамма и дельта. Эти ТКР необычны, потому что они не требуют, чтобы антиген был презентирован в ассоциации с MHC-белками. Гамма/дельта-Т-клетки составляют около 10% всех Т-клеток. Некоторые из Т-клеток, несущих эти Т-клеточные рецепторы, участвуют в клеточном иммунитете против *M. tuberculosis*.

Полипептиды Т-клеточного рецептора имеют сходство с тяжелыми цепями иммуноглобулина в том, что: (1) кодирующие их гены образуются путем перестройки нескольких участков ДНК (см. гл. 59); (2) существует несколько сегментов: V (вариабельный), D (разнообразный), J (присоединяющийся), C (константный), которые при перераспределении обеспечивают разнообразие, что приводит к увеличению числа различных белковых рецепторов до более чем 107; (3) в вариабельных областях существуют гипервариабельные домены; (4) два гена (*RAG-1* и *RAG-2*), которые кодируют ферменты рекомбиназы, катализирующие эти перестройки генов, в Т- и В-клетках аналогичны.

Следует заметить, что каждая Т-клетка имеет уникальный Т-клеточный рецептор на ее поверхности, а значит, у каждого человека существуют сотни миллионов различных ТКР. Активированные Т-клетки, как и активированные В-клетки, клонально размножаются для получения большого числа рецепторов, специфичных для данного антигена.

Несмотря на то что ТКР и иммуноглобулины (антитела) аналогичны в том отношении, что те и другие взаимодействуют с антигеном весьма специфическим образом, ТКР обладает двумя отличиями: (1) он имеет две цепи, а не четыре и (2) он распознает антиген только в сочетании с MHC-белками, тогда как иммуноглобулины распознают свободные антигены. Следует обратить внимание, что рецептор на поверхности В-клеток (IgM или IgG) распознает антиген непосредственно, без необходимости презентации с помощью MHC-белков. Кроме того, Т-клеточные белковые рецепторы всегда жестко прикреплены к наружной мембране. Не существует свободно циркулирующих форм ТКР, как это характерно для некоторых антител (например, мономерные IgM закреплены в мембране В-клеток, но существуют пентамерные IgM, циркулирующие в плазме крови).

Действие суперантигенов на Т-клетки

Некоторые белки, в частности энтеротоксины стафилококков и токсин синдрома токсического шока, выступают в качестве «суперантигенов» (рис. 58–6). В отличие от типичного антигена, который активирует одну (или несколько) хелперных Т-клеток, суперантигены называются как, потому что они активируют большое количество хелперных Т-клеток. Например, токсин синдрома токсического шока связывается непосредственно с белками MHC класса II без внутренней обработки токсина. Этот комплекс взаимодействует с вариабельной частью бета-цепи (Vβ) Т-клеточного рецептора многих Т-клеток[1].

После активации Т-клетки происходит выделение ею ИЛ-2, а также выделение ИЛ-1 и фактора некроза опухолей макрофагами. Образование интерлейкинов объясняет многие клинические проявления токсин-опосредованных стафилококковых заболеваний. Некоторые вирусные белки, например из вируса опухоли молочной железы мыши (ретровирус), также проявляют активность суперантигенов.

[1] Каждый суперантиген, например различные стафилококковые энтеротоксины, взаимодействует с различными Vβ-цепями. Эта особенность объясняет то, почему многие, но не все хелперные Т-клетки активируются различными суперантигенами.

Особенности Т-клеток

Т-клетки составляют 65–80% от рециркулирующего пула малых лимфоцитов. В лимфатических узлах они расположены во внутренней, подкорковой области, а не в зародышевых центрах. (В-клетки составляют большую часть из оставшегося пула малых лимфоцитов и находятся главным образом в зародышевых центрах лимфатических узлов.) Продолжительность жизни Т-клеток достаточно

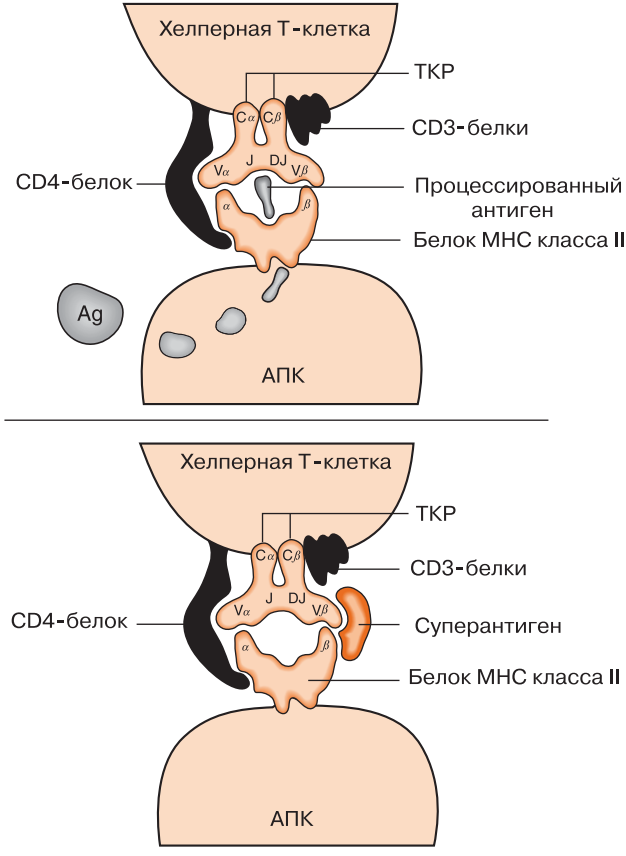


Рис. 58–6. Активация хелперных Т-клеток суперантигеном. **Вверху:** хелперная Т-клетка активируется презентацией процессированного антигена в ассоциации с белком МНС класса II антиген-специфической части Т-клеточного рецептора. Следует обратить внимание, что суперантиген не участвует и что активируются только одна или небольшое число хелперных Т-клеток, специфичных для данного антигена. **Внизу:** хелперная Т-клетка активируется связыванием суперантигена с вариабельной Vβ-цепью ТКР за пределами его антиген-специфического центра и без обработки АПК. В результате того, что суперантиген обходит антиген-специфический центр, он может активировать много хелперных Т-клеток. (С разрешения из: Pantaleo G *et al.* Mechanisms of disease: The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *NEJM*. 1993;328:327.)

велика и составляет месяцы или годы. Их деление можно стимулировать при воздействии определенных митогенов, например, фитогемагглютинина или конканавалина А (эндотоксин, представляет собой липополисахарид, обнаруживаемый на поверхности грамотрицательных бактерий и являющийся митогеном для В-клеток, но не для Т-клеток). Большинство Т-клеток человека имеют рецепторы для эритроцитов овцы на своей поверхности и могут образовывать с ними структуры в виде «розетки». Это явление служит средством идентификации Т-клеток в смешанной клеточной популяции.

Эффекторные функции Т-клеток

Существует два важных компонента защитных сил организма, опосредованных Т-клетками: гиперчувствительность замедленного типа и цитотоксичность.

Реакция гиперчувствительности замедленного типа

Реакция гиперчувствительности замедленного типа осуществляется, в частности, против антигенов **внутриклеточных микроорганизмов**, включая определенные микроскопические грибы, например *Histoplasma* и *Coccidioides*, и некоторые внутриклеточные бактерии, например *M. tuberculosis*. Реакция гиперчувствительности замедленного типа осуществляется с помощью **макрофагов** и **CD4-клеток**, в частности, Th-1 подкласса CD4-клеток. Важные интерлейкины для этих реакций включают гамма-интерферон, фактор активации макрофагов и фактор ингибирования миграции макрофагов. Интерлейкины продуцируются CD4-клетками, а макрофаги являются конечными эффекторами реакции гиперчувствительности замедленного типа. Дефицит клеточного иммунитета проявляется как повышение восприимчивости к инфицированию такими микроорганизмами.

В случае *M. tuberculosis* бактериальный липопротеин стимулирует специфический toll-подобный рецептор на поверхности макрофага, который сигнализирует клетке о необходимости синтезировать ИЛ-12. Последний индуцирует «необученные» хелперные Т-клетки дифференцироваться в хелперные Т-клетки Th-1 типа, которые участвуют в клеточной иммунной реакции (гиперчувствительности замедленного типа).

Клетки Th-1 продуцируют гамма-интерферон, который активирует макрофаги, повышая их способность уничтожать *M. tuberculosis*. Эта цепочка ИЛ-12–гамма-интерферон очень важна в способности нашей иммунной защиты контролировать инфекцию, вызванную внутриклеточными патогенами, такими как *M. tuberculosis* и *Listeria monocytogenes*.

Цитотоксичность

Цитотоксическая реакция преимущественно связана с уничтожением **инфицированных вирусом клеток** и **опухолевых клеток**, но играет важную роль и в **отторжении трансплантата**. В ответ на инфицированные вирусом клетки **CD8-лимфоциты** должны распознавать как вирусные антигены, так и молекулы класса I на поверхности инфицированных клеток. Для уничтожения инфицированных виру-

сом клеток цитотоксические Т-клетки должны быть активированы ИЛ-2, выделяемым хелперными (CD4+) Т-клетками. Чтобы стать активированными для синтеза ИЛ-2, хелперные Т-клетки распознают вирусные антигены, ассоциированные с молекулами класса II на антигенпрезентирующей клетке, например макрофаге. Активированные хелперные Т-клетки выделяют цитокины, такие как ИЛ-2, которые стимулируют формирование вирус-специфического клона активированных цитотоксических Т-клеток. Эти цитотоксические Т-клетки убивают инфицированные вирусом клетки с помощью перфорина и протеолитических ферментов, которые в инфицированных клетках называются **гранзимами**. Перфорин образует каналы в мембранах инфицированных клеток, содержимое клетки вытекает, и клетка погибает. Гранзимы представляют собой протеазы, разлагающие белки клеточной мембраны, что приводит к потере содержимого клетки. Они также активируют каспазы, которые инициируют апоптоз клеток. После уничтожения инфицированной вирусом клетки цитотоксическая Т-клетка сама по себе не повреждается и может продолжать уничтожать другие клетки, зараженные тем же вирусом. Цитотоксические Т-клетки не способны воздействовать на свободный вирус, а только на вирус-инфицированные клетки.

Третьим механизмом, посредством которого цитотоксические Т-клетки убивают клетки-мишени, является взаимодействие **Fas-Fas-лиганда** (FasL). Белок Fas присутствует на поверхности многих клеток. Когда рецептор цитотоксических Т-клеток распознает эпитоп на поверхности клетки-мишени, в самих цитотоксических Т-клетках индуцируется FasL. При взаимодействии FAS и FasL происходит апоптоз клеток-мишеней. NK-клетки могут также убивать клетки-мишени посредством Fas–FasL-индуцированного апоптоза.

В дополнение к прямому уничтожению цитотоксическими Т-клетками инфицированных вирусом клеток последние могут быть ликвидированы сочетанием IgG и фагоцитов. В этом процессе, называемом **антитело-зависимой клеточной цитотоксичностью** (АЗКЦ), антитела, связанные с поверхностью инфицированной клетки, распознаются IgG-рецепторами на поверхности фагоцитирующих клеток, например макрофагов или естественных киллеров, и инфицированная клетка погибает. АЗКЦ способствует также уничтожению гельминтов (глистов). В этом случае в качестве антител участвуют IgE, а в качестве эффекторных клеток — эозинофилы. IgE связываются с поверхностными белками червя, а на поверхности эозинофилов появляются рецепторы для тяжелой эпсилон-цепи иммуноглобулина. Главный основной белок, расположенный в гранулах эозинофилов, высвобождается наружу и повреждает поверхность червя.

У многих опухолевых клеток образуются новые антигены на их поверхности. Эти антигены, связывающиеся с белками MHC класса I, распознаются цитотоксическими Т-клетками, которые при этом стимулируются и начинают выделять ИЛ-2. Образующийся в результате размножения клон цитотоксических Т-клеток может уничтожать опухолевые клетки. Это явление получило название **иммунного надзора**.

В ответ на аллотрансплантаты цитотоксические (CD8) клетки распознают белки MHC класса I на поверхности чужеродных клеток. Хелперные CD4-клетки распознают чужеродные белки MHC класса II на некоторых клетках трансплантата, например на макрофагах и лимфоцитах. Активированные хел-

перные клетки секретируют ИЛ-2, который стимулирует цитотоксические клетки к формированию клеточного клона. Эти цитотоксические клетки уничтожают клетки аллотрансплантата.

Регуляторные функции Т-клеток

Т-клетки играют центральную роль в регуляции как гуморального (посредством антител), так и клеточного ответа иммунной системы.

Синтез антител

Для синтеза антител В-клетками обычно требуется участие хелперных Т-клеток (**реакция**, **зависимая от Т-клеток**), однако продукция антител к некоторым антигенам, например полимерным (поливалентным) макромолекулам, таким как бактериальные капсульные полисахариды, **не зависит от Т-клеток**. Эти полисахариды представляют собой длинные цепочки, состоящие из повторяющихся субъединиц некоторых сахаров. **Повторяющиеся субъединицы выступают в качестве поливалентного антигена**, который связывается перекрестными связями с IgM-антигенным рецептором на В-клетке и активирует ее в отсутствие хелперных CD4-клеток. Другие макромолекулы, такие как ДНК, РНК и многие липиды, также вызывают независимые от Т-клеток реакции.

В другой зависимой от Т-клеток реакции В-клетки используются в качестве антигенпрезентирующих клеток, хотя, как правило, эту функцию выполняют макрофаги. В этом случае, антиген связывается с поверхностью IgM или IgD, затем проникает внутрь В-клетки и фрагментируется. Некоторые из этих фрагментов возвращаются на поверхность в ассоциации с белками MHC класса II (рис. 58–7А)[1].

Эти фрагменты взаимодействуют с рецептором на хелперной Т-клетке, и если на В-клетки, взаимодействующие с CD28-белком на поверхности хелперной Т-клетки, подается костимуляторный сигнал с помощью В7-белка, то хелперная Т-клетка стимулируется для синтеза лимфокинов, например ИЛ-2, фактора роста В-клеток (ИЛ-4), а также фактора дифференцировки В-клеток (ИЛ-5). ИЛ-4 и ИЛ-5 вызывают «переключение класса иммуноглобулинов» с IgM, которые являются первым классом производимых иммуноглобулинов, на другие классы, а именно IgG, IgA и IgE (см. конец гл. 59). Эти факторы стимулируют В-клетки делиться и дифференцироваться во многие плазматические клетки, продуцирующие антитела.

Следует обратить внимание, что одних интерлейкинов не достаточно для активации В-клеток. Мембранный белок на активированных хелперных Т-клетках, называемый CD40-лигандом (CD40L), должен взаимодействовать с белком CD40 на поверхности В-клеток, чтобы стимулировать дифференцировку В-клеток в продуцирующие антитела плазматические клетки (рис. 58–7Б). Кроме того, для усиления взаимодействия между хелперными Т-клетками и антигенпрезентирующими В-клетками служат и другие белки на поверхности этих клеток, например, CD28 на Т-клетках взаимодействует с В7 на В-клетках, а также LFA-1

[1] Важное различие между В- и Т-клетками в том, что В-клетки узнают антиген самостоятельно, а Т-клетки — только в ассоциации с белками MHC.

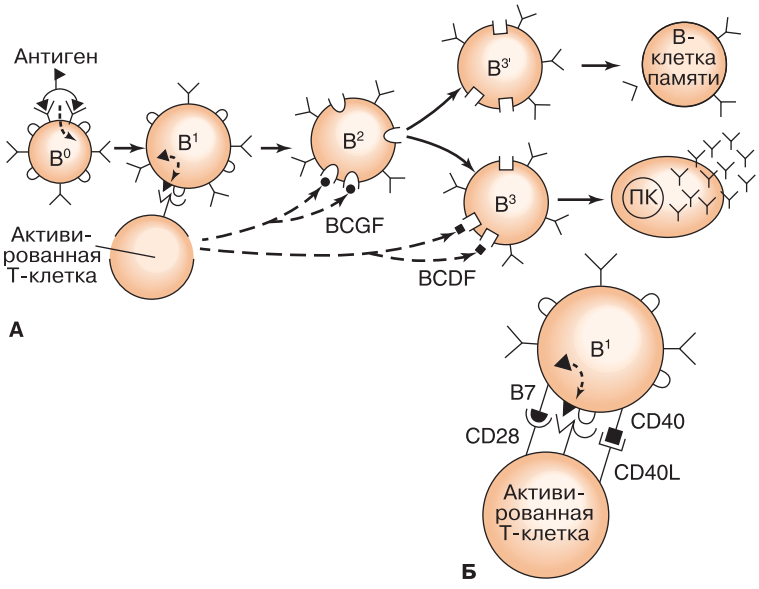


Рис. 58–7. А: Активации В-клетки хелперными Т-клетками. B^0 представляет собой покоящуюся В-клетку, к которой присоединяется поливалентный антиген () посредством мономерных IgM-рецепторов (Y). Антиген интернализуется, и его фрагмент (▲) возвращается на поверхность в ассоциации с молекулой класса II (□). Рецептор на поверхности активированной Т-клетки распознает комплекс на поверхности В-клетки, и Т-клетка производит факторы роста В-клеток (BCGF, ИЛ-4, ●), а также факторы дифференцировки В-клеток (BCDF, ИЛ-5, ■). Эти факторы вызывают развитие B^1-клетки и образование B^2- и B^3-клеток, которые дифференцируются в клетки, продуцирующие антитела (например, пентамер IgM) плазматических клеток (ПК). Кроме того, образуются В-клетки памяти. **Б:** Индуцибельный белок (□) на В-клетке должен взаимодействовать с CD28-белком на хелперной Т-клетке для того, чтобы полностью активировать хелперную Т-клетку, а CD40L (CD40-лиганд) на хелперной Т-клетке должен взаимодействовать с CD40 на В-клетке для того, чтобы В-клетка была активирована и синтезировала полный спектр антител. (С разрешения из: Stites DP, Terr A, eds. *Basic & Clinical Immunology*. 7th ed. Впервые опубликовано Appleton & Lange. Copyright 1991 McGraw-Hill.)

на Т-клетках взаимодействует с ICAM-1 на В-клетках. (Существуют также ICAM-белки на Т-клетках, которые взаимодействуют с белками LFA на В-клетках.)

При иммунной реакции, зависимой от Т-клеток, производятся все классы антител (IgG, IgM, IgA и др.), в то время как при **иммунных реакциях, не зависимых от Т-клеток, в первую очередь производятся IgM**. Это указывает на то, что для переключения синтеза иммуноглобулинов, активированного хелперными Т-клетками, требуются лимфокины. В случае зависимого от Т-клеток иммунного ответа вырабатываются В-клетки памяти, в то время как в случае независимого от Т-клеток иммунного ответа В-клетки памяти не производятся и вторичного иммунного ответа не наблюдается (см. гл. 60). Независимая от Т-клеток реакция является главным ответом организма на капсулярные полисахариды бактерий, потому что эти молекулы не проходят эффективной об-

работки и презентации антигенпрезентирующими клетками и, следовательно, не активируют хелперные Т-клетки. Наиболее вероятная причина этого в том, что полисахариды не связываются с белками MHC класса II, как это происходит в случае пептидных антигенов.

Клеточный иммунитет

При клеточном иммунном ответе начальные события подобны описанным выше для гуморального иммунитета, связанного с выработкой антител. Антиген обрабатывается в макрофагах, фрагментируется и презентируется в ассоциации с молекулами MHC класса II на поверхности клетки. Этот комплекс (антиген–молекула MHC) взаимодействует с рецептором на хелперной Т-клетке и стимулируется для синтеза таких лимфокинов, как ИЛ-2 (фактор роста Т-клеток), который обусловливает рост специфических хелперных и цитотоксических Т-клеток.

Супрессия некоторых иммунных реакций

Субпопуляция Т-клеток, называемых регуляторными Т-клетками (РТ), может подавлять (ингибировать) эффекторные функции CD4 (хелперных) и CD8 (цитотоксических) Т-клеток. (Эти клетки называются также супрессорными Т-клетками.) РТ-клетки составляют от 5 до 10% популяции CD4+ клеток и характеризуются тем, что обладают CD25-маркером. Кроме того, они продуцируют FoxP3, регулятор транскрипции различных генов. Отличительной чертой РТ-клеток, которые экспрессируют FoxP3, является синтез ингибиторного поверхностного белка CTLA-4. Пациенты, у которых РТ-клетки теряют способность продуцировать FoxP3, предрасположены к аутоиммунным заболеваниям, таким как системная красная волчанка и редкое Х-сцепленное заболевание, характеризующееся полиэндокринопатией и энтеропатией (IPEX).

В случае, когда появляется несоответствие в количественном соотношении или активности между клетками CD4 и CD8, эффективность клеточных иммунных механизмов значительно снижается. Например, при лепре наблюдается активное размножение *Mycobacterium leprae*, отсутствует реакция гиперчувствительности замедленного типа на антигены *Mycobacterium leprae*, не существует клеточного иммунитета на эти микроорганизмы, и наблюдается избыток CD8-клеток в областях поражений. Удаление некоторых CD8-клеток может восстановить клеточный иммунитет у таких пациентов и ограничить размножение микобактерий лепры. При синдроме приобретенного иммунодефицита нормальное соотношение клеток CD4:CD8 (>1,5) значительно снижается. Многие CD4-клетки разрушаются вирусом иммунодефицита человека, при этом количество CD8-клеток увеличивается. Такой дисбаланс, т. е. снижение хелперной активности и повышение супрессорной активности, предрасполагает к оппортунистическим инфекциям и возникновению некоторых опухолей.

Одной из важных составляющих реакции нашего организма на инфекцию является повышенная экспрессия белков MHC классов I и II, индуцированная различными цитокинами, особенно гамма-интерфероном. Повышенное ко-

личество MHC-белков приводит к увеличению презентации антигена и более эффективному иммунному ответу. Однако некоторые вирусы подавляют экспрессию белка MHC, повышая возможность своего выживания. Например, вирус гепатита B, аденовирус и цитомегаловирус могут предотвращать повышение экспрессии белка MHC класса I, снижая тем самым цитотоксический ответ Т-клеток против клеток, инфицированных этими вирусами.

B-клетки

B-клетки выполняют две важные функции: (1) дифференцируются в плазматические клетки и производят антитела и (2) могут презентировать антиген хелперным Т-клеткам.

Происхождение

В процессе эмбриогенеза предшественники B-клеток сначала обнаруживаются в печени плода. Оттуда они мигрируют в **костный мозг**, который является их основным местом пребывания у взрослого человека. В отличие от Т-клеток, им **не требуется нахождение в тимусе для созревания**. Предшественники B-клеток лишены поверхностных иммуноглобулинов и легких цепей, но у них присутствуют тяжелые μ-цепи в цитоплазме. Созревание B-клеток проходит в два этапа: антиген-независимый этап включает образование из стволовых клеток предшественников B-клеток и затем B-клеток, а в ходе антиген-зависимой фазы образуются клетки вследствие взаимодействия антигена с B-клетками, например, активированные B-клетки и плазматические клетки (рис. 58–8). На поверхности B-клеток располагается IgM, который служит рецептором для антигенов.

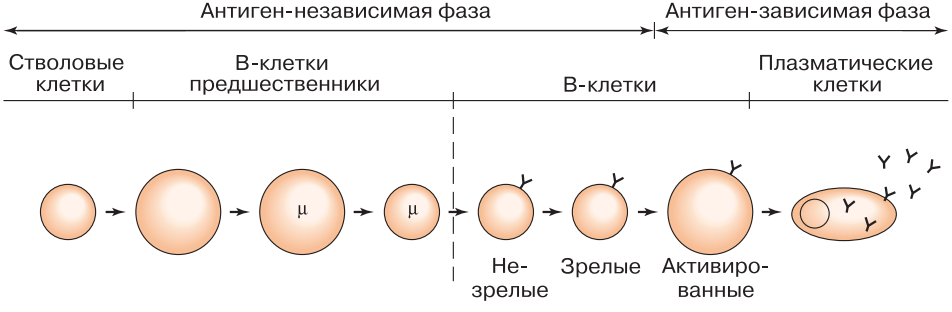


Рис. 58–8. Созревание B-клеток. B-клетки возникают из стволовых клеток, которые дифференцируются в B-клетки предшественники, экспрессирующие тяжелые μ-цепи в цитоплазме, а затем развиваются в B-клетки, экспрессирующие мономер IgM на клеточной поверхности. Это созревание происходит независимо от присутствия антигена. Активация B-клеток и дифференцировка в плазматические клетки зависит от антигена. Клетки слева от вертикальной пунктирной линии не имеют IgM на поверхности, а B-клетки, расположенные справа от вертикальной пунктирной линии, обладают IgM. Сокращения: μ — тяжелые цепи в цитоплазме, Y — IgM. (С разрешения из: Stites DP, Terr A, eds. *Basic & Clinical Immunology*. 7th ed. Впервые опубликовано Appleton & Lange. Copyright 1991 McGraw-Hill.)

Этот поверхностный IgM представляет собой мономер, в отличие от циркулирующего IgM, который является пентамером. Мономерный IgM на поверхности имеет внешний трансмембранный домен, который закрепляет белок в клеточной мембране. Такого домена нет у циркулирующего IgM пентамерной формы. Поверхностный IgD на некоторых В-клетках также может служить антигенным рецептором. Предшественники В-клеток находятся в костном мозге, в то время как сами В-клетки циркулируют в крови.

В-клетки составляют около 30% рециркуляционного пула малых лимфоцитов, их жизненный цикл невелик и составляет дни или недели. Каждый день производится примерно 10^9 В-клеток. В лимфатических узлах В-клетки располагаются в зародышевых центрах. Они локализуются в белой пульпе селезенки и в лимфоидной ткани кишечника, например, пейеровых бляшках.

Клональная селекция

Как возникают антитела? Подает ли антиген «команду» В-клеткам, чтобы вырабатывать антитела, или же антиген осуществляет «селекцию» В-клеток, наделенных соответствующим потенциалом для специфического антитела?

Очевидно, что именно последний вариант, т. е. **клональная селекция**, объясняет механизм образования антител. Каждый человек обладает большим пулом В-лимфоцитов (около 10^7). Каждая из иммунологически полноценных В-клеток несет на своей поверхности рецептор (IgM или IgD), который может реагировать только с одним антигеном (или группой антигенов, тесно связанных между собой), т. е. существует около 10^7 различных рецепторов, имеющих уникальную специфичность. Каждый антиген взаимодействует только с тем из лимфоцитов, который наиболее всего сочетается с ним по структуре своего поверхностного иммуноглобулинового рецептора. После связывания антигена данная В-клетка стимулируется к размножению и образует клон клеток. Эти отобранные В-клетки вскоре становятся плазматическими и выделяют антитела, специфичные для данного антигена. Плазматические клетки синтезируют иммуноглобулины с той же антигенной специфичностью (т. е. они имеют те же тяжелые и те же легкие цепи), что и иммуноглобулины, которые были у отобранных В-клеток. Антигенная специфичность не меняется при переключении класса тяжелых цепей (см. гл. 59).

Следует обратить внимание, что клональный отбор происходит и с Т-клетками. Антиген взаимодействует со специфическим рецептором, локализованным на поверхности CD4+ или CD8+ Т-клеток. Это определяет «выбор» данной клетки и активирует ее размножение и превращение в клон клеток с одной и той же специфичностью.

Активация В-клеток

Рассмотрим В-клетки как антигенпрезентирующие клетки. Поливалентный антиген связывается с поверхностным IgM (или IgD), и осуществляются поперечные сшивки с соседними молекулами иммуноглобулинов. Иммуноглобулины слипаются (агрегируют) с образованием «заплаток» («пэтчей», мелких скоплений иммуноглобулиновых рецепторов) и, в конечном итоге, перемеща-

ются на однин полюс клетки, образуя своеобразную «крышечку». Происходит эндоцитоз закрытого крышкой материала. Материал этой «крышечки» подвергается эндоцитозу, антиген процессируется, и на поверхности клетки появляются эпитопы в ассоциации с белками MHC класса II. Этот комплекс распознается хелперной Т-клеткой со специфическим рецептором для данного антигена на ее поверхности[1]. Теперь Т-клетка начинает продуцировать различные интерлейкины (ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-5), которые стимулируют рост и дифференцировку В-клеток.

При активации В-клеток для выработки ими полного спектра антител требуется два других взаимодействия в дополнение к распознаванию эпитопа на антигеном рецепторе Т-клетки и синтеза ИЛ-4 и ИЛ-5 хелперной Т-клеткой. Этими костимуляторными взаимодействиями, происходящими между поверхностными белками на Т- и В-клетках, являются следующие: (1) CD28 на Т-клетке должен связываться с B7 на В-клетке и (2) CD40L на Т-клетке должен прореагировать с CD40 на В-клетке. Взаимодействие CD28—B7 необходимо для активации Т-клетки при синтезе ИЛ-2, а взаимодействие CD40L—CD40 требуется для того, чтобы осуществлялось переключение от класса IgM к IgG и другим классам иммуноглобулинов.

Эффекторные функции В-клеток/плазматических клеток

Конечным результатом активации процесса производства многих плазматических клеток является выработка большого количества иммуноглобулинов, специфичных для эпитопов. Плазматические клетки секретируют тысячи молекул антител в секунду в течение нескольких дней, а затем погибают. Некоторые активированные В-клетки образуют клетки памяти, которые могут оставаться в неработающем состоянии в течение длительного времени, но активируются при повторном контакте с антигеном. Большинство В-клеток памяти имеют поверхностные IgG, которые служат в качестве антигенного рецептора, некоторые из них имеют IgM. Т-клетки памяти секретируют интерлейкины, которые повышают продукцию антител В-клетками памяти. Наличие этих клеток объясняет быстрое появление антител при вторичном иммунном ответе (см. гл. 60).

Антигенпрезентирующие клетки

Макрофаги

Макрофаги имеют три основные функции: фагоцитоз, презентирование антигенов и продукция цитокинов (табл. 58–5).

[1] Макрофаги, несущие антиген, связываются с белками MHC класса II и могут также презентировать антиген Т-клетке, что, в конечном счете, приводит к образованию антител. Как правило, В-клетки являются довольно слабыми активаторами «некоммитированных» («девственных») Т-клеток при первичном ответе, потому что В-клетки не выделяют ИЛ-1. Тем не менее В-клетки являются очень хорошими активаторами Т-клеток памяти, потому что для этого требуется незначительное количество ИЛ-1, если этот цитокин вообще необходим.

(1) **Фагоцитоз.** Макрофаги фагоцитируют бактерии, вирусы и другие чужеродные частицы. Их поверхностные Fc-рецепторы взаимодействуют с Fc-частью IgG, таким образом усиливая фагоцитоз опсонизированных микроорганизмов. Макрофаги обладают также рецепторами для еще одного важного опсонина — C3b. После поглощения фагосома, содержащая микроорганизмы, сливается с лизосомой. Внутри этой фаголизосомы микроорганизмы погибают за счет воздействия активных форм кислорода и активных соединений азота, а также лизосомальных ферментов.

(2) **Презентация антигена.** Чужеродные материалы фагоцитируются, попадают внутрь и подвергаются деградации, а фрагменты антигена презентируются на клеточной поверхности макрофагов (в ассоциации с белками MHC класса II) для взаимодействия с Т-клеточным рецептором CD4+ хелперных Т-клеток. Деградация чужеродного белка внутри клетки останавливается, когда фрагмент антигена ассоциируется с MHC-белком класса II в цитоплазме. Образовавшийся комплекс затем транспортируется на поверхность клетки с помощью специализированных «транспортных» белков.

(3) **Продукция цитокинов.** Макрофаги продуцируют несколько цитокинов (макрокинов, монокинов), наиболее важными из которых являются ИЛ-1 и ФНО. ИЛ-1 (эндогенный пироген) играет роль в активации хелперных Т-клеток, а ФНО является важным медиатором воспаления (см. с. 780). Кроме того, макрофаги производят важный хемокин ИЛ-8, который привлекает нейтрофилы и Т-клетки в область инфекции.

Таблица 58–5. Важные особенности макрофагов

Функции	Механизмы
Фагоцитоз	Поглощение и уничтожение микроорганизмов в фаголизосомах. Уничтожение путем воздействия активных форм кислорода — супероксидных радикалов, а также активной формы азота (оксида азота) и лизосомальных протеаз, нуклеаз и лизоцима
Презентация антигена	Презентация антигена, связанного с белками MHC класса II, CD4+ хелперным Т-клеткам. Кроме того, эти клетки несут B7-белок, который действует как костимулятор хелперных Т-клеток
Синтез цитокинов	Синтез и выработка цитокинов, таких как ИЛ-1 и ФНО, а также хемокинов, таких как ИЛ-8

Эти три функции значительно усиливаются, когда включается процесс так называемой **активации макрофагов**. Макрофаги первоначально активируются такими веществами, как бактериальные липополисахариды (ЛПС, эндотоксин), бактериальный пептидогликан и бактериальная ДНК. (ДНК человека метилирована, в то время как бактериальные ДНК неметилированы и поэтому воспринимаются как чужеродные.) Эти вещества взаимодействуют с toll-подобными рецепторами на поверхности макрофагов и сигнализируют клетке о необходимости продуцировать определенные цитокины. Макрофаги также активируются с помощью гамма-интерферона, выделяемого хелперными Т-клетками. Гамма-интерферон повышает синтез белков MHC класса II, что ускоряет презентацию антигена и повышает бактерицидную активность макрофагов.

Макрофаги образуются из гистиоцитов костного мозга и существуют в виде как свободных клеток, например моноцитов, так и фиксированных в тканях, например купферовских клеток печени. Макрофаги мигрируют к месту воспаления, привлекаемые определенными посредниками, особенно C5a — анафилатоксином, выделяющимся при активации каскада комплемента.

Дендритные клетки

Третий тип клеток, дендритные клетки, функционируют как специализированные антигенпрезентирующие клетки (макрофаги и B-клетки — два других типа), т. е. экспрессируют белки MHC класса II и презентируют антиген для CD4+ T-клеток. Эти клетки особенно важны, поскольку они являются основными индукторами первичного иммунного ответа. Название «дендритные» возникло потому, что клетки обладают многочисленными длинными и узкими отростками (напоминающими дендриты нейронов), что делает их очень эффективными при контакте с чужеродными материалами. Дендритные клетки в основном расположены в слизистых оболочках и коже, например клетки Лангерганса. Дендритные клетки мигрируют из периферических участков в кожу и слизистые оболочки, в локальные лимфатические узлы, где они презентируют антиген хелперным T-клеткам.

Результат взаимодействий антиген-презентирующих клеток, T-клеток и B-клеток

Интерактивный процесс инициируется поглощением микроорганизмов антигенпрезентирующими клетками, например фагоцитированием бактерий дендритными клетками в коже. Дендритные клетки, привлекаемые хемокинами, перемещаются в лимфатические узлы по лимфатическим сосудам. В лимфатическом узле они презентируют антиген T-клетке, обладающей рецептором, специфичным для данного антигена. Пока протекает этот процесс, циркулирующие фрагменты микроорганизмов попадают в лимфатические узлы, и там связываются непосредственно антигенным рецептором B-клетки (мембранный IgM). Антиген интернализуется, подвергается обработке и презентируется хелперным T-клеткам, имеющим соответствующие рецепторы. Различные хемокины и рецепторы хемокинов (например, CCR7) способствуют миграции этих клеток в сообщающиеся области лимфатических узлов, где высока вероятность их взаимодействия друг с другом. Близость B-клеток к хелперным T-клеткам позволяет интерлейкинам, производимым хелперными T-клетками, эффективно активировать синтез антител B-клетками.

Фолликулярные дендритные клетки

Внешний вид этих клеток аналогичен виду упоминавшихся выше дендритных клеток, но они существенно различаются по расположению и функции. Фолликулярные дендритные клетки (ФДК) локализуются в содержащих B-клетки за-

родышевых центрах фолликулов селезенки и лимфатических узлов. Они не презентируют антиген хелперным Т-клеткам, потому что не экспресируют белки MHC класса II. В отличие от обычных дендритных клеток, ФДК захватывают комплексы антиген–антитело Fc-рецепторами, расположенными на поверхности клеток. Комплексы антиген–антитело затем обнаруживаются активированными В-клетками. Продуцируемые такими В-клетками антитела претерпевают процесс аффинного созревания (повышения сродства антитела к антигену, который происходит при повторных воздействиях антигена). Процесс аффинного созревания описан в гл. 60. Кроме того, фолликулярные дендритные клетки производят хемокины, которые привлекают В-клетки в фолликулы селезенки и лимфатических узлов.

Естественные киллерные клетки

NK-клетки играют две важные роли в нашей врожденной иммунной защите: (1) убивают инфицированные вирусом клетки и (2) производят гамма-интерферон, который активирует макрофаги, чтобы те приобрели способность уничтожать фагоцитируемые бактерии (табл. 58–6).

NK-клетки специализируются на уничтожении инфицированных вирусом и опухолевых клеток, секретируя цитотоксины (перфорины и гранзимы), аналогичные тем, которые выделяют цитотоксические Т-лимфоциты, а также путем участия в Fas-Fas-лиганд-опосредованном апоптозе. Их называют естетсвенными киллерными клетками, потому что они активны без контакта с вирусом в прошлом, их воздействие не усиливается при повторных контактах с чужеродными агентами и они не обладают специфичностью для какого-либо вируса. NK-клетки могут убивать без выделения антител, но антитела (IgG) повышают их эффективность, и этот процесс называется антитело-зависимой клеточной цитотоксичностью (АЗКЦТ) (см. раздел об эффекторных функциях Т-клеток выше). Производимый макрофагами ИЛ-12 и интерфероны альфа- и бета-, выделяемые инфицированными вирусом клетками, являются мощны-

Таблица 58–6. Важные особенности NK-клеток

I. Природа NK-клеток
• Представляют собой большие гранулярные лимфоциты
• У NK-клеток отсутствуют Т-клеточный рецептор, CD3-белки и поверхностные IgM и IgD
• Для развития не требуется прохождение через тимус
• У пациентов при тяжелой комбинированной иммунодефицитной болезни (SCID) наблюдается нормальное количество NK-клеток
• Активность не повышается при воздействии антигенов в прошлом
II. Функции NK-клеток
• Уничтожение инфицированных вирусом и опухолевых клеток
• Уничтожение неспецифическое и не зависит от презентации чужеродного антигена белками MHC класса I
• Синтез гамма-интерферона, который активирует макрофаги для уничтожения фагоцитированных бактерий

ми активаторами NK-клеток. Примерно 5–10% периферических лимфоцитов являются NK-клетками.

Естетственные киллерные клетки являются лимфоцитами, несущими некоторые маркеры Т-клеток, но для созревания им не нужно проходить через тимус. У них нет иммунологической памяти и, в отличие от цитотоксических Т-клеток, отсутствуют Т-клеточные рецепторы, кроме того, процесс киллинга не требует распознавания MHC-белков. На самом деле, NK-клетки имеют рецепторы, которые обнаруживают присутствие белков MHC класса I на поверхности клеток. Если на поверхности какой-то клетки достаточно белков MHC класса I, то эта клетка не уничтожается NK-клетками. Многие инфицированные вирусом клетки и опухолевые клетки имеют значительно сниженное количество белков MHC класса I, и именно такие клетки распознают и уничтожают NK. Люди, у которых отсутствуют NK-клетки, предрасположены к опасным для жизни инфекциям, вызываемым, например, вирусом ветряной оспы и цитомегаловирусом.

NK-клетки обнаруживают присутствие опухолевых клеток, путем распознавания белка MICA (от англ. *MHC class I chain-related protein A*), который находится на поверхности многих опухолевых клеток, но отсутствует у нормальных клеток. Взаимодействие белка MICA с рецептором на NK-клетках является триггером для продукции цитотоксинов NK-клеткой и гибели опухолевых клеток.

Полиморфноядерные нейтрофилы

Нейтрофилы являются очень важным компонентом нашего врожденного иммунитета, и если они слишком малочисленны (нейтропения) или их функция слишком ослаблена, возникают тяжелые бактериальные инфекции, такие, например, как при хроническом гранулематозе. Цитоплазматические гранулы нейтрофилов окрашиваются в бледно-розовый (нейтральный) цвет красителями для крови, такими как краситель Райта, в отличие от эозинофилов и базофилов, гранулы которых окрашиваются, соответственно, в красный и синий цвета. Эти гранулы представляют собой лизосомы, которые содержат различные протеолитические ферменты, играющие важную роль в бактерицидном действии нейтрофилов. Процесс фагоцитоза и **бактерицидного** действия нейтрофилов подробно описан в гл. 8.

На поверхности нейтрофилов находят рецепторы для IgG, единственного вида иммуноглобулинов, которые способны опсонизировать, т. е. облегчать фагоцитоз бактерий. Следует обратить внимание, что на поверхности нейтрофилов отсутствуют белки MHC класса II и, следовательно, эти клетки не презентируют антиген хелперным Т-клеткам, что отличает их от макрофагов, которые также являются фагоцитами, но способны к презентированию антигена хелперным Т-клеткам.

Значение нейтрофилов двойственно. Положительная роль — в их мощной бактерицидной активности, а отрицательная в том, что при выходе из них протеолитических деградационных ферментов повреждаются окружающие ткани. Прекрасным примером последнего является повреждение почечных клубочков при остром стрептококковом гломерулонефрите. Повреждение происходит в результате действия ферментов нейтрофилов, которые привлекаются к почеч-

ным клубочкам с помощью C5a (компонент системы комплемента — системы обеспечения защиты организма от патогенов), активируемого комплексом антиген–антитело, располагающегося на гломерулярной мембране.

Эозинофилы

Эозинофилы — это лейкоциты, содержащие в цитоплазме гранулы, которые при окрашивании по Райту приобретают красный цвет. Красный цвет обусловлен отрицательно заряженным эозином красителя, связывающимся с положительно заряженными основными белками в гранулах. Содержание эозинофилов повышается при двух типах заболеваний: **паразитарных**, в особенности вызванных нематодами (см. гл. 56), и **аллергических**, таких как астма и сывороточная болезнь (см. гл. 65). Болезни, вызываемые простейшими, как правило, не характеризуется эозинофилией.

Функция эозинофилов четко не установлена. Вполне вероятно, что их основная задача заключается в защите от мигрирующих личинок нематод, таких как стронгилоиды (*Strongyloides*) и трихинеллы (*Trichinella*). Они прикрепляются к поверхности личинок и высвобождают содержимое гранул, таким образом, повреждая кутикулу личинки. Прикрепление к личинке опосредовано рецепторами к Fc-фрагменту тяжелой цепи IgG и IgE на поверхности эозинофилов.

Еще одна функция эозинофилов может состоять в том, чтобы смягчить последствия реакции гиперчувствительности немедленного типа. Гранулы эозинофилов содержат гистаминазу — фермент, разрушающий гистамин, который является важным посредником немедленных реакций. Лейкотриены и пероксидазы, содержащиеся в гранулах эозинофилов, могут повредить ткани и вызвать воспаление, а бóльшая часть основного белка в гранулах эозинофилов повреждает дыхательный эпителий и участвует в патогенезе бронхиальной астмы.

Эозинофилы фагоцитируют бактерии, но делают это недостаточно интенсивно для защиты от гнойных бактериальных инфекций у пациентов с нейтропенией. Несмотря на то что способны фагоцитировать, они не презентируют антиген хелперным Т-клеткам. Рост и дифференцировка эозинофилов стимулируются ИЛ-5.

Базофилы и тучные клетки

Базофилы являются лейкоцитами, содержащими в цитоплазме гранулы, которые при окраске по Райту окрашиваются в синий цвет. Такой цвет окрашивания обусловлен тем, что положительно заряженный краситель метиленовый синий связывается с несколькими отрицательно заряженными молекулами в гранулах базофилов. Базофилы циркулируют в кровотоке, в то время как тучные клетки, во многом похожие на базофилы, фиксированны в тканях, особенно в коже и слизистых оболочках дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта.

Базофилы и тучные клетки имеют рецепторы на своей поверхности для Fc-фрагмента тяжелой цепи IgE. Когда соседние молекулы IgE связываются с антигеном, начинают выделяться иммунологически активные медиаторы, такие

как гистамин и ферменты (пероксидазы и гидролазы). Возникает воспаление, а данные медиаторы производятся в больших количествах и могут быть причиной **тяжелых реакций гиперчувствительности немедленного типа**, в том числе анафилактического шока.

Тучные клетки также играют важную роль в реакциях врожденного иммунитета при ответе на инвазию бактерий и вирусов. На поверхности тучных клеток содержатся toll-подобные рецепторы, которые распознают бактерии и вирусы. Реакция тучных клеток выражается в том, что выделенные ими цитокины и ферменты, содержащиеся в их гранулах, опосредуют воспаление и привлекают нейтрофилы и дендритные клетки к месту инфекции. Дендритные клетки являются важными антигенпрезентирующими клетками, которые инициируют адаптивный иммунный ответ. Роль тучных клеток в воспалении была продемонстрирована при ревматоидном артрите. Эти клетки синтезируют и провоспалительные цитокины и ферменты, которые разрушают хрящи в суставах.

Основные цитокины

Функции важнейших цитокинов представлены в табл. 58–7. Отметим, что тремя основными провоспалительными цитокинами являются ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО. Термин «провоспалительный» означает стимуляцию или усиление воспаления. Основными противовоспалительными цитокинами являются ИЛ-10 и трансформирующий фактор роста β (ТФР-β).

Цитокины, воздействующие на лимфоциты

(1) ИЛ-1 синтезируется в основном макрофагами, является провоспалительным цитокином и играет важную роль, наряду с ФНО, в индукции воспаления. Кроме того, ИЛ-1 — **эндогенный пироген**, который действует на гипоталамус, вызывая лихорадку, связанную с инфекциями и другими воспалительными реакциями. (Экзогенный пироген является эндотоксином, липополисахаридом, локализующимся в клеточной стенке грамотрицательных бактерий, см. гл. 71.)

(2) ИЛ-2 производится в основном хелперными Т-клетками. Этот цитокин стимулирует рост **как хелперных, так и цитотоксических Т-клеток, является Т-клеточным фактором роста**. Т-клетки в покое стимулируются антигеном (или другими стимуляторами) как для синтеза, так и для экспрессии рецепторов ИЛ-2 на поверхности, тем самым повышая чувствительность к ИЛ-2. Взаимодействие ИЛ-2 с его рецептором стимулирует синтез ДНК, что позволяет осуществлять деление клеток.

(3) ИЛ-4 синтезируется хелперными Т-клетками класса Th-2. ИЛ-4 стимулирует развитие Th-2 клеток из Т-клеток, которые были активированы воздействием антигена, а также индуцирует переключение класса изотипов на IgE. ИЛ-4 является «типичным» цитокином, производимым Th-2 клетками (рис. 58–3).

(4) ИЛ-5 синтезируется хелперными Т-клетками класса Th-2. Он индуцирует переключение класса изотипов иммуноглобулинов на IgA, тем са-

Таблица 58–7. Основные функции важных цитокинов

Основные источники	Цитокины	Функции
Макрофаги	ИЛ-1	Провоспалительный цитокин. Индуцирует лихорадку. Индуцирует печень для синтеза белков острой фазы
	ИЛ-6	Провоспалительный цитокин. Индуцирует лихорадку. Индуцирует печень для синтеза белков острой фазы
	ФНО	Провоспалительный цитокин. В низкой концентрации активирует нейтрофилы и повышает их адгезию к эндотелиальным клеткам. В высокой концентрации является причиной развития септического шока, выступает в качестве кахектина, вызывает некроз опухолей
	ИЛ-12	Служит активатором дифференцировки Th-1 подкласса Т-клеток
Th-1 подкласс хелперных Т-клеток	ИЛ-2	Фактор роста Т-клеток. Стимулирует рост как хелперных (CD4), так и цитотоксических (CD8) Т-клеток
	Гамма-интерферон	Стимулирует фагоцитоз и уничтожение макрофагами чужеродных частиц. Повышает экспрессию белков MHC классов I и II. Ингибирует рост Th-2 клеток
Th-2 подкласс хелперных Т-клеток	ИЛ-4	Является активатором дифференцировки развития Th-2 подкласса Т-клеток. Стимулирует рост В-клеток. Интенсифицирует процесс переключения класса изотипов на IgE
	ИЛ-5	Повышает количество эозинофилов. Интенсифицирует процесс переключения класса изотипов на IgA
	ИЛ-10	Противовоспалительный цитокин. Ингибирует развитие Th-1 подкласса Т-клеток
Th-17 подкласс Т-клеток	ИЛ-17	Привлекает нейтрофилы в область инфекций. Является важным рецептором иммунных реакций слизистой оболочки кишечника
Многие клетки, включая макрофаги, Т-клетки и В-клетки	Трансформирующий фактор роста β	Противовоспалительный цитокин. Ингибирует активацию Т-клеток. Интенсифицирует процесс переключения класса изотипов на IgA

мым повышая иммунитет слизистой оболочки, увеличивает количество и активность эозинофилов. Эозинофилы являются важным инструментом защиты организма против многих гельминтов (червей), например *Strongyloides* (см. гл. 56), и их количество значительно повышается при реакции гиперчувствительности немедленного типа (аллергических реакциях) (см. гл. 65).

(5) ИЛ-6 синтезируется в основном макрофагами и является провоспалительным цитокином. Его выделение вызывает лихорадку в результате воздействия на гипоталамус; кроме того, он способствует синтезу белков острой фазы в печени. Белки острой фазы описаны на с. 739.

(6) ИЛ-10 и ИЛ-12 регулируют дифференцировку Th-1 клеток, которые опосредуют реакцию гиперчувствительности замедленного типа (рис. 58–3). ИЛ-12 синтезируется макрофагами и способствует развитию Th-1 клеток,

в то время как ИЛ-10 синтезируется Th-2 клетками и тормозит развитие Th-1 клеток. Соотношение количества ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-12 направляет дифференциацию Th-1 и Th-2 клеток и, следовательно, повышает активность либо клеточного, либо гуморального иммунитета. Это, очевидно, имеет важные последствия, поскольку основная защита организма от определенных инфекций осуществляется либо клеточным, либо гуморальным иммунитетом. Например, заболевание, вызванное *Leishmania*, у мышей приводит к смертельному исходу, если преобладает гуморальный ответ, но находится под контролем в случае преобладания активной реакции клеточного иммунитета.

Соотношение **ИЛ-12** и **гамма-интерферона** очень важно в способности иммунной защиты контролировать инфекции, вызываемые внутриклеточными патогенами, такими как *M. tuberculosis* и *L. monocytogenes*. ИЛ-12 повышает количество Th-1 клеток, вырабатывающих гамма-интерферон, который активирует макрофаги. Последние фагоцитируют и убивают внутриклеточные бактериальные патогены, упомянутые выше.

(7) ИЛ-13 участвует в качестве регулятора аллергических заболеваний дыхательных путей (астмы). ИЛ-13 синтезируется Th-2 клетками и связывается с рецептором, который имеет общую полипептидную цепь с рецептором ИЛ-4. Было показано, что у животных синтез ИЛ-13 является необходимым и достаточным фактором, обусловливающем развитие астмы. Этот цитокин участвует в реакции сверхчувствительности дыхательных путей, наблюдаемых при астме, но не в влияет на количество IgE.

(8) Основной функцией трансформирующего фактора роста β является **подавление** роста и активации Т-клеток. Хотя этот «противовоспалительный» цитокин служит «отрицательным регулятором» иммунного ответа, он стимулирует заживление ран, активизируя синтез коллагена. ТФР-β производится многими типами клеток, в том числе Т-клетками, В-клетками и макрофагами. Таким образом, роль ТФР-β заключается в том, чтобы ослабить или подавить иммунную реакцию, когда в ней больше нет необходимости, и содействовать процессу заживления.

Цитокины, воздействующие на макрофаги и моноциты

Хемокины являются группой цитокинов, которые могут привлекать макрофаги или нейтрофилы к месту инфекции. Термин «хемокины» является сокращением от двух слов — «хемотаксис» и «цитокины». Хемокины синтезируются в области инфекции эндотелиальными клетками и тканевыми макрофагами. Циркулирующие в крови нейтрофилы и макрофаги (моноциты) привлекаются в инфицированную зону по градиенту концентрации хемокинов, а затем связываются с селектинами на поверхности клеток эндотелия. Хемокины также активируют интегрины на поверхности нейтрофилов и макрофагов, которые связываются с белками ICAM на поверхности клеток эндотелия. Взаимодействие интегринов и ICAM облегчает движение лейкоцитов в ткани для достижения области инфекции.

Таблица 58–8. Хемокины, имеющие важное клиническое значение

Класс	Химическое строение	Привлекают	Продуцируются	Пример
Альфа	C—X—C	Нейтрофилы	Активированными мононуклеарными клетками	ИЛ-8
Бета	C—C	Моноциты	Активированными Т-клетками	RANTES[1], MCAF[2]

[1] RANTES — бета-хемокины, регулируемые после активации, обычно экспрессируемые и секретируемые Т-клетками.
[2] MCAF — хемотаксический и активирующий фактор макрофагов.

Описано около 50 хемокинов; они представляют собой малые полипептиды, состоящие из 68–120 аминокислот. По структуре альфа-хемокины состоят из двух соседних цистеинов, разделенных другой аминокислотой (Cys–X–Cys), бета-хемокины — из двух неразделенных соседних цистеинов (Cys–Cys) (табл. 58–8). Альфа-хемокины привлекают нейтрофилы и синтезируются активированными мононуклеарными клетками. Очень важную роль в этой группе играет ИЛ-8. Бета-хемокины привлекают макрофаги и моноциты и синтезируются активированными Т-клетками. Среди бета-хемокинов наиболее важны RANTES (от англ. *regulated upon activation*, *normal T-cell expressed and secreted*) и MCAF (от англ. *macrophage chemoattractant and activating factor*).

На поверхности таких клеток, как нейтрофилы и моноциты, существуют специфические рецепторы для хемокинов. Взаимодействие хемокина с его рецептором приводит к изменениям белков клеточной поверхности, что позволяет лейкоцитарным клеткам прикрепляться к эндотелию, проникать через него в ткань к месту инфекции.

Цитокины, воздействующие на полиморфноядерные лейкоциты

(1) ФНО активирует фагоцитоз и переваривание нейтрофилами бактерий и повышает синтез молекул адгезии эндотелиальными клетками. Молекулы адгезии способствуют прикреплению нейтрофилов к эндотелию в области инфекции.
(2) Хемотаксические факторы для нейтрофилов, базофилов и эозинофилов для каждого типа клеток разные. Важными аттрактантами для нейтрофилов являются ИЛ-8 и компонент комплемента C5a (обсуждение хемокинов см. выше и в табл. 58–8).
(3) Ингибирующий фактор лейкоцитов тормозит миграцию нейтрофилов, аналогично тому, как функционирует фактор подавления миграции (см. ниже). Его функция заключается в том, чтобы клетки оставались в месте инфекции.
(4) ИЛ-17, синтезируемый Th-17 клетками, привлекает нейтрофилы к месту инфекции. Он играет важную роль в иммунных реакциях слизистых оболочек, особенно желудочно-кишечного тракта.

Цитокины, воздействующие на стволовые клетки

ИЛ-3 синтезируется активированными хелперными Т-клетками и поддерживает рост и дифференцировку стволовых клеток костного мозга. Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF, от англ. *granulocyte macrophage colony-stimulating factor*, сарграмостим) синтезируется Т-лимфоцитами и макрофагами. Он стимулирует рост гранулоцитов и макрофагов, повышает антимикробную активность макрофагов. Используется в клинической практике для стимуляции регенерации этих клеток после трансплантации костного мозга. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF, филграстим) синтезируется макрофагами, фибробластами и эндотелиальными клетками. Он способствует дифференцировке нейтрофилов из стволовых клеток и используется в клинической практике для профилактики инфекций у пациентов, прошедших курс химиотерапии при онкологических заболеваниях. Стимуляция выработки нейтрофилов факторами G-CSF и GM-CSF приводит к увеличению числа этих клеток в периферической крови после начала инфекции.

Цитокины, синтезируемые макрофагами, которые воздействуют на другие клетки

(1) Провоспалительный цитокин ФНО-α синтезируется в основном макрофагами. Действие этого цитокина существенно зависит от его концентрации. При низких концентрациях он увеличивает синтез молекул адгезии эндотелиальными клетками, что позволяет нейтрофилам прикрепляться к стенкам кровеносных сосудов в области инфекции, а также активирует респираторный взрыв нейтрофилов, повышая тем самым активность этих фагоцитов. Кроме того, ФНО-α вызывает лихорадку.

При высокой концентрации он служит важным посредником **эндотоксин-индуцированного септического шока**; антитела к ФНО-α предотвращают действие эндотоксина (см. в гл. 7). ФНО активирует развитие септического шока, вызывает лихорадку, способствует снижению давления с помощью вазодилатации и увеличения проницаемости капилляров.
Известный как кахектин ФНО-α ингибирует липазы липопротеинов в жировой ткани, уменьшая утилизацию жирных кислот, что приводит к кахексии. Как следует из названия, этот цитокин вызывает **гибель и некроз некоторых опухолей** у экспериментальных животных. Такой эффект связан со стимуляцией внутрисосудистого свертывания крови, вызывающей инфаркт опухолевой ткани. Следует обратить внимание на сходство механизма внутрисосудистого свертывания с ДВС при септическом шоке, оба процесса вызваны ФНО-α.

(2) **Оксид азота** (NO) относится к важным соединениям, которые синтезируются макрофагами в ответ на присутствие эндотоксина или липополисахарида клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Оксид азота вызывает расширение кровеносных сосудов, что способствует снижению артериального давления при септическом шоке. Гипотензию, связанную

с септическим шоком, могут предотвратить ингибиторы NO-синтазы, фермента, который катализирует синтез NO из аргинина.

(3) **Фактор ингибирования миграции макрофагов** (MIF, от англ. *migration inhibitory factor*) является еще одним важным соединением, синтезируемым макрофагами в ответ на эндотоксин. Функция MIF заключается в том, чтобы удерживать макрофаги в месте инфекции. Недавние исследования показали, что MIF играет важную роль в индуцировании септического шока. Антитела к MIF могут предотвратить септический шок у животных, генетически неспособных синтезировать ФНО. Механизм действия MIF при септическом шоке в настоящее время недостаточно изучен.

Цитокины с другими эффектами

(1) **Интерфероны** являются гликопротеинами, которые блокируют репликацию вируса, а также обладают многими иммуномодулирующими функциями. Альфа-интерферон (из лейкоцитов) и бета-интерферон (из фибробластов) индуцируются вирусами (или двухцепочечной РНК). Эти цитокины проявляют мощную антивирусную активность, индуцируя синтез рибонуклеазы, которая разрушает вирусную мРНК, ингибируя, таким образом, репликацию вируса. Кроме того, они активируют NK-клетки, усиливая эффективность уничтожения инфицированных вирусом клеток (см. гл. 33).

«Ключевым» цитокином, участвующим в процессе воспаления, является **гамма-интерферон** — лимфокин, синтезируемый в основном Th-1 популяцией хелперных Т-клеток. Этот цитокин — один из самых мощных активаторов фагоцитоза макрофагов, NK-клеток и нейтрофилов, который повышает киллинг микроорганизмов и опухолевых клеток. Например, он значительно усиливает уничтожение макрофагами внутриклеточных бактерий, таких как *M. tuberculosis*. Кроме того, он повышает синтез белков MHC класса II различными типами клеток и способствует презентации антигена этими клетками.

(2) **Лимфотоксин** (также известный как ФНО-β) синтезируется активированными Т-лимфоцитами и вызывает эффекты, характерные для ФНО-α. Этот цитокин связывается с тем же рецептором, что и ФНО-α, и, следовательно, оказывает такие же воздействия, что и ФНО-α.

Практические вопросы:

USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Иммунология», с. 1099) и Части XIII (с. 1141).

59

Антитела

Антитела являются глобулиновыми белками (иммуноглобулинами), которые специфически реагируют с антигеном, что стимулирует их синтез. Они составляют около 20% содержания белка в плазме крови. Кровь содержит три типа глобулинов (альфа, бета и гамма), в зависимости от их подвижности в геле при электрофорезе. Антитела относятся к γ-глобулинам. Существует пять классов антител: IgG, IgM, IgA, IgD и IgE. Разделение антител на пять классов основано на различиях в структуре их тяжелых (H) цепей.

Наиболее важными функциями антител являются: **нейтрализация токсинов** и **вирусов**, **опсонизация микроорганизмов** для усиления фагоцитоза, **активация комплемента** и **предотвращение присоединения** микроорганизмов к поверхности слизистой оболочки. Специфические классы антител, которые опосредуют эти функции, представлены в табл. 59–1. В дополнение к этим функциям антитела обладают **каталитической (ферментативной) способностью**, которая описана в отдельном разделе в конце этой главы.

Таблица 59–1. Свойства иммуноглобулинов человека

Свойства	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Процент от общего количества иммуноглобулинов в сыворотке крови (приблизительно)	75	15	9	0,2	0,004
Концентрация в сыворотке крови (мг/дл) (приблизительно)	1000	200	120	3	0,05
Коэффициент седиментации	7S	7S или 11S[1]	19S	7S	8S
Молекулярный вес (×1000)	150	170 или 400[1]	900	180	190
Структура	Мономер	Мономер или димер	Мономер или пентамер	Мономер	Мономер
Символ тяжелой (H) цепи	Г	α	μ	δ	E
Связывание комплемента	+	–	+	–	–
Трансплацентарный перенос	+	–	–	–	–
Опосредует аллергические реакции	–	–	–	–	+
Обнаруживается в секретах	–	+	–	–	–
Опсонизация	+	–	–[2]	–	–
Антигенный рецептор B-клеток	–	–	+	?	–
Полимерная форма содержит J-цепь	–	+	+	–	–

[1] Форма 11S обнаруживается в секретах (например, в слюне, молоке и слезной жидкости) и жидкостях из дыхательных, кишечника и половых путей.

[2] IgM косвенно участвует в опсонизации путем активации комплемента. При этом синтезируется опсонин C3b.

Моноклональные антитела

Антитела, вырабатываемые у животных в ответ на типичные антигены, гетерогенны, так как образуются из нескольких различных клонов плазматических клеток, т. е. являются **поликлональными**. Антитела, которые возникают из одного клона клеток, например из опухолевых плазматических клеток (миелома)[1], являются однородными, т. е. они **моноклональны**.

Моноклональные антитела также можно изготовить в лабораторных условиях путем слияния миеломных клеток с клетками, продуцирующими антитела (рис. 59–1). Такие гибридомы могут синтезировать практически неограниченное количество моноклональных антител, которые используют в диагностических тестах и исследованиях (см. вставку «Гибридомы и моноклональные антитела», с. 788).

Структура иммуноглобулинов

Иммуноглобулины представляют собой гликопротеины, состоящие из **легких** (L) и **тяжелых** (H) полипептидных цепей. Термины «легкие» и «тяжелые» относятся к молекулярному весу: легкие цепи имеют молекулярную массу около 25 000, в то время как тяжелые цепи — от 50 000 до 70 000. Простейшая молекула

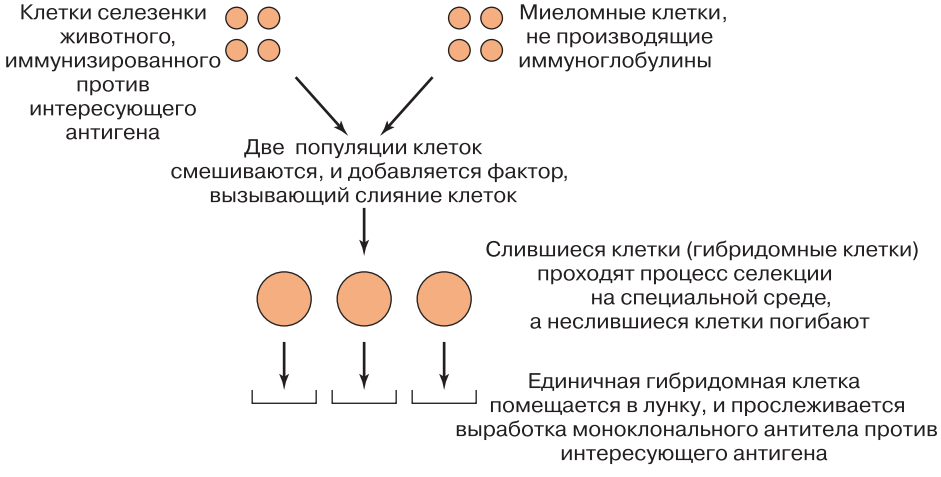


Рис. 59–1. Производство моноклональных антител.

[1] Множественная миелома — злокачественное заболевание, которое характеризуется перепроизводством плазматических клеток (В-клеток). Выработка всеми миеломными клетками пациента одного и того же типа молекул иммуноглобулинов — свидетельство того, что все клетки возникли из одной клетки-предшественника. При этом синтезируется избыточное количество κ или λ L-цепей иммуноглобулинов, и они появляются в виде димеров в моче. Такие образования известны как белки Бенс-Джонса и необычны своей способностью осаждаться при температуре от 50 до 60 °С (они могут растворяться, когда температура поднимается до точки кипения).

антитела имеет форму буквы Y (рис. 59–2) и состоит из четырех полипептидных цепей: двух H-цепей и двух L-цепей. Эти четыре цепи связаны дисульфидными связями. Каждая отдельная молекула антитела всегда состоит из **идентичных** H-цепей и **идентичных** L-цепей, что в первую очередь является результатом двух явлений: аллельного исключения (см. с. 795) и регулирования в рамках B-клеток, которые обеспечивают синтез либо каппа (κ), либо лямбда (λ) легких цепей, но не обоих сразу.

L- и H-цепи подразделяются на **вариабельные** и **константные** участки. Каждый такой участок состоит из трехмерно скомпанованных, повторяющихся сегментов, называемых доменами. L-цепь состоит из одного вариабельного (V_L) и одного константного (C_L) домена. Большинство H-цепей состоят из одного

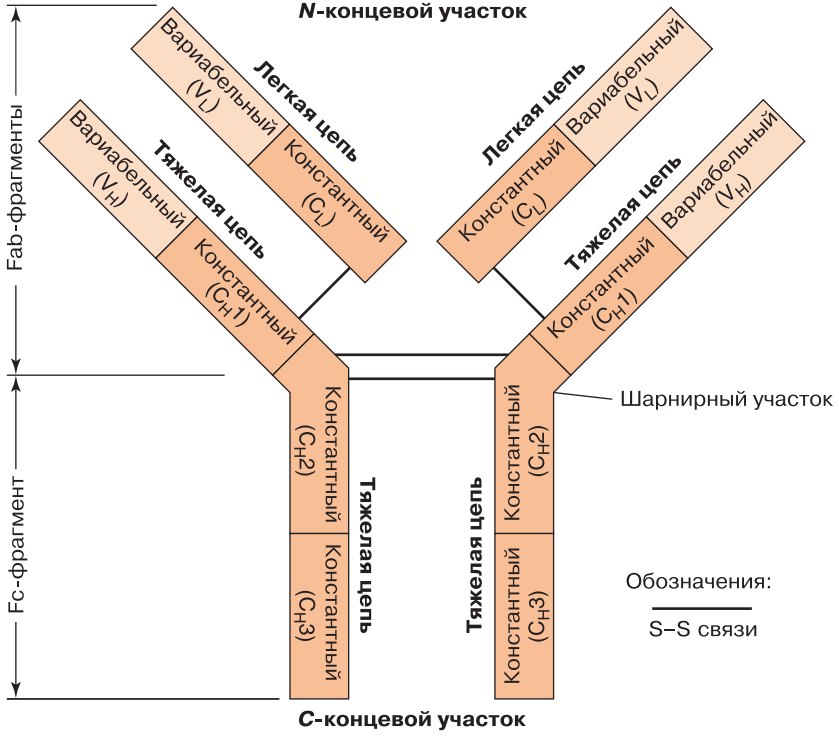


Рис. 59–2. Структура IgG. Y-образная молекула IgG состоит из двух легких и двух тяжелых цепей. Каждая легкая цепь включает вариабельный и константный участки. Каждая тяжелая цепь также состоит из вариабельной и константной областей, причем последняя делится на три домена: C_H1, C_H2 и C_H3. C_H2-домен содержит комплемент-связывающий участок, а C_H3-домен служит местом прикрепления молекулы IgG к рецепторам на нейтрофилах и макрофагах. Антиген-связывающий участок формируется из вариабельных участков как легких, так и тяжелых цепей. Специфичность антиген-связывающего сайта обусловлена функцией аминокислотных последовательностей гипервариабельных участков (см. рис. 59–3). (С разрешения из: Brooks GF *et al. Medical Microbiology*. 20th ed. Впервые опубликовано Appleton & Lange Copyright 1995 McGraw-HiII.)

вариабельного (V_H) и трех константных (C_H) доменов. (IgG и IgA имеют по три C_H-домена, в то время как IgM и IgE имеют по четыре таких домена.) Каждый домен состоит примерно из 110 аминокислот. **Вариабельные** участки обоих, как легких, так и тяжелых, цепей отвечают за **связывание антигенов**, в то время как **константные** области тяжелых цепей отвечают за **различные биологические функции**, например активацию комплемента и связывание с поверхностными рецепторами клеток. Участком, отвечающим за связывание комплемента, является C_H2-домен. У константной области легкой цепи нет известных биологических функций.

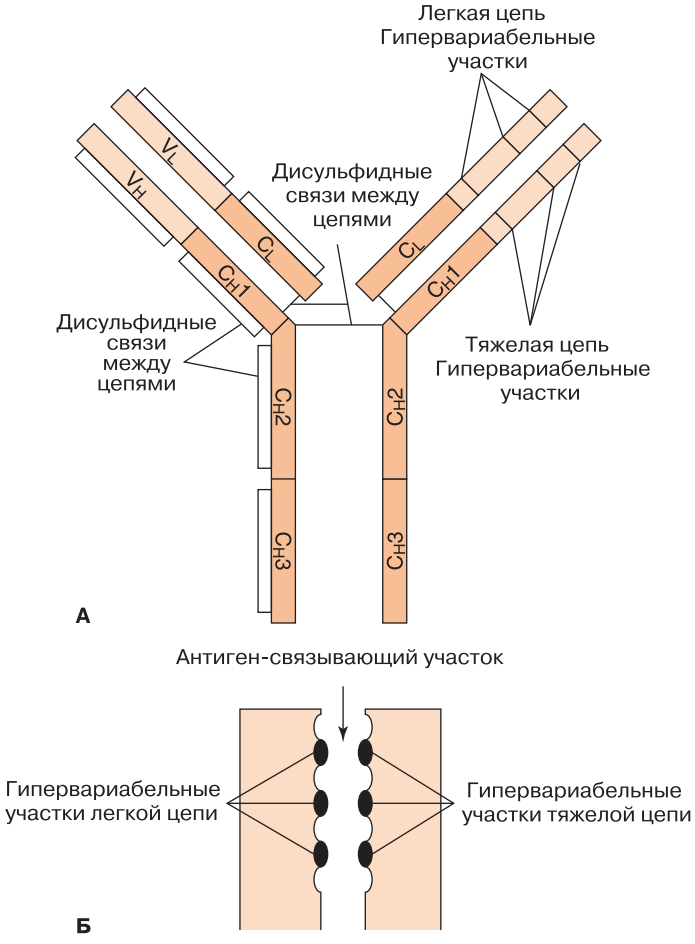


Рис. 59–3. Антиген-связывающая область антител формируется гипервариабельными участками. **А:** Гипервариабельные участки на IgG. **Б:** Увеличенный вид антиген-связывающего участка. (С разрешения из: Stites DP, Terr A, Parslow T, eds. *Basic & Clinical Immunology*. 8th ed. Впервые опубликовано Appleton & Lange. Copyright 1994 McGraw-Hill.)

Вариабельные области как L-, так и H-цепей обладают тремя переменными (**гипервариабельными**) аминокислотными последовательностями, расположенными на аминотерминальном конце и образующими антиген-связывающий участок (рис. 59–3). Только 5–10 аминокислот в каждой гипервариабельной области представляют собой антиген-связывающий участок. В образовании комплекса антиген–антитело обязательно участвуют электростатические силы, силы Ван-дер-Ваальса, водородные связи и гидрофобные связи, а не ковалентные связи. Строгая специфичность антител обеспечивается именно этими гипервариабельными участками (см. обсуждение идиотипов на с. 791).

L-цепи принадлежат к одному из двух типов, κ (**каппа**) или λ (**лямбда**), на основании различий аминокислотного состава в их константных областях. Оба типа таких последовательностей встречаются во всех классах иммуноглобулинов (IgG, IgM и т. д.), но каждая из молекул иммуноглобулина содержит только один тип L-цепи[1].

N-концевые участки каждой L-цепи являются участниками антиген-связывающего сайта. H-цепи различаются для каждого из пяти классов иммуноглобулинов и обозначаются как γ, α, μ, ε и δ (табл. 59–2). *N*-концевые участки каждой H-цепи также являются участниками антиген-связывающего сайта; *C*-концевой участок образует Fc-фрагмент, который обладает биологической активностью и описывается выше, в табл. 59–2.

Если молекулу антитела обработать протеолитическим ферментом, таким как папаин, то пептидные связи в области «шарнирного участка» нарушаются, и образуются два одинаковых **Fab-фрагмента**, которые обладают антиген-связывающими участками, и один **Fc-фрагмент**, который участвует в прохождении через плаценту, связывании комплемента, сайте прикрепления к различным клеткам и других видах биологической активности (рис. 59–2).

Таблица 59–2. Основные функции иммуноглобулинов

Иммуноглобулин	Основные функции
IgG	Главные антитела при вторичном ответе. Опсонизируют бактерии, что облегчает их фагоцитоз. Связывают комплемент, что повышает бактерицидные свойства. Нейтрализуют бактериальные токсины и вирусы. Проникают через плаценту
IgA	Секреторные IgA предотвращают прикрепление бактерий и вирусов к слизистым оболочкам. Не связывают комплемент
IgM	Выделяются при первичном ответе на антиген. Связывают комплемент. Не проникают через плаценту. Являются антигенными рецепторами на поверхности B-клеток
IgD	Функции неопределенные. Обнаруживаются на поверхности многих B-клеток, а также в сыворотке крови
IgE	Опосредуют реакцию гиперчувствительности немедленного типа, вызывая высвобождение медиаторов из тучных клеток и базофилов при воздействии антигена (аллергена). Защищают от паразитических червей, вызывая выброс ферментов из эозинофилов. Не связывают комплемент. Основное средство защиты организма против гельминтных инвазий

[1] У человека отношение иммуноглобулинов, содержащих κ-цепи, к иммуноглобулинам, содержащим λ-цепи, составляет примерно 2:1.

Классы иммуноглобулинов

IgG

Каждая молекула IgG состоит из двух легких цепей (L) и двух тяжелых цепей (H), соединенных дисульфидными связями (молекулярная формула H2L2). Поскольку иммуноглобулиновая молекула имеет два идентичных антиген-связывающих участка, она называется **двухвалентной**. Существует четыре подкласса IgG: IgG 1—IgG 4, разделенных по антигенным различиям в цепи H, а также на основании количества и расположения дисульфидных связей. Подкласс IgGl составляет большинство иммуноглобулинов (65%) от общего содержания IgG. Действие антител IgG2 направлено против полисахаридных антигенов и является важным средством защиты организма против бактерий, имеющих капсулу.

Антитела IgG преобладают при **вторичном ответе** и представляют собой важное средство защиты против бактерий и вирусов (табл. 59–1). Это единственный вид антител, способных **проникать через плаценту**; только их Fc-фрагмент связывается с рецепторами на поверхности клеток плаценты. Поэтому IgG **наиболее распространены у новорожденных**. IgG являются одним из двух видов иммуноглобулинов, которые могут активировать комплемент; ко второму виду относятся IgM (см. гл. 63).

IgG способны **опсонизировать**, т. е. усиливать фагоцитоз, поскольку на поверхности фагоцитов существуют рецепторы для γH-цепи. IgM не опсонизируют непосредственно, поскольку рецепторов для их μH-цепи на поверхности фагоцитов не существует. С другой стороны, IgM активируют комплемент, образуется C3b, который опсонизируется, поскольку имеет сайты для связывания C3b на поверхности фагоцитов. Следует обратить внимание, что существуют четыре подкласса IgG. Подклассы IgGl и IgG3 обладают более высокой опсонизирующей способностью, чем иммуноглобулины подклассов IgG2 и IgG4.

Для IgG характерно наличие различных сахаров, прикрепленных к тяжелым цепям в области домена C_H2. Именно эти сахара определяют, какое действие будут оказывать IgG — провоспалительное или противовоспалительное. Например, если молекула IgG имеет на конце *N*-ацетилглюкозамин, то действие будет провоспалительным, поскольку она будет связываться с маннозо-связывающим лигандом и активировать комплемент (см. гл. 63 и рис. 63–1). Напротив, молекула IgG, имеющая боковую цепь с сиаловой кислотой, не будет связываться и становится противовоспалительной. Таким образом, белки IgG, специфичные для одного антигена, вырабатываемого одной плазматической клеткой, могут в разное время обладать различными свойствами в зависимости от этих изменений сахара в молекуле.

IgA

IgA является основным видом иммуноглобулинов в грудном молоке, слюне, слезах, секретах дыхательных путей, кишечника и половых органов. Этот иммуноглобулин предотвращает прикрепление микроорганизмов, например бактерий и вирусов, к слизистым оболочкам. Каждая молекула секреторного IgA состоит

ГИБРИДОМЫ И МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА

Гибридомные клетки имеют замечательную способность производить в больших количествах только один вид молекул иммуноглобулинов. Эти иммуноглобулины, известные как моноклональные антитела, называются моноклональными потому, что они производятся с помощью клонирования клеток, которые возникли из одной клетки. Однако эта клетка, по сути, образуется путем слияния двух различных клеток, т. е. является гибридом, отсюда и термин «гибридомы».

Гибридомные клетки производятся в следующем порядке: (1) Животные, например мыши, иммунизируются интересующим антигеном. (2) Культуру клеток селезенки этого животного выращивают на чашке в присутствии миеломных клеток мыши. Миеломные клетки имеют два отличительных признака: они могут бесконечно расти в культуре и они не синтезируют иммуноглобулины. (3) Слияние клеток стимулируется путем добавления определенных химических веществ, например полиэтиленгликоля. (4) Клетки выращиваются в специальной культуральной среде (среда НАТ), которая поддерживает рост слившихся гибридных клеток, но не поддерживает рост «родительских» клеток. (5) Полученные клоны клеток проверяются на способность синтезировать антитела к интересующему антигену.

При лечении таких заболеваний, как лейкемия, были использованы **химерные** моноклональные антитела, состоящие из вариабельных областей антител мыши и константных участков иммуноглобулина человека. Преимущества константных цепей иммуноглобулина человека заключаются в том, что они способны активировать комплемент человека (для константных участков антител мышиного происхождения этого не происходит), а также в том, что против моноклональных антител человека не образуется антител (антитела образуются, если константная составляющая моноклональных антител мышиного происхождения). Преимущество вариабельных участков у мыши заключается в том, что намного легче получить моноклональные антитела против, например, антигена опухоли человека путем инокулирования в организм мыши опухолевых клеток. Химерные антитела способны убивать опухолевые клетки либо посредством цитотоксичности, опосредованной участием комплемента, либо путем доставки токсинов, например дифтерийного токсина, специфически к опухолевым клеткам.

Моноклональные антитела в настоящее время используются при различных клинических ситуациях, таких как подавление иммунитета для трансплантации органов, лечение аутоиммунных заболеваний, лечение рака и профилактика инфекционных заболеваний. В табл. 62–2 представлены эти моноклональные антитела, их клеточные мишени и клиническое применение.

из двух H2L2 единиц и одной молекулы каждой из цепей J[1] (присоединения) и секреторного компонента (рис. 59–4). Две тяжелые цепи в IgA представляют собой тяжелые α-цепи.

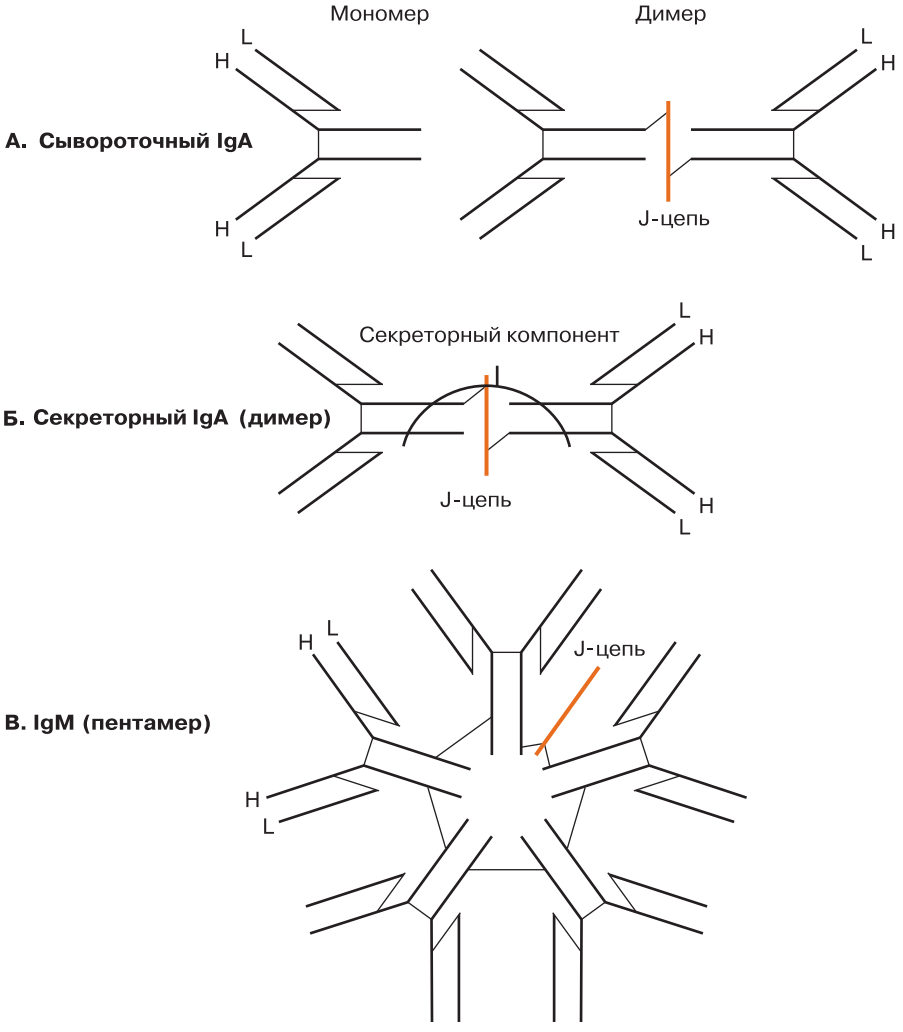


Рис. 59–4. Структура сывороточного IgA (**А**), секреторного IgA (**Б**) и IgM (**В**). Заметим, что оба, как IgA, так и IgM, имеют J-цепи, но только секреторный IgA имеет секреторный компонент. (С разрешения из: Stites DP, Terr A, Paslow T, eds. *Basic & Clinical Immunology*. 8th ed. Впервые опубликовано Appleton & Lange. Copyright 1994 McGraw-Hill.)

[1] Только иммуноглобулины IgA и IgM имеют J-цепи, и только эти иммуноглобулины существуют как мультимеры (соответственно, димеры и пентамеры). Цепь J инициирует процесс полимеризации, и мультимеры скрепляются вместе дисульфидными связями между их Fc-фрагментами.

Секреторный компонент представляет собой полипептид, синтезируемый эпителиальными клетками и обеспечивающий выход IgA на поверхность слизистой оболочки. Кроме того, он защищает IgA от разрушения в желудочно-кишечном тракте. В сыворотке крови некоторые IgA существуют в виде мономерных H2L2.

IgM

IgM является основным иммуноглобулином, выделяющимся в начале первичного иммунного ответа. Он присутствует в виде мономера на поверхности практически всех B-клеток, где функционирует как антиген-связывающий рецептор[1]. В сыворотке этот иммуноглобулин присутствует в виде **пентамера**, состоящего из пяти H2L2-единиц плюс одна молекула J-цепи (рис. 59–4). IgM имеет тяжелую μ-цепь. Поскольку для пентамера характерно наличие 10 антиген-связывающих участков, то такой иммуноглобулин **наиболее эффективен** при агглютинации, связывании комплемента (активации) и других реакциях антител и играет важную роль в защите от бактерий и вирусов. IgM могут синтезироваться у плода при некоторых инфекционных заболеваниях. Для этих антител характерны самые высокие показатели авидности иммуноглобулинов; при их взаимодействии с антигеном могут участвовать все 10 сайтов связывания белка.

IgD

У этого иммуноглобулина отсутствуют известные для антител функции, но он может функционировать как антигенный рецептор и присутствует на поверхности многих B-лимфоцитов. В небольших количествах IgD обнаруживается в сыворотке крови.

IgE

С медицинской точки зрения IgE важен по двум причинам: (1) он является посредником реакции гиперчувствительности немедленного типа (анафилактический шок) (см. гл. 65) и (2) участвует в защите организма против колонизации некоторыми паразитами, например гельминтами (червями) (см. гл. 56). Fc-фрагмент IgE связывается с поверхностью тучных клеток и базофилов. Связанный IgE служит рецептором для антигена (аллергена). Когда антиген-связывающие сайты смежных молекул IgE связываются с аллергенами, клетки выделяют несколько медиаторов, и возникает аллергическая реакция немедленного типа (см. рис. 65–1). Хотя в нормальной сыворотке IgE присутствует в **следовых** количествах (около 0,004%), у людей с аллергической реактивностью количество IgE значительно повышается, и этот иммуноглобулин может появиться во внешних секретах. IgE не способен связывать комплемент и не проникает через плаценту.

[1] Мономеры IgM на поверхностных IgM в сыворотке крови имеют тяжелые μ-цепи, однако тяжелая цепь поверхностных IgM имеет гидрофобную последовательность, которая опосредует связывание с клеточной мембраной, в то время как в сывороточных IgM гидрофобных последовательностей нет.

Синтез IgE — основной инструмент защиты организма против колонизации ряда гельминтов (червей), таких как *Strongyloides*, *Trichinella*, *Ascaris*, и нематод, таких как *Necator* и *Ancylostoma*. В период инфицирования уровень сывороточных IgE, как правило, увеличивается. Поскольку размеры червей слишком велики, чтобы их могли поглотить фагоциты, они уничтожаются эозинофилами, которые выделяют ферменты, разрушающие организм этих паразитов. IgE, специфичные для белков червей, связываются с рецепторами на клетках эозинофилов и стимулируют реакцию зависимой от антител клеточной цитотоксичности.

Изотипы, аллотипы и идиотипы

Поскольку иммуноглобулины — белки, они тоже являются антигенами, и это свойство позволяет подразделять их на изотипы, аллотипы и идиотипы.

(1) Деление на **изотипы** обусловлено антигенным (аминокислотным) различием в константных областях антител. Несмотря на антигенные различия, у здоровых людей обнаруживаются все изотипы. Например, IgG и IgM относятся к различным изотипам; константные области их тяжелых цепей (γ и μ) антигенно различаются (пять классов иммуноглобулинов — IgG, IgM, IgA, IgD и IgE — представляют разные изотипы и имеют антигенно различные H-цепи). Изотип IgG подразделяется на четыре подтипа, IgG1, IgG2, IgG3, и IgG4, на основании антигенных различий их тяжелых цепей. Аналогичным образом, IgAl и IgA2 также представляют собой различные изотипы (антигенность константных областей их H-цепей различается). Кроме того, различными изотипами являются κ- и λ-цепи (их константные области также отличаются антигенно).

(2) **Аллотипы**, наоборот, характеризуются дополнительными антигенными особенностями иммуноглобулинов, которые изменяются от человека к человеку. Такая смена происходит постольку, поскольку гены, кодирующие L- и H-цепи, являются полиморфными, и люди могут иметь различные аллели. Например, γH-цепь содержит аллотип Gm, что определяется различием в одной или двух аминокислотах и обеспечивает различие антигенности в молекуле. Каждый человек наследует различные аллели генов, которые кодируют ту или иную аминокислоту в Gm-сайте[1].

(3) **Идиотипы** являются антигенными детерминантами, образуемыми специфическими аминокислотами в гипервариабельной области[2]. Каждый идиотип является уникальным для иммуноглобулина, продуцируемого специфическим клоном продуцирующих антитела клеток. Антитело против конкретного идиотипа реагирует только с гипервариабельной областью конкретной молекулы иммуноглобулина, которая индуцирует это антитело.

[1] Аллотипы, связанные с γH-цепями, называются Gm (сокращенно от «гамма»); аллотипы, связанные с κL-цепями, имеют название Inv (сокращенно от «имя пациента»).

[2] Любой из этих антигенных детерминант называется идиотипом.

Гены иммуноглобулинов

Для получения очень большого числа различных молекул иммуноглобулинов (10^6—10^9) используются специальные генетические механизмы (при этом не требуется чрезмерное количество генов), например рекомбинация иммуноглобулиновых генов и **сплайсинг РНК**. Рекомбинация ДНК выполняется с помощью ферментов **рекомбиназ**. Двумя важными генами, которые кодируют рекомбиназы, являются RAG-1 и RAG-2 (гены рекомбинации-активации). Мутации в этих генах подавляют развитие лимфоцитов и приводят к тяжелому комбинированному иммунодефициту (см. с. 872).

Каждая из четырех цепей иммуноглобулина состоит из двух различных областей: вариабельной (V) и константной (C) области. Для каждого типа цепи иммуноглобулина, т. е. легкой цепи каппа (κL), легкой цепи лямбда (λL) и пяти тяжелых цепей (γH, αH, μH, εH и δH) существует отдельный пул сегментов гена, расположенных на разных хромосомах. Каждый пул содержит набор различных вариабельных сегментов гена, достаточно удаленных от других сегмен-

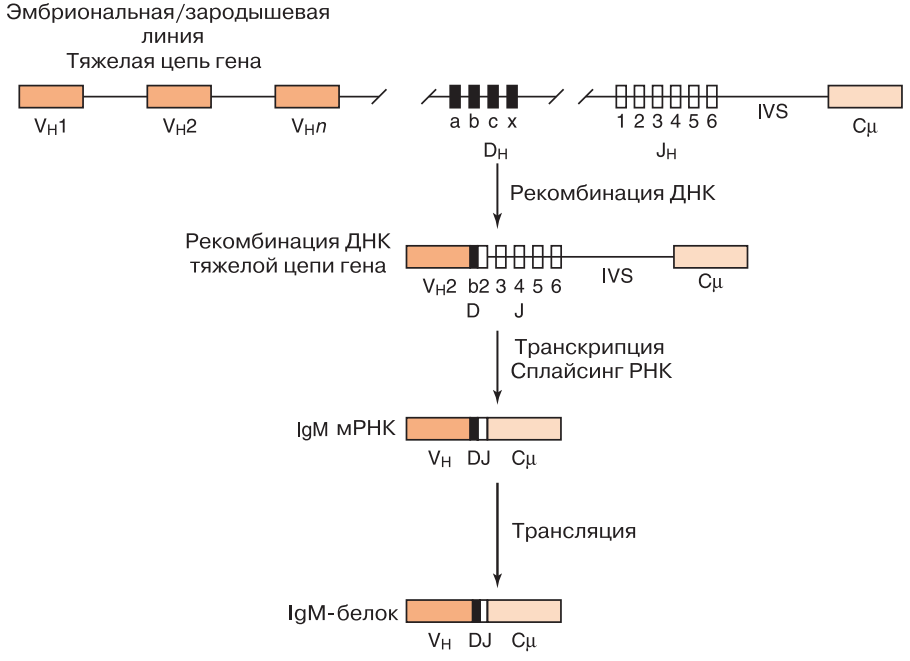


Рис. 59–5. Рекомбинация гена для синтеза μH-цепи антител. Антиген-связывающий сайт формируется путем случайного выбора одного из V_H-генов, одного из D_H-генов и одного из J_H-генов. После транскрипции и сплайсинга РНК происходит трансляция мРНК и продукция IgM тяжелой цепи. V — вариабельная область иммуноглобулина; D — сегмент разнообразия; J — сегмент присоединения; C — константная область; IVS — промежуточные последовательности. (С разрешения из: Stites DP, Terr A, Parslow T, eds. *Basic & Clinical Immunology*. 8th ed. Впервые опубликовано Appleton & Lange. Copyright 1994 McGraw-Hill.)

тов: D (разнообразие, встречающееся только в Н-цепи), J (присоединение) и С (рис. 59–5). Например, при синтезе Н-цепи отдельная V-область перемещается и ложится близко к сегменту D, нескольким сегментам J и области С. Эти гены транскрибируются в мРНК, и один из сегментов J удаляется с помощью сплайсинга РНК. При дифференцировке В-клеток во время первой транслокации V_H-ген переносится в район вблизи гена Сμ. При этом происходит образование IgM в качестве первого антитела, с помощью которого производятся первичный иммунный ответ. Заметим, что J-ген не кодирует цепь, имеющуюся в иммуноглобулинах IgM и IgA. Отметим также, что ДНК неиспользуемых V-, D- и J-генов отбрасывается, чтобы конкретная В-клетка могла синтезировать антитела только одной специфичности.

V-область каждой L-цепи кодируется двумя сегментами генов (V + J). V-область каждой Н-цепи кодируется тремя сегментами гена (V + D + J). Эти различные сегменты объединяются в один функциональный ген V в результате ДНК-перестройки. Каждый из собранных V-генов затем транскрибируется с соответствующими генами С, и в результате сплайсинга образуется мРНК, которая кодирует полную пептидную цепь. L- и Н-цепи синтезируются отдельно на полисомах, а затем собирают в цитоплазме с помощью дисульфидных связей, образуя полный комплекс антитела H2L2. Наконец, к константной области тяжелой цепи добавляется олигосахарид, и молекула иммуноглобулина высвобождается из клетки.

Изложенный выше механизм организации гена позволяет производить сборку очень большого количества различных молекул. **Разнообразие** антител зависит от: (1) наличия нескольких сегментов гена, (2) их перестройки в различных последовательностях, (3) возможности сочетания различных L- и Н-цепей при сборке молекулы иммуноглобулина и (4) мутаций. Пятый механизм, называемый множественностью J-сегментов, ответственен прежде всего за синтез тяжелой цепи антитела. Множественность J-сегментов обеспечивается путем добавления новых нуклеотидов в точке сплайсинга (экзон-интронное сочленение) между V-D и D-J сегментами гена.

Разнообразие антигенного рецептора Т-клеток также обусловлено присоединением V-, D- и J-сегментов гена и сочетанием различных α- и β-полипептидных цепей. Тем не менее в отличие от антител мутации *не* играют значительной роли в разнообразии рецепторов Т-клеток.

При некоторых видах лимфолейкоза проявляются хромосомные транслокации с участием области VDJ и клеточного онкогена. Например, при лимфоме Беркита (африканская лимфосаркома) *c-myc* онкоген в хромосоме 8 перемещается в положение, прилегающее к области VDJ тяжелой цепи гена. Активный промотор гена тяжелой цепи повышает транскрипцию *c-myc* онкогена, что предрасполагает к злокачественности.

Переключение класса иммуноглобулинов (переключение изотипов)

Изначально все В-клетки несут IgM, специфические для антигенов, и производят IgM-антитела в ответ на воздействие этих антигенов. Затем, в результа-

те рекомбинации гена, В-клетки вырабатывают антитела той же антигенной специфичности, но относящиеся к различным классам иммуноглобулинов (рис. 59–6). Следует обратить внимание, что во время жизни В-клетки и плазматической клетки их антигенная специфичность **остается той же**, так как специфичность определяется вариабельной областью генов (V-, D- и J-генов тяжелой цепи и V- и J-генов легких цепей). При этом не важно, какая константная область тяжелой цепи в данный момент используется.

При **переключении класса иммуноглобулинов** сборный V_H-ген может последовательно ассоциироваться с различными C_H-генами, так что производимые позже иммуноглобулины (IgG, IgA или IgE) специфичны для того же антигена, что и исходный IgM, но имеют различные биологические характеристики. Это проиллюстрировано на рис. 59–6, в разделе «переключение класса». В переключении с IgM на IgD участвуют различные молекулярные механизмы. В этом случае единая мРНК, состоящая из VDJ Cμ Cδ, изначально транскрибируется, а затем происходит сплайсинг с образованием отдельных VDJ Cμ и VDJ Cδ мРНК. Зрелые В-клетки могут, таким образом, экспрессировать как IgM, так и IgD (см. рис. 59–6, альтернативный сплайсинг РНК). Отметим, что В-клетки, после переключения «класса» из определенного гена Н-цепи, больше не могут

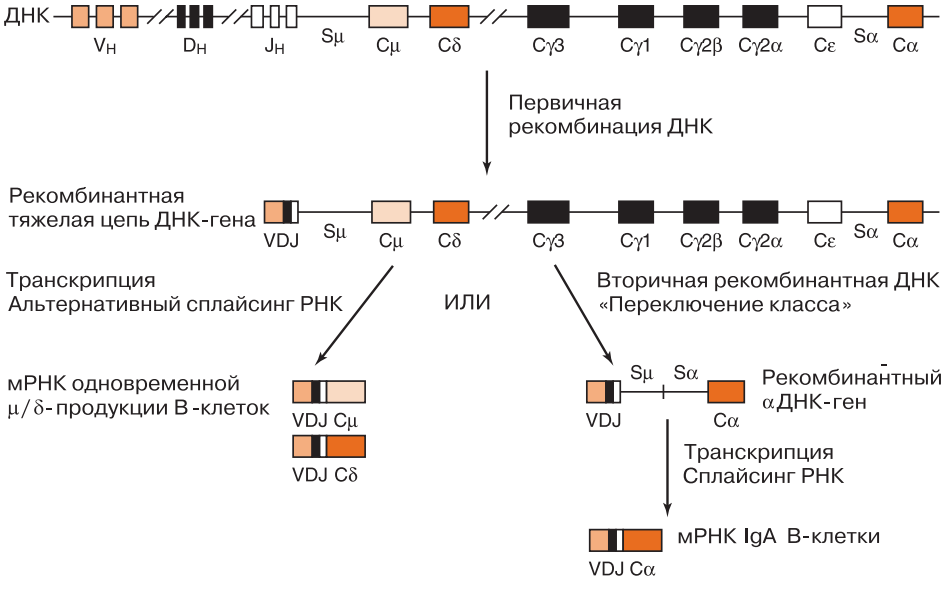


Рис. 59–6. Рекомбинация гена для синтеза различных классов иммуноглобулинов. IgM образуется первым, потому что μ-константная область расположена ближе всего к VDJ ДНК. Позже μ-константная область может быть переключена на γ-, ε- или α-константные области для образования тяжелых цепей иммуноглобулинов, IgG, IgE или IgA, соответственно. Следует обратить внимание, что антигенная специфичность В-клеток остается той же, потому VDJ ДНК не меняется. V — вариабельные области; D — сегменты разнообразия; J — сегменты присоединения; C — константные области; S — переключатель сайтов. (С разрешения из: Stites DP, Terr A, Parslow T, eds. *Basic & Clinical Immunology*. 8th ed. Впервые опубликовано Appleton & Lange. Copyright 1994 McGraw-Hill.)

продуцировать этот класс Н-цепи, поскольку промежуточные ДНК вырезаются и удаляются. Переключение класса иммуноглобулинов происходит только в области тяжелых цепей; легкие цепи не претерпевают процесса переключения класса. «Переключающая рекомбиназа» — фермент, который катализирует реаранжировку генов VDJ во время переключения класса.

Контроль за переключением класса зависит, по крайней мере, от двух факторов. Одним из них является концентрация различных интерлейкинов. Например, ИЛ-4 повышает продукцию IgE, в то время как ИЛ-5 повышает содержание IgA (см. табл. 58–7). Другим фактором является взаимодействие белка CD40, локализованного на В-клетке, с белком-лигандом CD40 на хелперной Т-клетке. При синдроме гипер-IgM неспособность правильно взаимодействовать приводит к неспособности В-клеток к переключению для перехода к производству IgG, IgA или IgE. Таким образом, производятся только IgM (см. гл. 68).

Аллельное исключение

Отдельная В-клетка экспрессирует только один ген L-цепи (или κ, или λ) и один ген Н-цепи. Теоретически, В-клетка может экспрессировать два набора генов иммуноглобулинов, материнский набор и отцовский набор. Но в действительности этого не происходит. Экспрессируется только один набор генов, либо материнский, либо отцовский, в то время как другой набор является молчащим, т. е. он выключается. Этот процесс называется аллельным исключением. Каждый индивидуум содержит смесь В-клеток, часть которых экспрессирует отцовские гены, а другая часть — материнские. Механизм этого исключения неизвестен.

Каталитически активные антитела

Антитела могут функционировать как ферменты и катализировать синтез озона (O_3), который обладает бактерицидной активностью. Антитела могут захватывать атомарный кислород, вырабатываемый нейтрофилами, а он затем реагирует с водой до образования перекиси водорода и озона. Вырабатываемый озон может убивать кишечную палочку. Каталитическая функция антител не зависит от их антигенной специфичности и необходимости связываться с каким-либо антигеном. Насколько важны эти функции в нашей иммунной защите, еще предстоит определить.

Практические вопросы:

USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Иммунология», с. 1099) и Части XIII (с. 1141).

60

Гуморальный иммунитет

Гуморальный (опосредуемый антителами) иммунитет направлен прежде всего против: (1) заболеваний, связанных с воздействием экзотоксинов, таких как столбняк и дифтерия, (2) инфекций, при которых вирулентность микроорганизма связана с наличием полисахаридной капсулы (например, пневмококки, менингококки, *Haemophilus influenzae*) и (3) некоторых вирусных инфекций. В этой главе описана кинетика синтеза антител, т. е. динамика первичного и вторичного ответа. Кроме того, приведены функции различных иммуноглобулинов, которые подробно описаны в гл. 59.

Первичный ответ

В случае, когда антиген обнаруживается впервые, антитела в сыворотке крови появляются после **более длительного лаг-периода**, чем это происходит при вторичном ответе. Лаг-период, как правило, длится от 7 до 10 дней, но может быть дольше в зависимости от характера и дозы антигена и пути введения (например, парентеральном или пероральном). В это время образуется небольшой клон В-клеток и плазматических клеток, специфических для этого антигена. Концентрация сывороточных антител продолжает расти в течение нескольких недель, затем снижается и может упасть до очень низких уровней (рис. 60–1). **Первыми** появляются антитела класса **IgM**, затем IgG или IgA. Уровни содержания IgM снижаются раньше, чем уровни IgG.

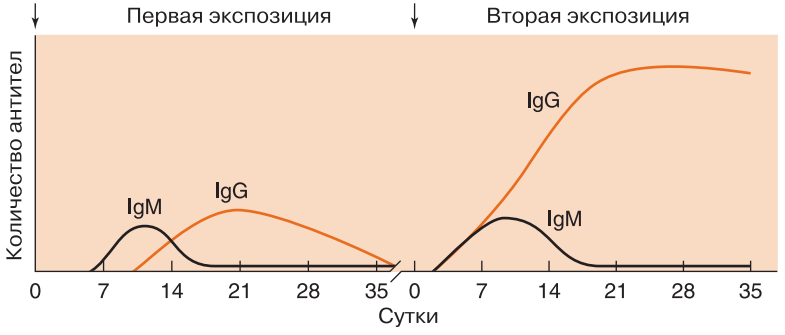


Рис. 60–1. Синтез антител при первичном и вторичном ответах. При первичном ответе появляются антитела первого типа — IgM. При вторичном ответе раньше появляются антитела типа IgG. Их количество быстро возрастает и достигает более высокой конечной концентрации, чем при первичном ответе. Если во время вторичного появления антигена (Ag1) в организм вводится другой антиген (Ag2), не проявляющий кросс-реакции, то происходит первичный ответ на Ag2 в то самое время, когда осуществляется вторичный ответ на Ag1.

Вторичный ответ

Во время второй встречи с тем же антигеном или антигеном, тесно связанным с ним (или кросс-реагирующим антигеном), по прошествии месяцев или лет после первичного ответа, происходит **быстрый** ответ антител (лаг-период, как правило, составляет всего **3–5 дней**). При этом уровень антител выше, чем при первичном ответе. Это объясняется сохранением антиген-специфических «клеток памяти», образовавшихся после первого контакта. Клетки памяти размножаются и образуют большой клон специфичных В-клеток и плазматических клеток, которые опосредуют вторичный иммунный ответ.

Во время вторичного ответа количество производимых антител типа IgM аналогично тому, которое выработалось после первого контакта с антигеном. Однако антител типа **IgG** гораздо **больше**, и уровни их концентрации, как правило, сохраняются гораздо дольше, чем при первичном ответе.

С каждым последующим воздействием антигена антитела, как правило, связывают антиген более прочно. Взаимодействие антигенов и антител активизируется вследствие мутаций в ДНК, кодирующей антиген-связывающий участок. Этот процесс называется **соматической гипермутацией**. При некоторых нарушениях происходят вставки различных аминокислот в гипервариабельные области, в результате чего антитела приобретают лучшую конфигурацию и связывание антигена осуществляется более прочно. Субпопуляции плазматических клеток с такими улучшенными гипервариабельными областями активнее (и чаще) выбираются антигенами и, таким образом, составляют большую часть популяции продуцирующих антитела клеток. Этот процесс называется **аффинным созреванием**. Один из важных эффектов вторичной вакцинации для улучшения связывания антител обусловлен именно стимуляцией процесса аффинного созревания.

Аффинное созревание происходит в зародышевых центрах фолликулов в селезенке и лимфатических узлах. Фолликулярные дендритные клетки захватывают комплексы антиген–антитело на своей поверхности с помощью Fc-рецепторов. Комплексы взаимодействуют с активированной В-клеткой, несущей иммуноглобулин, который подходит именно данному антигену, и именно эта В-клетка стимулируется к формированию клона В-клеток, способных синтезировать улучшенные антитела.

Ответ на действие нескольких антигенов, введенных одновременно

В случае одновременного введения двух или более антигенов организм хозяина реагирует тем, что производит антитела к каждому из них. Происходит конкуренция антигенов за механизмы производства антител, но это, очевидно, не имеет большого значения в медицине. Широко используется иммунизация комбинированными вакцинами, например против дифтерии, столбняка и коклюша (АКДС) или кори, эпидемического паротита и краснухи.

Функции антител

Основная функция антител заключается в защите от возбудителей инфекций или их продуктов (см. табл. 59–2), поскольку они могут: (1) **нейтрализовать** токсины и вирусы и (2) **опсонизировать** микроорганизмы. Опсонизация — это процесс, посредством которого антитела воздействуют на микроорганизмы для ускорения фагоцитоза. Происходит одна из двух реакций: (1) Fc-фрагмент IgG-антитела взаимодействует с его рецепторами на поверхности фагоцитов для облегчения захвата объекта; (2) IgG или IgM активирует комплемент с формированием C3b, который взаимодействует с рецепторами на поверхности фагоцитов. Антитела могут активно вырабатываться организмом хозяина или вводиться извне и, таким образом, непосредственно использоваться для защиты. Пассивный иммунитет помогает при нейтрализации токсинов дифтерии, столбняка и ботулизма (введение антитоксинов), при ингибировании таких вирусов, как вирусы бешенства и гепатита A, и против вируса гепатита B в начале инкубационного периода.

Антитела плода

В наибольшем количестве плод синтезирует IgM-антитела. Кроме того, синтезируется небольшое количество IgG- и IgA-антител. Однако следует отметить, что у плода IgG-антител имеется больше, чем IgM, поскольку через плаценту в больших количествах проходят материнские IgG.

Тесты для оценки гуморального иммунитета

Оценка эффективности гуморального иммунитета состоит в основном из измерения в сыворотке крови пациента количества каждого из трех важных классов иммуноглобулинов, т. е. IgG, IgM, IgA. Обычно для этого применяется метод радиальной иммунодиффузии. Ценную информацию может также дать иммуноэлектрофорез. Эти методы описаны в гл. 64.

Практические вопросы:
USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Иммунология», с. 1099) и Части XIII (с. 1141).

61

Клеточный иммунитет

Хотя гуморальный (опосредуемый антителами) иммунитет важен для защиты организма против многих бактериальных и вирусных инфекций, во многих из них (особенно внутриклеточных инфекциях, таких как туберкулез) участвует, в первую очередь, клеточный иммунитет, который обеспечивает устойчивость организма к действию инфекционных агентов и помогает при восстановлении. Кроме того, клеточный иммунитет играет важную роль в защите от грибковых инфекций, паразитов и опухолей, а также в реакции отторжения при пересадке органов. Убедительные доказательства важности клеточного иммунитета предоставляются в клинических случаях, при которых подавление иммунитета (в результате применения иммуносупрессивных препаратов или при заболеваниях, например СПИДе) приводит к тяжелым инфекционным или онкологическим заболеваниям.

Клеточный иммунитет основан на работе нескольких типов клеток: (1) **макрофагов**, которые презентируют антиген Т-клеткам; (2) **хелперных Т-клеток**, которые участвуют в распознавании антигена и в регуляции (хелперных и супрессорных) функций (см. гл. 58); (3) **NK-клеток**, которые могут инактивировать патогены, и (4) **цитотоксических Т-клеток**, способных убивать инфицированные вирусом клетки с помощью или без помощи антител. Макрофаги и хелперные Т-клетки вырабатывают цитокины, активирующие хелперные и цитотоксические Т-клетки, что приводит к гибели возбудителей инфекций или опухолевых клеток.

Инфицирование некоторыми вирусами, а именно вирусом кори и цитомегаловирусом, может подавлять клеточный иммунитет против воздействия других микроорганизмов. В частности, инфекция вирусом кори у людей, инфицированных *M. tuberculosis*, может привести к потере реактивности при кожных туберкулиновых тестах (PPD, от англ. *purified protein derivative*), реактивации покоящихся микроорганизмов и клиническим заболеваниям. Предполагаемым объяснением этих фактов является то, что, когда вирус кори связывается со своим рецептором на поверхности макрофагов человека, то макрофагами подавляется синтез ИЛ-12, хемокина, который необходим для осуществления клеточного иммунитета.

Условия первичного и вторичного иммунного ответа связаны в основном с образованием антител, как описано в гл. 60, но сроки ответа Т-клеток соответствуют тому же временному интервалу. После первоначальной экспозиции антигена специфические Т-клетки размножаются и образуют небольшой клон клеток. Так осуществляется первичный ответ. Затем, при последующем контакте с антигеном, небольшой клон увеличивается в размерах, и образуется много специфичных Т-клеток. В образовании этих клеток и заключается вторичный ответ.

Несмотря на то что взаимодействия между различными клетками и различными цитокинами весьма сложны, результат оказывается сравнительно простым: у человека, обладающего компетентным клеточным иммунитетом, оппортунистические патогены редко или никогда не вызывают заболевания, а также ограничено распространение других агентов, например некоторых вирусов (герпеса) или опухолей (саркома Капоши). Исходя из этого очень важно оценить состояние клеточного иммунитета.

Тесты для оценки клеточного иммунитета

Оценка иммунокомпетентности пациентов зависит либо от проявления реакции гиперчувствительности замедленного типа на обычно присутствующие антигены (способность к иммунным реакциям клеточного иммунитета), либо основывается на лабораторных тестах с участием Т-клеток.

Тесты *in vivo* компетентности лимфоидных клеток (кожные тесты)

Кожные пробы на наличие реакции гиперчувствительности замедленного типа

Большинство здоровых людей отвечают на кожную пробу при воздействии антигенами дрожжей *Candida*, стрептокиназы–стрептодорназы или вируса паротита реакциями замедленного типа в результате того, что воздействие этих антигенов уже было в прошлом. Отсутствие реакций на некоторые из этих кожных тестов предполагает нарушение клеточного иммунитета.

Кожные тесты на способность вызывать реакции гиперчувствительности замедленного типа

У большинства здоровых людей легко вызываются реакции на простые химические вещества (например, динитрохлорбензол, или ДНХБ), когда последние соприкасаются с их кожей в качестве растворителей жиров. Когда 7–14 дней спустя то же химическое вещество вновь контактирует с кожей в той же области, происходит реакция кожи замедленного типа. У людей с ослабленной иммунной системой, т. е. у лиц с некомпетентным клеточным иммунитетом, не наблюдается такой реакции.

Тесты *in vitro* компетентности лимфоидных клеток

Бластная трансформация лимфоцитов

Когда сенсибилизированные Т-лимфоциты подвергаются воздействию специфического антигена, они превращаются в большие бластоподобные клетки со значительно повышенным уровнем синтеза ДНК, который выявляется с помощью меченного тритием тимидина. Этот специфический эффект связан

с участием относительно небольшого количества клеток. Большее же число Т-клеток проходят неспецифическую бластную трансформацию под воздействием определенных митогенов. Митогены фитогемагглютинин и конканавалин А являются растительными экстрактами, которые специфическим образом стимулируют Т-клетки. (Бактериальный эндотоксин, липополисахарид, специфически стимулирует В-клетки.)

Фактор ингибирования миграции макрофагов

Фактор ингибирования миграции макрофагов вырабатывается в культурах Т-клеток при контакте с антигеном, к которому они были сенсибилизированы. Его действие можно оценить при регистрации снижения миграции макрофагов в присутствии данного фактора по сравнению с уровнем миграции в контрольной группе.

Подсчет Т-клеток, В-клеток и их субпопуляций

Количество каждого типа клеток можно подсчитать на проточном флуоресцентном цитометре (см. гл. 64). Клетки помечают с помощью моноклональных антител с флуоресцентной меткой (флуоресцеин или родамин). Отдельные клетки проходят через луч лазера, и регистрируется число флуоресцирующих клеток.

В-клетки (и плазматические клетки), вырабатывающие различные классы антител, можно обнаружить с помощью моноклональных антител против различных тяжелых цепей иммуноглобулинов. Общее число В-клеток можно подсчитать с помощью флуоресцеин-меченых антител против иммуноглобулинов всех классов. Специфические моноклональные антитела, направленные против маркеров Т-клеток, позволяют определять Т-клетки, CD4 хелперные клетки, CD8 супрессорные клетки и др. Нормальное соотношение CD4-клеток к CD8-клеткам равно 1,5 или выше, тогда как при некоторых состояниях иммунодефицита (например, СПИДе) это соотношение составляет менее 1.

Роль адъювантов и липидов в клеточной реактивности

Слабые антигены или простые химические вещества, как правило, не вызывают клеточного типа гиперчувствительности при введении в чистом виде, но при введении в виде смеси с адъювантом они вызывают гиперчувствительность клеточного типа. Роль **адъюванта** заключается в повышении способности антигенпрезентирующей клетки поглощать антиген. Например, у макрофагов повышается экспрессия костимуляторов, таких как В7, и продукция цитокинов, таких как ИЛ-12, что способствует развитию Th-1 клеток. Как правило, используемый в экспериментах адъювант является смесью минерального масла, ланолина и убитых микобактерий (адъювант Фрейнда), которая стимулирует образование местной гранулемы. Этот адъювант запрещено использовать у человека.

Практические вопросы:
USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Иммунология», с. 1099) и Части XIII (с. 1141).

62

Главный комплекс гистосовместимости и трансплантация

Успешность трансплантации тканей и органов зависит от **антигенов лейкоцитов человека** (HLA) донора и реципиента, кодируемых генами HLA. Эти белки являются аллоантигенами, т. е. различаются между членами одного и того же вида. Если HLA-белки на клетках донора отличаются от таковых на клетках реципиента, то в организме реципиента осуществляется иммунный ответ. Гены HLA-белков сгруппированы в области главного комплекса гистосовместимости (MHC), расположенного на коротком плече хромосомы 6. Три из этих генов (HLA-A, HLA-B, HLA-C) кодируют белки MHC класса I. Несколько локусов HLA-D определяют класс II MHC-белков, DP, DQ и DR (рис. 62–1). В табл. 62–1 представлено сравнение особенностей белков MHC класса I и класса II.

Каждый человек имеет два **гаплотипа**, т. е. два набора этих генов: один — на отцовской и другой — на материнской хромосоме 6. Гены весьма разнообразны (**полиморфны**) (т. е. существует много аллелей генов класса I и класса II). Например, есть по меньшей мере 47 генов HLA-A, 88 генов HLA-B, 29 генов HLA-C и более 300 генов HLA-D, но любой человек наследует только один аллель в каждом локусе от каждого родителя и, следовательно, может производить не более двух белков класса I и класса II на каждый ген локуса. Экспрессия этих генов происходит **кодоминантно**, т. е. синтезируются белки, кодируемые *как* отцовскими, *так* и материнскими генами. Каждый человек может производить больше 12 различных белков HLA: три в локусе класса I и три в локусе класса II

Таблица 62–1. Сравнение белков MHC класса I и класса II

Характеристики	Белки MHC класса I	Белки MHC класса II
Презентируют антиген CD4+ клеткам	Нет	Да
Презентируют антиген CD8+ клеткам	Да	Нет
Обнаруживаются на поверхности всех ядерных клеток	Да	Нет
Обнаруживаются на поверхности основных АПК, таких как дендритные клетки, макрофаги и B-клетки	Да[1]	Да
Кодируются генами в HLA-локусе	Да	Да
Кодоминантная экспрессия генов	Да	Да
Множественные аллели в каждом локусе генов	Да	Да
Составлены из двух белков, кодируемых в локусе HLA	Нет	Да
Составлены из одного белка, кодируемого в локусе HLA, и β_2-микроглобулина	Да	Нет

[1] Следует отметить, что белки MHC класса I локализуются на поверхности всех ядерных клеток, в том числе и тех, которые имеют белки MHC класса II на своей поверхности. Зрелые эритроциты лишены ядер, поэтому они не синтезируют белки MHC класса I.

обеих хромосом. Человек может иметь менее 12 различных HLA-белков, если является гомозиготным по любому из 6 локусов, т. е. оба родителя имеют одинаковые HLA-аллели.

В дополнение к основным антигенам, кодируемым HLA-генами, существует неопределенное количество минорных HLA-антигенов, кодируемых генами на других сайтах, помимо HLA-локуса. Эти минорные HLA-антигены могут вызывать слабый иммунный ответ, что приводит к медленному отторжению трансплантатов. Кумулятивный эффект нескольких минорных антигенов нередко вызывает более быстрое отторжение трансплантатов. Эти минорные антигены нормальных белков организма, имеющих различия между разными индивидуумами на одну или более аминокислоту, являются «аллельными вариантами». Поскольку такие белки различаются по составу аминокислот, они выступают как иммуногены при пересадке ткани трансплантата доноров. Лабораторных тестов на минорные антигены не существует.

Между классом I и классом II локусов гена существует третий локус (рис. 62–1), иногда называемый классом III. Он содержит несколько иммунологически важных генов, кодирующих два цитокина (фактор некроза опухоли и лимфотоксин) и два компонента комплемента (C2 и C4), но не содержит каких-либо генов, которые кодируют антигены гистосовместимости.

Белки MHC

Белки MHC класса I

Белки MHC класса I — это гликопротеины, которые можно обнаружить на поверхности практически всех ядерных клеток. Существует около 20 различных белков, кодируемых аллельными генами в локусе A, 40 белков кодируется в ло-

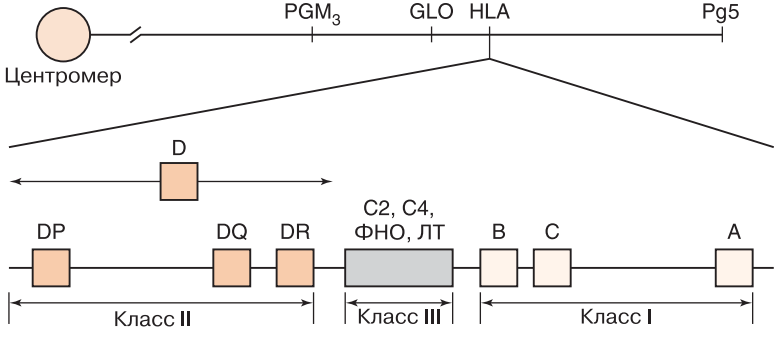


Рис. 62–1. Комплекс HLA-генов антигена лейкоцитов человека. A, B и C — локусы белков MHC класса I. DP, DQ и DR — локусы белков MHC класса II. C2 и C4 — дополнительные локусы. ФНО — фактор некроза опухоли; ЛТ — лимфотоксин. PGM_3, GLO и Pg5 — смежные, несвязанные гены. (С разрешения из: Stites DP, Terr A, Parslow T, eds. *Basic & Clinical Immunology*. 9th ed. Впервые опубликовано Appleton & Lange. Copyright 1997 McGraw-Hill.)

кусе B и 8 — в локусе C. Полный белок класса I состоит из тяжелой цепи, имеет молекулярный вес 45 000, нековалентно связан с β_2-микроглобулином. Тяжелая цепь чрезвычайно полиморфна и похожа на молекулу иммуноглобулина; она имеет гипервариабельные области в своей N-терминальной зоне. Полиморфизм этих молекул играет важную роль в распознавании своих и чужеродных молекул. Иными словами, если бы эти молекулы были более похожи, наша способность принимать чужеродные трансплантаты, соответственно, повысилась бы. Тяжелая цепь обладает также константной областью, где связывается CD8-белок цитотоксических Т-клеток.

Белки MHC класса II

Эти высокополиморфные гликопротеины обнаруживаются на поверхности некоторых клеток, включая макрофаги, В-клетки, дендритные клетки селезенки и клетки Лангерганса в коже. Они состоят из двух полипептидов (молекулярный вес 33 000 и 28 000), связанных нековалентно, и, подобно белкам класса I, обладают гипервариабельными областями, которые обусловливают большую часть полиморфизма. В отличие от белков класса I, которые имеют только одну цепь, кодируемую MHC-локусом (β_2-микроглобулин кодируется на хромосоме 15), обе цепи белков класса II кодируются в локусе MHC. Оба пептида имеют также константные области, где осуществляется связывание CD4-белков хелперных Т-клеток.

Биологическое значение белков MHC

Способность Т-клеток распознавать антиген зависит от связывания с антигеном белков класса I либо класса II. Например, цитотоксические Т-клетки реагируют на антиген в ассоциации с белками MHC класса I. Таким образом, цитотоксическая Т-клетка, которая убивает вирус-инфицированную клетку, не будет убивать клетку, инфицированную тем же вирусом, если клетка не экспрессирует соответствующий белок класса I. Такой вывод был сделан экспериментальным путем при смешивании цитотоксических Т-клеток, обладающих определенными MHC-белками класса I с вирус-инфицированными клетками, обладающими различными MHC-белками класса I, в результате чего уничтожения инфицированных вирусом клеток не происходило. Хелперные Т-клетки распознают белки класса II. Активность хелперных клеток в основном зависит как от распознавания антигена на антигенпрезентирующих клетках, так и от присутствия на этих клетках «своих» белков MHC класса II. Это требование распознавать антиген в ассоциации со «своими» MHC-белками называется **MHC-рестрикцией** (рестрикция по антигенам главного комплекса гистосовместимости). Заметим, что Т-клетки распознают антигены только тогда, когда антигены презентированы на поверхности клеток (в ассоциации с белками MHC класса I или класса II), в то время как от В-клеток этого не требуется и они могут распознавать растворимые антигены в плазме крови с помощью расположенного на их поверхности мономера IgM, выступающего в качестве рецептора антигена.

Гены и белки MHC также важны в двух других медицинских аспектах. Во-первых, многие аутоиммунные заболевания возникают у людей, которые обладают определенными MHC-генами (см. гл. 66), и, во-вторых, успех операций по пересадке органов по большей части определяется совместимостью MHC-генов донора и реципиента (см. ниже).

Трансплантация

Аутотрансплантат (пересаженная часть собственных тканей человека) всегда воспринимается на всю жизнь, т. е. «приживается» без отторжения. **Сингенный трансплантат**[1] — это ткань, пересаженная между генетически идентичными особями, т. е. идентичными близнецами. Такие трансплантаты почти всегда приживаются на всю жизнь. **Ксенотрансплантат**[1] пересаживается в ткани различающихся видов и всегда отторгается иммунокомпетентными реципиентами.

Аллотрансплантат[1] пересаживается генетически различным членам одного и того же вида, например, от одного человека к другому. Аллотрансплантаты, как правило, отторгаются, за исключением тех случаев, когда реципиенту вводятся иммуносупрессивные препараты (иммунодепрессанты). Тяжесть и скорость отторжения варьируют в зависимости от степени различия между MHC-локусами донора и реципиента.

Отторжение аллотрансплантата

Несмотря на применение иммуносупрессивной терапии, аллотрансплантаты отторгаются в результате процесса, называемого реакцией отторжения аллотрансплантата. При острой реакции отторжения трансплантата вначале, как правило, происходит васкуляризация, но в течение 11–14 дней наблюдаются заметное снижение кровообращения и инфильтрация мононуклеарных клеток, и, в конце концов, начинается некроз. Это называется **первичной реакцией** (**первичным отторжением**). **Основной причиной отторжения** многих типов трансплантатов, например кожи, является **реакция Т-клеток**, но антитела также способствуют отторжению определенных трансплантатов, особенно костного мозга. У экспериментальных животных отторжение большинства видов трансплантатов производится клетками, не сывороточными факторами. Кроме того, у животных, для которых характерен дефицит Т-клеток, трансплантаты не отторгаются, но животные с дефицитом В-клеток отторгают трансплантаты. Роль цитотоксических Т-клеток при отторжении аллотрансплантата описана на с. 763.

Введение второго аллотрансплантата от того же донора сенсибилизированному реципиенту вызывает отторжение в течение 5–6 дней. Такая **ускоренная** (**вторичная**) реакция обусловлена в основном участием предварительно сенситизированных цитотоксических Т-клеток.

Приживание или отторжение трансплантата определяется в значительной степени наличием MHC-белков класса I и класса II на донорских клетках.

[1] Ранее используемые синонимы для этих терминов включают изотрансплантат (сингенный трансплантат), гетеротрансплантат (ксенотрансплантат) и гомотрансплантат (аллотрансплантат).

При этом **основную роль** играют **белки класса II**. Особенно важны белки, кодируемые в локусе DR. Эти аллоантигены активируют оба типа Т-клеток, как хелперные, так и цитотоксические, которые обладают Т-клеточными рецепторами, специфичными для аллоантигенов. Активированные Т-клетки размножаются и затем реагируют на аллоантигены донорских клеток. **CD8+ цитотоксические Т-клетки** производят наибольшую часть работы по отторжению клеток аллотрансплантата.

Чужеродные МНС-белки обычно активируют гораздо больше Т-клеток (т. е. вызывают гораздо более сильную реакцию), чем чужеродные белки, не являющиеся МНС-белками. Интенсивность реакции на чужеродные МНС-белки можно объяснить тем, что существуют три типа процессов, посредством которых стимулируется иммунный ответ реципиента: (1) антигенпрезентирующие клетки (макрофаги и дендритные клетки), находящиеся в трансплантате, могут презентировать свои (донорские) белки в ассоциации с МНС-белками класса I и класса II и, таким образом, активировать иммунный ответ реципиента; (2) антигенпрезентирующие клетки трансплантата могут презентировать белки реципиента и активировать иммунный ответ реципиента (поскольку белки реципиента признаются в качестве чужеродных, когда презентируются чужеродными МНС-белками) и (3) собственные белки донора, а также и МНС-белки класса I и класса II могут выделяться в окружающую среду, а затем захватываться и обрабатываться антигенпрезентирующими клетками реципиента, что и активирует иммунную реакцию реципиента.

Трансплантат, который приживается у реципиента при острой реакции отторжения, нередко все же становится нефункциональным в результате **хронического отторжения**. Это может произойти через месяцы или через несколько лет после приживления. Основным патологическим проявлением в трансплантатах, с которыми происходит хроническое отторжение, является атеросклероз сосудистого эндотелия. Иммунологические причины хронического отторжения не совсем понятны, но несовместимость минорных антигенов гистосовместимости и побочные эффекты иммуносупрессивных препаратов, вероятно, также играют свою роль.

Кроме острого и хронического отторжения иногда происходит так называемое **гиперострое отторжение**. Гиперострое отторжение обычно возникает в течение нескольких минут после пересадки в связи с реакцией **предобразованных** анти-АВ0-антител у реципиента с антигенами АВ0 на поверхности эндотелия трансплантата. Гиперострое отторжение часто называют реакцией «белого трансплантата», потому что трансплантат белеет в результате потери крови, вызванной спазмом и окклюзией сосудов, снабжающих его кровью. В связи с этой тяжелой реакцией отторжения необходимо проводить предварительное обследование на соответствие групп крови АВ0 доноров и реципиентов, а также тесты на перекрестное соответствие (см. ниже). Лабораторные исследования для определения групп крови АВ0 описаны в гл. 64.

HLA-типирование в лаборатории

Перед операцией по трансплантации проводят лабораторные исследования, обычно называемые **HLA-типированием**, или **тканевым типированием**, для опре-

деления наиболее близкого соответствия MHC-белков между донором и реципиентом.

Обычно в лаборатории используют два метода определения гаплотипа (т. е. класса I и класса II аллелей на обеих хромосомах) как у потенциальных доноров, так и у реципиентов. Одним из методов является **сиквенирование ДНК** методом ПЦР и специфических зондов для обнаружения различных аллелей. Этот метод весьма специфичен и чувствителен, и, если доступен, становится методом выбора. Другой метод — **серологический анализ**, при котором клетки от донора и реципиента взаимодействуют с набором антител, каждый из которых специфичен для разных белков класса I и класса II. Затем добавляется комплемент, и любая клетка, обладающая MHC-белком, гомологичным известному антителу, будет лизирована. Этот метод в большинстве случаев приемлем, но с его помощью невозможно идентифицировать определенные аллели, которые можно обнаружить с помощью секвенирования ДНК.

В случае недостаточности данных, получаемых путем секвенирования ДНК или серологического анализа, дополнительную информацию о совместимости MHC-белков класса II можно получить с помощью техники **смешанной культуры лимфоцитов** (СКЛ). Этот тест также известен как **смешанная лимфоцитарная реакция** (СЛР). Для его проведения «активирующие» лимфоциты от потенциального донора сначала убивают облучением и затем смешивают с живыми «респондентными» лимфоцитами реципиента; смесь инкубируют в клеточной культуре для инициирования синтеза ДНК, который измеряется путем включения меченого тритием тимидина. Чем больше количество синтезированной ДНК в респондентных клетках, тем больше чужеродных MHC-белков класса II в донорских клетках. Большое количество синтезированной ДНК указывает на неудовлетворительную совместимость, т. е. MHC-белки класса II (HLA-D) донора и реципиента не схожи и трансплантат, видимо, будет отторгнут. Следовательно, лучшими донорами являются лица, чьи клетки стимулируют включение **наименьшего** количества меченного тритием тимидина в клетки реципиента.

В дополнение к тестам, используемым для определения совместимости, применяют также определение цитотоксических антител в сыворотке крови реципиента, реактивных против трансплантата, которые обнаруживают путем выявления лизиса лимфоцитов донора сывороткой реципиента с добавлением комплемента. Это называется перекрестной пробой и используется для профилактики сверхострого кризиса отторжения трансплантата. Донора и реципиента также совмещают по группе крови AB0. Лабораторные анализы для определения групп крови AB0 описаны в гл. 64.

Среди братьев и сестер в одной семье существует 25%-я вероятность возможности использования трансплантатов для обоих групп гаплотипов. Для одного гаплотипа — 50%-я вероятность использования трансплантатов, и 25%-я вероятность использования при отсутствии гаплотипов. Например, если отец обладает гаплотипом AB, мать — гаплотипом CD, а их ребенок (реципиент) обладает гаплотипом AC, то существует 25% шансов для брата также иметь гаплотип AC (двухгаплотипное совпадение); 50% шансов для брата, чтобы иметь гаплотин BC или AD, т. е. одногаплотипное совпадение, и 25% шансов для брата, чтобы иметь гаплотин BD, т. е. безгаплотипное совпадение.

Плод является аллотрансплантатом, который не отторгается

Плод обладает MHC-генами, унаследованными от отца, которые чужеродны для матери, но при этом отторжения аллотрансплантата-плода не происходит. Это действительно так, несмотря на многочисленные беременности при той же комбинации мать–отец, которые производят потомство с такими же MHC-гаплогруппами. Причины о том, почему у матери не происходит отторжения плода, остаются неясными. Предположение о том, что мать не подвергается воздействию антигенов плода, не состоятельно, так как у нее образуются антитела против чужеродных отцовских MHC-белков. Предполагается, что трофобластный слой плаценты не позволяет материнским Т-клеткам проникать в плод.

Результаты операций по пересадке органов

Если донор и реципиент хорошо совместимы по результатам тестов смешанной культуры лимфоцитов и антигенного типирования на гистосовместимость, то вероятность долгосрочного выживания трансплантированного органа или ткани значительно возрастает. В 1986 г. 5-летняя выживаемость трансплантатов почки от соответствующих доноров при их двухгаплотипном совпадении составляла около 95%, после операций по трансплантации почки при одногаплотипном совпадении — около 80%, а при пересадке почки от трупа — около 60%. Степень выживаемости последней категории была выше, если у реципиента трансплантата было несколько предшествующих переливаний крови. Причина этого неизвестна (но может быть связана с толерантностью). 5-летняя выживаемость при пересадке сердца составляет приблизительно 50–60%, выживаемость при пересадке печени ниже. Роговица глаза легко приживается, потому что она лишена кровеносных и лимфатических сосудов и, таким образом, многие антигены лишены возможности запуска иммунного ответа; следовательно, доля приживления очень высока. Поскольку роговицы вызывают слабую реакцию отторжения, применение иммуносупрессоров, как правило, необходимо лишь в течение одного года. В отличие от роговицы, большинство других трансплантатов требуют после пересадки пожизненного применения иммуносупрессоров, хотя их дозы обычно можно уменьшать с течением времени. У некоторых реципиентов наступает состояние толерантности, и поэтому применение препаратов можно прекратить.

Реакция «трансплантат против хозяина»

Хорошо подобранные трансплантаты костного мозга приживаются сначала у 85% реципиентов, но впоследствии примерно у двоих из трех[1] развивается реакция **«трансплантат против хозяина»** (ТПХ).

Эта реакция происходит потому, что в облученном организме хозяина с ослабленным иммунитетом размножаются трансплантированные иммунокомпе-

[1] Реакция «трансплантат против хозяина» также может возникнуть у пациентов с иммунодефицитом, зараженных после переливания крови, поскольку в крови донора существуют иммунокомпетентные Т-клетки, которые реагируют против клеток реципиента.

тентные Т-клетки и отторгают клетки с «чужеродными» белками, в результате чего развивается тяжелая дисфункция органа. Цитотоксические Т-клетки донора играют важную роль в разрушении клеток реципиента. Основными симптомами являются макулопапулезная сыпь, желтуха, гепатоспленомегалия и диарея. Многие реакции ТПХ заканчиваются тяжелой инфекцией и смертью.

Для возникновения реакции ТПХ необходимо выполнение трех условий: (1) трансплантат должен содержать иммунокомпетентные Т-клетки, (2) у хозяина должен быть ослаблен иммунитет и (3) реципиент должен экспрессировать антигены (например, MHC-белки), чужеродные для донора, т. е. Т-клетки донора распознают клетки реципиента как чужеродные. Следует обратить внимание, что даже тогда, когда донор и реципиент имеют идентичные MHC-белки класса I и класса II, т. е. обладают идентичными гаплотипами, может произойти реакция ТПХ, поскольку она вызывается различиями минорных антигенов гистосовместимости. Реакцию ТПХ можно ослабить обработкой донорской ткани антитимоцитарным глобулином или моноклональными антителами перед трансплантацией; это элиминирует зрелые Т-клетки из трансплантата. Для ослабления реакции ТПХ также используется циклоспорин (см. ниже).

Влияние иммуносупрессии на отторжение трансплантата

Чтобы снизить вероятность отторжения трансплантированной ткани, применяют меры иммуносупрессии, например назначают циклоспорин, такролимус (FK506, Програф), сиролимус (рапамицин, Рапамун), кортикостероиды, азатиоприн, моноклональные антитела и облучение. Циклоспорин предотвращает активацию Т-лимфоцитов, ингибируя синтез ИЛ-2 и рецептора ИЛ-2. Это осуществляется путем ингибирования белка кальциневрина (серинфосфатазы), участвующего в активации транскрипции генов ИЛ-2 и рецептора ИЛ-2. Циклоспорин хорошо переносится пациентами и чрезвычайно успешно применяется для предотвращения отторжения трансплантатов. Циклоспорин и такролимус обладают одинаковым механизмом действия; такролимус оказывает более мощный иммуносупрессивный эффект, но имеет больше побочных действий. Рапамицин также препятствует передаче сигнала, но место приложения его действия отличается от такового у циклоспорина и такролимуса.

Кортикостероиды в первую очередь ингибируют цитокины (например, ИЛ-1 и ФНО), производимые макрофагами, а также лизируют определенные типы Т-клеток. Кортикостероиды подавляют продукцию цитокинов, блокируя факторы транскрипции, такие как NFκB и AP-1, что предотвращает образование мРНК и, соответственно, синтез этих цитокинов. Азатиоприн ингибирует синтез ДНК и блокирует рост Т-клеток. Мофетила микофенолат также ингибирует синтез ДНК и имеет меньше побочных эффектов, чем азатиоприн. Однако у некоторых реципиентов микофенолат вызывает прогрессирующую мультифокальную лейкоцеребральную дистрофию, часто со смертельным исходом (см. гл. 44).

Моноклональные антитела используются в иммуносупрессивных режимах, как для предотвращения реакций отторжения, так и для лечения в слу-

чаях отторжения трансплантатов. Муромонаб (OKT3) представляет собой моноклональное антитело против CD3, а базиликсимаб и даклизумаб — моноклональные антитела против рецептора ИЛ-2. В табл. 62–2 описываются эти, а также другие моноклональные антитела, используемые в клинической практике.

В иммуносупрессивных схемах лечения используется антитимоцитарный глобулин (тимоглобулин), который является антителом против тимоцитов человека. Тимоглобулин содержит антитела против многих антигенов лимфоцитов, например, CD3, CD4, CD8, CD25 и др. Как следствие, этот препарат имеет более широкий иммуносупрессивный эффект, чем моноклональные антитела, описанные выше.

К сожалению, иммуносупрессия значительно повышает восприимчивость реципиента к оппортунистическим инфекциям и новообразованиям. Например, у некоторых пациентов, проходящих лечение рассеянного склероза моноклональным антителом натализумабом, развивается прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (см. гл. 44, где приводится описание этого вирусного заболевания). Заболеваемость раком возрастает в 100 раз у реципиентов с длительной иммуносупресией. Распространенными видами рака у этих пациентов являются ороговевающий рак кожи, аденокарцинома толстой кишки и легких, лимфома.

Иммуносупрессивные препараты, например циклоспорин, также способны ослаблять реакции ТПХ. Заметим, что хотя эти препараты подавляют реакции аллотрансплантата, толерантность к трансплантатам ткани не развивается. Таким образом, большинство пациентов должны принимать эти препараты пожизненно.

Таблица 62–2. Моноклональные антитела, используемые в клинической практике

Клиническое назначение	Название моноклонального антитела[1]	Мишень моноклонального антитела	Клиническое использование
Иммуносупрессивная терапия после трансплантации	1. Базиликсимаб, даклизумаб	Рецептор ИЛ-2	Профилактика или лечение при отторжении аллотрансплантата и реакции ТПХ
	2. Муромонаб (OKT3)	CD3 на Т-клетках	
Лечение аутоиммунных заболеваний	1. Инфликсимаб	ФНО-α	Лечение ревматоидного артрита и болезни Крона (терминального илеита)
	2. Адалимумаб		
	3. Натализумаб	α-Интегрин	Лечение рассеянного склероза и болезни Крона
Профилактика инфекционных заболеваний	Паливизумаб	Фузионный белок респираторного синцитиального вируса	Предотвращение пневмонии у восприимчивых новорожденных
Лечение опухолевых заболеваний	1. Ритуксимаб	CD20-белок В-клеток	Лечение неходжкинской лимфомы
	2. Трастузумаб	Рецептор эпидермального фактора роста	Лечение рака молочной железы

[1] Отметим, что большинство названий этих препаратов заканчиваются на «маб», что в английской транскрипции является аббревиатурой моноклональных антител.

Практические вопросы:
USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Иммунология», с. 1099) и Части XIII (с. 1141).

63

Комплемент

Система комплемента состоит приблизительно из 20 белков, которые присутствуют в нормальной сыворотке человека (и животных). Термин «комплемент» означает способность этих белков дополнять, т. е. усиливать воздействие других компонентов иммунной системы, например антител. Комплемент является важным компонентом врожденного иммунитета.

Существует три основных функции комплемента: (1) **лизис** клеток, бактерий, аллотрансплантатов и опухолевых клеток; (2) **выработка медиаторов**, участвующих в воспалении и привлечении нейтрофилов; и (3) **опсонизация**, т. е. усиление фагоцитоза. Белки комплемента синтезируются главным образом в печени. Комплемент термолабилен, т. е. инактивируется при нагревании сыворотки при 56 °С в течение 30 мин. Иммуноглобулины при этой температуре не инактивируются.

Активация комплемента

Несколько компонентов комплемента выступают в роли проферментов, которые должны быть расщеплены для образования активных ферментов. Активацию системы комплемента инициируют либо комплексы антиген–антитело, либо разные неиммунные молекулы, например, эндотоксин.

Последовательная активация компонентов комплемента (рис. 63–1) происходит по одному из трех путей: классическому, лектиновому и альтернативному (см. ниже). **Лектиновый и альтернативный пути наиболее важны в начальный период** инфицирования микроорганизмами, поскольку антитела, необходимые для активации классического пути, в это время отсутствуют. Таким образом, лектиновый и альтернативный пути относятся к системе врожденного иммунитета.

Все три пути активации приводят к образованию **C3b**, **центральной молекулы** каскада комплемента. Наличие C3b на поверхности микробной клетки помечает ее как чужеродную, и, таким образом, ставится задача для ее уничтожения. C3b выполняет две важные функции: (1) в комплексе с другими компонентами комплемента C3b участвует в создании C5-конвертазы — фермента, с помощью которого образуется мембраноатакующий комплекс; (2) опсонизирует бактерии, поскольку фагоциты имеют рецепторы для C3b.

(1) При **классическом** пути активации комплемента комплексы антиген–антитело[1] активируют C1[2] с последующим образованием протеазы, которая

[1] Только такие иммуноглобулины, как IgM и IgG, связывают комплемент. Активацию комплемента осуществляет всего лишь одна молекула IgM, однако для активации комплемента с помощью IgG требуется две поперечно сшитые молекулы IgG. C1 связан с сайтом, расположенным в Fc-фрагменте тяжелой цепи иммуноглобулина. Из IgG-иммуноглобулинов только такие подклассы, как IgG1, IgG2 и lgG3, способны связывать комплемент; IgG4 такой способностью не обладает.

[2] C1 состоит из трех белков, Clq, Clr и Cls. Clq представляет собой совокупность из 18 полипептидов, которая связывается с Fc-фрагментом иммуноглобулинов IgG и IgM. Эта многовалентная

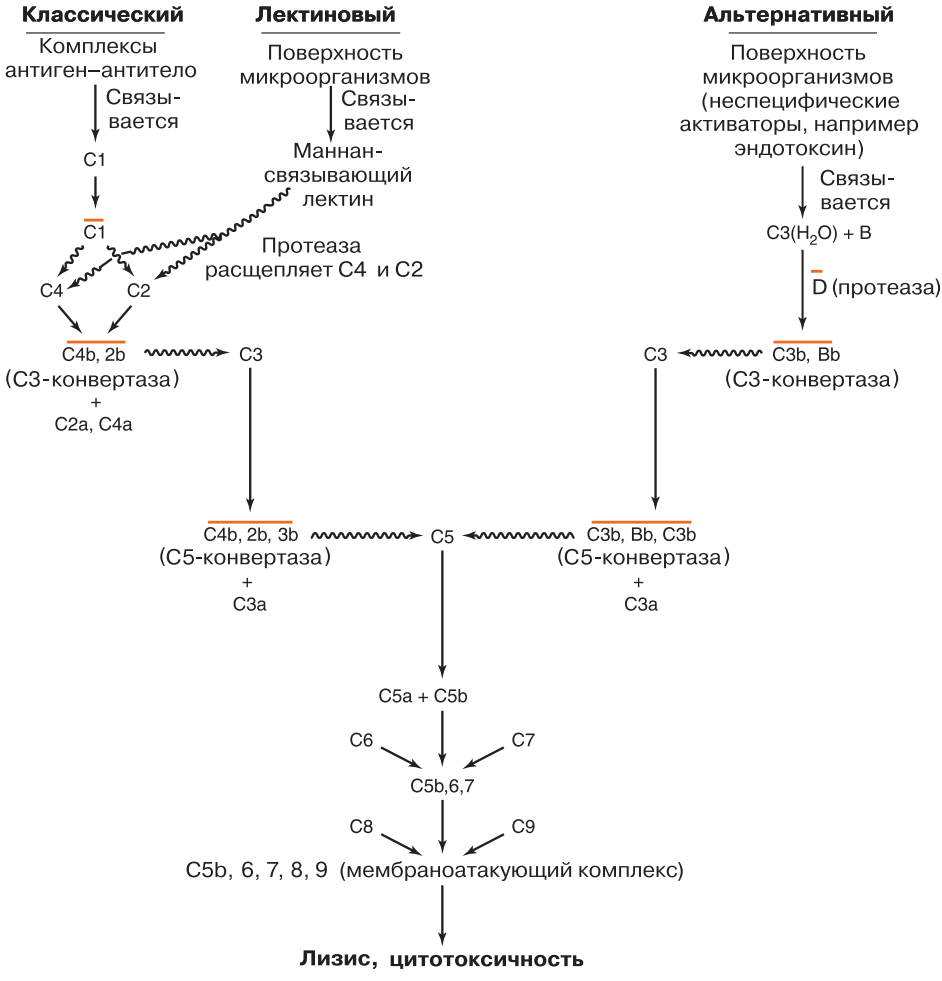


Рис. 63–1. Классический и альтернативный пути активации системы комплемента. Стрелка ⇝ показывает, что на ее кончике произошло протеолитическое расщепление молекулы; прямая линия над названием комплекса указывает, что он ферментативно активен. Следует обратить внимание, что номенклатура продуктов расщепления C2 не определена. Одни исследователи называют большой фрагмент C2a, другие называют его C2b. В этой книге все мелкие фрагменты помечены как «a», а все крупные фрагменты — как «b». Следовательно, C3-конвертаза изображается как C4b, 2b. Обратите внимание: протеазы, ассоциированные с маннан-связывающим лектином C4, расщепляют также C2.

структура может перекрестно связывать несколько молекул иммуноглобулинов. Cls является проферментом, который расщепляется с образованием активной протеазы. Для активации C1 необходим кальций.

расщепляет C2 и C4 для образования комплекса C4b, 2b. Последний является C3-конвертазой, которая расщепляет молекулы C3 на два фрагмента, C3a и C3b. C3a представляет собой **анафилатоксин** (будет обсуждаться ниже). C3b образует комплекс с C4b, 2b, производя новый фермент, C5-конвертазу (C4b, 2b, 3b), который расщепляет C5 с образованием C5a и C5b. C5a служит анафилатоксином и фактором хемотаксиса (см. ниже). C5b связывается с C6 и C7 с появлением комплекса, взаимодействующего с C8 и C9 для образования литического или **мембраноатакующего** комплекса (C5b, C6, C7, C8 и C9), который вызывает цитолиз. Следует обратить внимание, что «b»-фрагмент продолжает присутствовать в основном пути, в то время как «a»-фрагмент отщепляется и далее участвует в других реакциях.

(2) При **лектиновом** пути активации комплемента маннан-связывающий лектин (МСЛ) (также известный как маннозо-связывающий белок) связывается с поверхностью микроорганизмов, имеющих на поверхности маннан (полимер сахара маннозы). Это активизирует протеазы, связанные с МСЛ, и в результате происходит расщепление C2- и C4-компонентов комплемента и активируется классический путь активации. Следует обратить внимание, что этот процесс протекает в обход стадии, требующей присутствия антител, и, таким образом, выполняет защитные функции в самом начале инфекции, прежде чем образуются антитела.

(3) В случае **альтернативного** пути очень много различных посторонних веществ клеточной поверхности, например бактериальных липополисахаридов (эндотоксинов), грибковых клеточных стенок и вирусных оболочек, могут инициировать процесс путем связывания C3 (H_2O) и фактора B. Этот комплекс расщепляется протеазой, фактором D, для того, чтобы произвести комплекс C3b, Bb. Последний функционирует как C3-конвертаза для выработки большего количества C3b.

Регуляция системы комплемента

Первая стадия в регуляции классического пути обусловлена собственно антителами. Комплемент-связывающий участок на тяжелых цепях IgM и IgG недоступен для C1-компонента комплемента, если антиген не связан с этими антителами. Это означает, что комплемент не активирован с помощью IgM и IgG, несмотря на постоянное присутствие их в крови. Однако при взаимодействии антигена со своим специфическим антителом происходит структурный сдвиг, и C1-компонент может связываться и инициировать каскад комплемента.

Систему комплемента на различных этапах регулирует ряд белков сыворотки.

(1) C1-ингибитор — важный регулятор классического пути. Он инактивирует протеазную активность C1. Активация по классическому пути происходит в обход этой точки путем выработки достаточного количества C1 для подавления ингибитора.

(2) Регуляция альтернативного пути опосредуется связыванием фактора H с C3b и расщеплением этого комплекса протеазой под названием фактор I, в результате чего уменьшается количество доступной C5-конвер-

тазы. Реакции альтернативного пути могут проходить в обход этой регуляторной точки при наличии достаточного количества C3b, прикрепленного к клеточным мембранам. Присоединение C3b к клеточным мембранам защищает его от разрушения факторами H и I. Другим компонентом, который усиливает активацию альтернативного пути, является пропердин, который защищает C3b и стабилизирует C3-конвертазу.

(3) Защита клеток человека от лизиса с помощью мембраноатакующего комплекса комплемента опосредована **фактором ускорения распада** (DAF, CD55) — гликопротеином, расположенным на поверхности клеток человека. DAF связывается с C3b и C4b и ограничивает формирование C3-конвертазы и C5-конвертазы. Это предотвращает образование мембраноатакующего комплекса.

Биологическое действие комплемента

Опсонизация

Фагоцитоз микроорганизмов, таких как бактерии и вирусы, гораздо более эффективен в присутствии C3b, поскольку на поверхности многих фагоцитов присутствуют C3b-рецепторы.

Хемотаксис

Комплексами C5a и C5,6,7 привлекаются нейтрофилы, которые особенно активно мигрируют к C5a. Кроме того, C5a усиливает адгезию нейтрофилов к эндотелию.

Анафилатоксины

Комплексы C3a, C4a, и C5a вызывают дегрануляцию тучных клеток с выделением медиаторов, например гистамина. В результате происходит увеличение проницаемости сосудов и сокращение гладких мышц, особенно бронхиол, до возникновения бронхоспазма. Анафилатоксины способны также непосредственно связываться с гладкомышечными клетками бронхиол и вызывать бронхоспазм. C5a является, безусловно, самым мощным из этих анафилатоксинов. Анафилаксия, вызванная этими компонентами комплемента, встречается реже, чем анафилаксия, обусловленная реакцией гиперчувствительности I типа (IgE-опосредованная) (см. гл. 65).

Цитолиз

Формирование комплекса C5b,6,7,8,9 в клеточной мембране приводит к гибели или лизису многих типов клеток, включая эритроциты, бактерии и опухолевые клетки. Цитолиз не является ферментативным процессом; по-видимому, формирование комплекса C5b,6,7,8,9 приводит к разрушению мембраны и проникновению воды и электролитов в клетку.

Повышение продукции антител

Связывание C3b с его рецепторами на поверхности активированных B-клеток значительно повышает продукцию антител по сравнению с той ситуацией, когда B-клетки активируются одним лишь антигеном. Клиническое значение этого феномена в том, что у пациентов с дефицитом компонента C3b синтезируется значительно меньше антител, чем у лиц с нормальным количеством C3b. Низкая концентрация обоих компонентов — антител и C3b — значительно снижает реактивность организма, в результате чего развиваются множественные, тяжелые гнойные инфекции.

Клинические аспекты работы комплемента

(1) При наследуемом (или приобретенном) дефиците некоторых компонентов комплемента, особенно C5—C8, значительно повышается восприимчивость организма к **бактериемии**, вызываемой бактериями *Neisseria*, и другим инфекциям. Дефицит маннан-связывающих лектинов (МСЛ) также предрасполагает к тяжелой инфекции, вызываемой *Neisseria*. Дефицит C3 приводит к тяжелым инфекциям, таким как рецидивирующие гнойные инфекции дыхательных путей и придаточных пазух носа.

(2) Наследуемый дефицит C1-ингибитора эстеразы приводит к **ангионевротическому отеку** (отеку Квинке). Когда количество ингибитора уменьшается, происходит перепроизводство эстеразы. Это приводит к увеличению анафилатоксинов, которые вызывают повышение проницаемости капилляров и отек.

(3) Приобретенный дефицит фактора ускорения распада на поверхности клеток приводит к усилению комплемент-опосредованного гемолиза. Клинически это расстройство выглядит как пароксизмальная ночная гемоглобинурия (см. гл. 68).

(4) При переливании несовместимой крови, например когда тип крови A по ошибке переливают пациенту с типом B, антитела к антигену A у реципиента связываются с антигеном A на эритроцитах донора, активируется комплемент, и образуется большое количество анафилатоксинов и мембраноатакующих комплексов. Анафилатоксины вызывают шок, а мембраноатакующие комплексы — гемолиз эритроцитов.

(5) Иммунные комплексы связывают комплемент, и, таким образом, при заболеваниях, связанных с иммунным комплексом, отмечается низкий уровень комплемента, например, острый гломерулонефрит и системная красная волчанка. Связывание (активация) комплемента привлекает полиморфноядерные лейкоциты, которые выделяют ферменты, повреждающие ткани.

(6) Пациенты с тяжелыми заболеваниями печени, например алкогольным циррозом или хроническим гепатитом B, которые утратили в значительной степени функцию печени и поэтому не могут синтезировать достаточное количество белков комплемента, предрасположены к инфекциям, вызываемым пиогенными бактериями.

Практические вопросы:
USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Иммунология», с. 1099) и Части XIII (с. 1141).

64

Реакции антиген–антитело в лаборатории

Реакции антигенов и антител весьма специфичны. Антиген будет реагировать только с теми антителами, образование которых было вызвано самим этим антигеном или другим антигеном, подобным ему. Вследствие большой специфичности реакции между антигенами и антителами можно использовать для идентификации одного из них с помощью другого. Это является основой серологических тестов. Однако возможны и перекрестные реакции между близкими по строению антигенами, что может ограничивать ценность таких определений. Результаты многих иммунологических тестов выражаются в виде концентрации (**титра**), определяемой как наивысшее разведение образца, например сыворотки, при котором регистрируется положительная реакция на тест. Следует обратить внимание, что при значении титра антител в сыворотке крови пациента, равном, например, 1/64, содержание антител **больше**, чем в сыворотке с титром, например, 1/4, т. е. титр антител выше.

Таблица 64–1. Основные цели применения серологических тестов (на основе антител)

I. Диагностика инфекционных заболеваний
• В случаях, когда микроорганизмы невозможно культивировать, например, при сифилисе или гепатите A, B и C. • В случаях, когда микроорганизмы слишком опасны для выращивания в культуре, например при заболеваниях, вызываемых риккетсиями. • В случаях, когда культуральные методы не доступны, например, при инфицировании ВИЧ, вирусом Эпштейна–Барр (вирусом герпеса человека 4-го типа). • В случаях, когда выращивание микроорганизмов (например микоплазм) занимает слишком много времени. Одним из недостатков такого подхода к диагностике инфекций является то, что требуется время для образования антител, приблизительно 7–10 дней для первичного иммунного ответа. Как правило, образцы сыворотки отбираются в начале болезни и у реконвалесцентов, затем необходимо получить четырехкратное и более повышение титра антител, чтобы подтвердить диагноз. К этому времени пациент выздоравливает, и часто диагноз ставится ретроспективно. Если тест, с помощью которого можно обнаружить IgM-антитела в сыворотке крови пациента, доступен, его можно использовать для диагностики текущей инфекции. При некоторых инфекционных заболеваниях для диагностики используются достаточно высокие титры антител IgG.
II. Диагностика аутоиммунных заболеваний
В этом случае используются антитела против различных нормальных компонентов тела, например, антитела против ДНК при системной красной волчанке, антитела к человеческому IgG (ревматоидный фактор) при ревматоидном артрите.
III. Определение группы крови и HLA-типа
• Известные антитела используются для определения группы крови по системе AB0 и резус-фактора. • Известные антитела используются для определения HLA-белков класса I и класса II перед проведением трансплантации, хотя применяется и секвенирование ДНК.

В табл. 64–1 описывается значение серологических (на основе антител) анализов. Обычно эти тесты применяются в диагностике инфекционных заболеваний, аутоиммунных нарушений и при типировании крови и тканей перед трансплантацией.

Микроорганизмы и другие клетки обладают многими различными антигенами и тем самым индуцируют образование антисыворотки с содержанием различных антител, т. е. поликлональной. Моноклональные антитела предпочтительнее поликлональных при идентификации антигенов, поскольку не вызывают кросс-реакций других антител, т. е. высокоспецифичны.

Виды диагностических тестов

В иммунологических лабораториях проводятся многие виды диагностических исследований. Большинство из них разработано для определения наличия антигенов или антител в образцах. При проведении таких тестов одни из определяемых компонентов (антигены или антитела) известны, а другие — нет. Например, известен антиген, такой как вирус гриппа. С помощью теста можно определить присутствие антител к этому вирусу в сыворотке крови пациента. И наоборот, при наличии известного антитела, например антитела к вирусу простого герпеса, тест поможет узнать, присутствуют ли вирусные антигены в клетках, взятых из области поражения пациента.

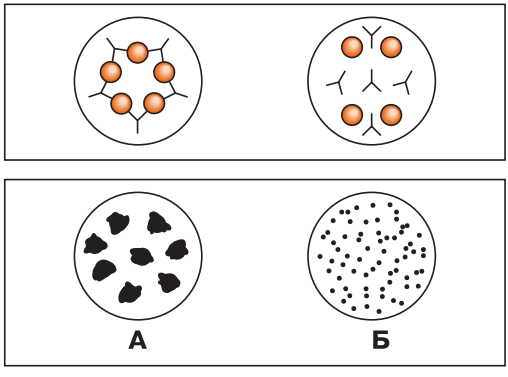


Рис. 64–1. Реакция агглютинации для определения групп крови по системе АВ0. В нижней части рисунка показано, как капля крови пациента смешивается с сывороткой против либо типа А (*слева*), либо типа В (*справа*) клеток крови. Агглютинация (слипание) происходит в капле слева, содержащей сыворотку типа А, но не происходит в капле, содержащей антисыворотку типа В. Это указывает на то, что кровь пациента принадлежит к типу А, т. е. имеет антиген А на эритроцитах. В верхней части показано, что эритроциты (*кружки*) поперечно сшиты антителами (имеющими Y-форму) в капле слева, но не в капле справа. Если агглютинация происходит и в правой части, это будет означать, что у пациента вырабатывается как антиген А, так и антиген В, и, следовательно, пациент относится к типу АВ.

Агглютинация

В этом тесте антиген представлен **поверхностными частицами** (например, бактерий или эритроцитов)[1] или инертными частицами (латексными шариками), покрытыми антигеном. Поскольку антитела двух- или поливалентны, происходит сшивка с антигенными многовалентными частицами и образуется решетка, в результате чего наблюдается слипание (агглютинация). Эту реакцию можно выполнить в маленькой чашке, пробирке или в капле на стекле. Одним из очень широко распространенных анализов с использованием агглютинации является определение группы крови человека по системе АВ0 (рис. 64–1, см. раздел о группах крови в конце этой главы).

Реакция преципитации (преципитиновый тест)

При проведении этого теста антиген находится **в растворе**. Антитела поперечно связываются с молекулами антигена в различных пропорциях, и в результате образуются агрегаты (осадок). При **эквивалентных** количествах антигена (зона эквивалентности) и антител образуется максимальное количество осадка, а супернатант не содержит ни избытка антител, ни избытка антигена (рис. 64–2). При **избытке антител** имеется слишком много антител для эффективного образования решетки, а осадок меньше максимального значения[2]. При **избыточном содержании антигена** все антитела находятся в связанном состоянии, но преципитация уменьшается, потому что многие комплексы антиген–антитело слишком малы, чтобы образовался осадок, т. е. они «растворимы».

Тесты на преципитацию можно выполнить как в растворе, так и на полутвердых средах (агаре).

Реакция преципитации в растворе

Эта реакция может быть количественной, т. е. антигены или антитела измеряются в пересчете на микрограммы азота, присутствующего в пробе. Такой тест используется в основном в научных исследованиях.

Реакция преципитации в агаре

Реакция проводится в виде простой или двойной диффузии, а также в электрическом поле.

Простая диффузия

При простой диффузии агар содержит антитела, а антиген помещается в лунку. По мере того как антиген диффундирует, образуются кольца преципитации в зависимости от концентрации антигена. Чем больше количество антигена в лунке,

[1] В случае, когда используются эритроциты, реакция называется гемагглютинацией.

[2] Термин «прозона» относится к участкам агара, где преципитат или флокулят не образуется по той причине, что присутствует слишком много антител. Например, иногда сообщается о ложноотрицательных серологических тестах на сифилис (VDRL) вследствие того, что титр антител является слишком высоким. Разведение сыворотки дает положительный результат.

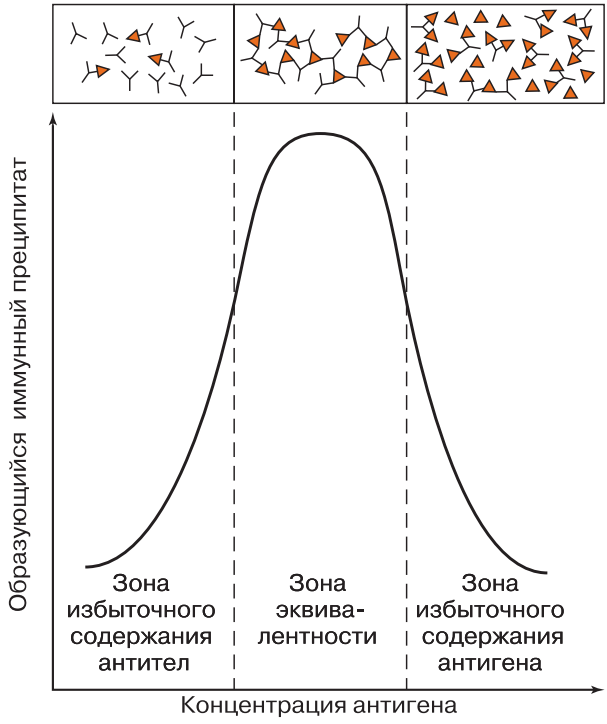


Рис. 64–2. Кривая теста преципитации. В присутствии постоянного количества антител, количество образующегося иммунного преципитата строится в зависимости от увеличения количества антигена. В верхней части рисунка приведены изображения связывания антигена (▲) и антител (Y) в трех зонах. В зонах избыточного содержания антител и антигена решетка не образуется, и преципитация не происходит, тогда как в зоне эквивалентности образуются решетки и преципитация максимальна. (С разрешения из: Stites D, Terr A, Parslow T, eds. *Basic & Clinical Immunology*. 9th. ed. Впервые опубликовано Appleton & Lange. Copyright 1997 McGraw-Hill.)

тем дальше будет кольцо преципитации. При использовании метода калибровки такая **радиальная иммунодиффузия** используется для измерения IgG и IgM, компонентов комплемента и других веществ в сыворотке крови. (IgE не могут быть измерены, поскольку их концентрация слишком мала.)

Двойная диффузия

При двойной диффузии антиген и антитело находятся в разных лунках в агаре и в результате диффузии образуются градиенты концентраций. В тех местах, где подбираются оптимальные пропорции (см. выше, зона эквивалентности), образуются линии преципитации (рис. 64–3). Этот метод (Ухтерлони) позволяет определить, являются ли антигены идентичными, родственными или они неидентичны и неродственны (рис. 64–4).

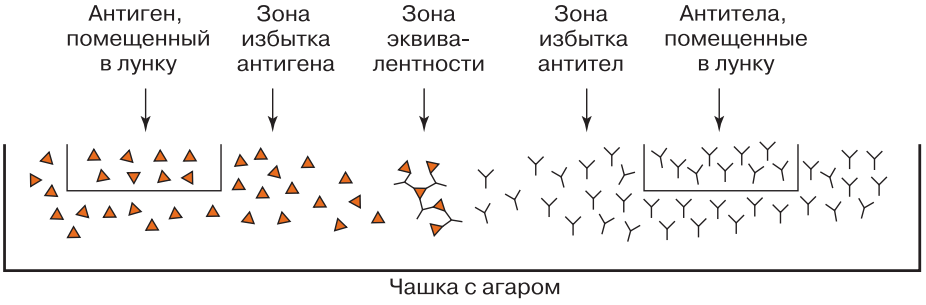


Рис. 64–3. Двойная диффузия в агаре. Антиген помещается в лунку слева, а антитела помещаются в лунку справа. Антигены и антитела диффундируют через агар и образуют преципитат в зоне эквивалентности. Рядом с содержащей антиген лункой находится зона избытка антигена, а рядом с лункой, содержащей антитело, находится зона избытка антител. В зонах избытка антигенов и антител преципитатов не образуется.

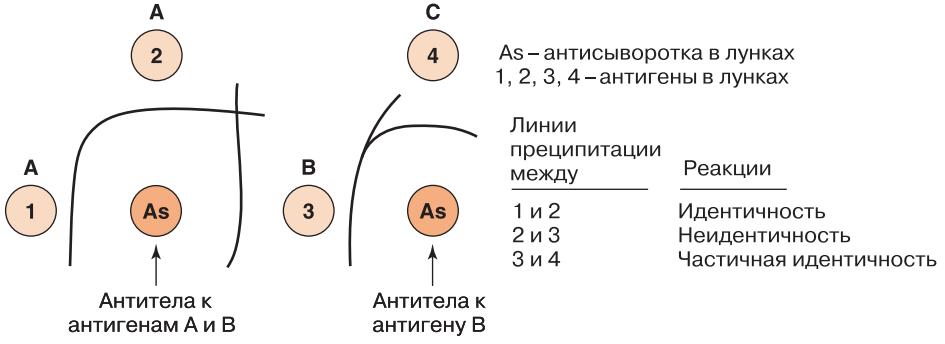


Рис. 64–4. Реакции преципитации, полученные с помощью метода двойной диффузии (Ухтерлони). При постановке реакций Ухтерлони в чашках с агаром делаются лунки и в разные лунки помещаются антигены и антисыворотки. Антигены и антитела диффундируют друг к другу в агаре, и в зоне эквивалентности образуются линии преципитации. Рядом с лункой, содержащей антиген, образуется зона избыточного содержания антигена, и преципитат при этом не образуется. Недалеко от лунки, содержащей антитела, образуется зона избыточного содержания антител и преципитат также не образуется. A и B — неродственные антигены, т. е. не имеют общего эпитопа. B и C — родственные антигены, т. е. имеют общие эпитопы, но некоторые из них различны. Например, у лизоцима курицы (лунка B) и лизоцима утки (лунка C) есть некоторые общие эпитопы, потому что оба эти белка являются лизоцимами, но, с другой стороны, каждый из них имеет уникальные эпитопы вследствие того, что они от разных биологических видов. Линии тождества между B и C вызваны реакцией анти-B-антител с общими эпитопами на антигенах B и C. Ответвление, направленное в сторону лунки 4, вызвано реакцией некоторых анти-B-антител с уникальными эпитопами на антигене B, находящемся в лунке 3. Эти линии частичного тождества образуются вследствие того, что антитела к антигену B (куриный лизоцим) поликлональны и имеют некоторые иммуноглобулины, которые реагируют с эпитопами, общими для лизоцимов курицы и утки, и другие иммуноглобулины, которые реагируют только с эпитопами, уникальными для куриного лизоцима. (С разрешения из: Brooks GF *et al. Medical Microbioligy*. 19th ed. Впервые опубликовано Appleton & Lange. Copyright 1991 McGraw-Hill.)

Преципитация в агаре с электрическим полем

Иммуноэлектрофорез

Образец сыворотки помещается в лунку, сделанную в агаре на стекле (рис. 64–5). Через агар пропускают ток, и белки движутся в электрическом поле в зависимости от их заряда и размера. Затем в агаре вырезается углубление и заполняется антителами. По мере того как антиген и антитело диффундируют друг к другу, они образуют серию дуг преципитата. Это позволяет охарактеризовать сывороточные белки с точки зрения их наличия, отсутствия или необычного характера (например, белок миеломы человека).

Встречный иммуноэлектрофорез

Этот метод основан на способности антигенов двигаться к катоду и антител к аноду при прохождении электрического тока через агар. С помощью этого метода встреча антигена и антитела значительно ускоряется и результат становится видимым уже через 30–60 мин. Метод применяется для выявления антигенов бактериальных и грибных полисахаридов в спинномозговой жидкости.

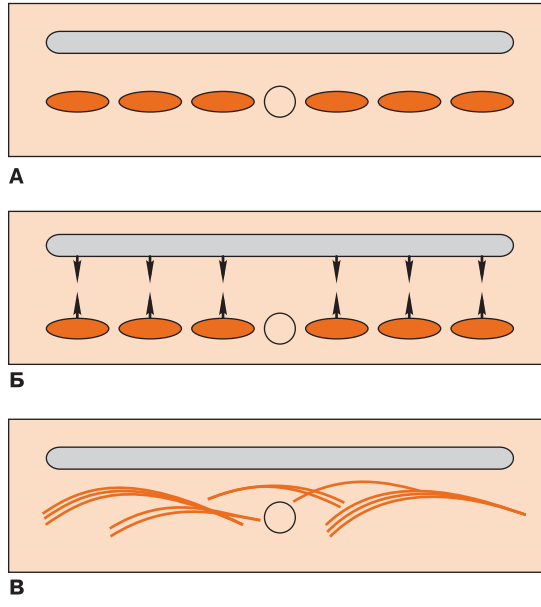


Рис. 64–5. Иммуноэлектрофорез. **А:** Сыворотка человека, помещенная в центральную лунку, подвергается электрофорезу, и белки мигрируют в разные области (*оранжевые эллипсы*). Антисыворотка против сыворотки крови человека помещается в удлиненную канавку (*серая область*). **Б:** Сывороточные белки человека и антитела диффундируют в агар. **В:** В агаре образуются дугообразные преципитаты (*оранжевые линии*). (С разрешения из: Stites D, Terr A, Parslow T, eds. *Basic & Clinical Immunology*. 19th ed. Впервые опубликовано Appleton & Lange. Copyright 1997 McGraw-Hill.)

Радиоиммунный анализ

Этот метод используется для количественного определения антигенов или гаптенов, имеющих радиоактивные метки, и основан на конкуренции за специфические антитела между меченым (известным) и немеченым (неизвестным) материалом. Образующиеся между антигенами и антителами комплексы можно выделить и количественно измерить радиоактивность. Чем больше присутствует немеченых антигенов, тем меньше радиоактивность комплекса. Концентрация неизвестных (немеченых) антигенов или гаптенов определяется при сравнении со стандартами. Радиоиммунный анализ (РИА) — высокочувствительный метод и обычно используется для анализа гормонов или препаратов в сыворотке крови. К специализированным видам РИА относится радиоаллергосорбентный тест (РАСТ). Он подходит для измерения количества сывороточных IgE-антител, которые реагируют с известным аллергеном (антигеном).

Иммуноферментный анализ

Этот метод можно использовать для количественного определения либо антигенов, либо антител в образцах сыворотки пациентов. Он основан на ковалентном связывании фермента с известными антигенами или антителами и реагировании фермент-связанного материала с образцами пациентов, а затем оценке активности фермента при добавлении в реакционную смесь его субстрата. Метод иммуноферментного анализа (ИФА) почти так же чувствителен, как РИА, но не требует специального оборудования или работы с радиоактивными метками (рис. 64–6).

Для измерения антител известные антигены фиксируются к поверхности (например, на дне лунки), инкубируются с разведенной сывороткой пациента, промываются, а затем вновь инкубируются с антителами к человеческому IgG, мечеными с помощью фермента, например пероксидазы хрена. Активность фермента измеряется путем добавления субстрата для фермента и оценки цветной реакции в спектрофотометре. Количество связанных антител пропорционально активности фермента. Титр антител в сыворотке крови пациента равен

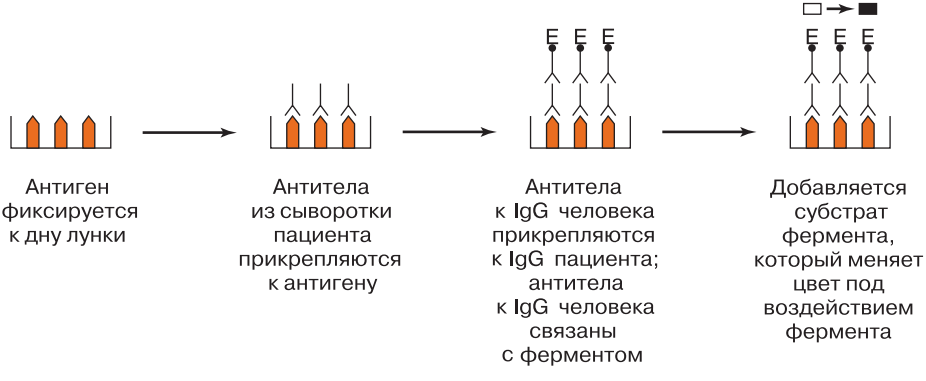


Рис. 64–6. Иммуноферментный анализ.

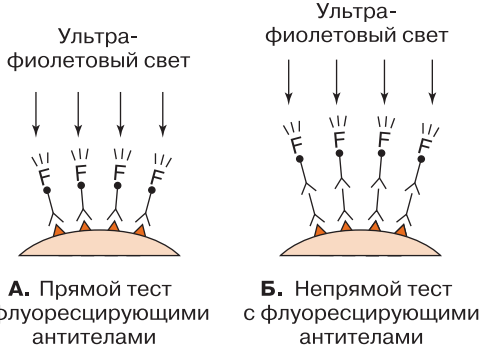
наибольшему разведению сыворотки, которое дает положительную цветовую реакцию.

Иммунофлуоресценция (флуоресцентные антитела)

Флуоресцентные красители, например **флуоресцеин** и **родамин**, могут быть ковалентно связаны с молекулами антител и становятся видимыми с помощью ультрафиолетового света в флуоресцентном микроскопе. Такие «меченые» антитела можно использовать для выявления антигенов, например, на поверхности бактерий (стрептококки и трепонемы), в клетках на гистологических срезах или в других образцах (рис. 64–7). Иммунофлуоресцентная реакция называется **прямой**, когда известное меченое антитело непосредственно взаимодействует с неизвестным антигеном, и **непрямой**, когда используется два этапа, например, известный антиген прикрепляется к стеклу, добавляется сыворотка пациента (немеченая) и препарат промывают. В случае, если в сыворотке пациента содержатся антитела против этого антигена, они будут оставаться прикрепленными к антигену на стекле и могут быть обнаружены при добавлении флуоресцентного красителя — меченых антител против IgG человека — и микроскопическом исследовании при ультрафиолетовом излучении. Непрямой тест часто более чувствителен, чем прямой иммунофлуоресцентный метод, потому что в последнем случае больше меченых антител прикрепляется к антигенным сайтам. Кроме того, меченый антиглобулин становится «универсальным реагентом», т. е. он не зависит от природы используемого антигена, потому что антитела к IgG способны реагировать со всеми IgG человека.

Связывание комплемента

Система комплемента состоит из 20 или более белков плазмы, которые взаимодействуют друг с другом и с клеточными мембранами. Для продолжения ре-



А. Прямой тест с флуоресцирующими антителами

Б. Непрямой тест с флуоресцирующими антителами

Рис. 64–7. Флуоресцентный тест на антитела. **А:** В случае прямого теста с флуоресцирующими антителами флуоресцентный краситель прикрепляется непосредственно к антителу, которое взаимодействует с антигеном (*темные треугольники*) на поверхности клетки. **Б:** При проведении непрямых тестов с флуоресцирующими антителами флуоресцентный краситель прикрепляется к антителам против IgG человека.

акций каждый белковый компонент должен быть активирован последовательно. Активаторами являются комплексы антиген–антитело, и тест с реакцией связывания комплемента может быть использован для идентификации одного из них, если другой уже известен.

Реакция состоит из двух стадий (рис. 64–8). (1) Смешивают антиген и антитело (один из них известный, а другой неизвестный; например, используя известный антиген, определяют, содержатся ли в сыворотке крови пациента антитела к нему), и добавляют определенное количество комплемента (как правило, из сыворотки морских свинок). Если антиген и антитело комплементарны, они будут соединяться и активировать («связывать») комплемент. (2) Добавляют индикаторную систему, состоящую из «сенсибилизированных» эритроцитов (эритроцит плюс антитела против эритроцитов). Если в первой стадии антитела комплементарны антигену, то комплемент активируется и «расходуется» при взаимодействии с сенсибилизированными эритроцитами. Эритроциты остаются **негемолизированными**, и, таким образом, тест является **положительным**, так как в сыворотке пациента были антитела к этому антигену. Если антитела не соответствуют антигенам в первой стадии, то комплемент свободен для связывания с сенсибилизированными эритроцитами и участвует в их **лизисе**, т. е. тест является **отрицательным**.

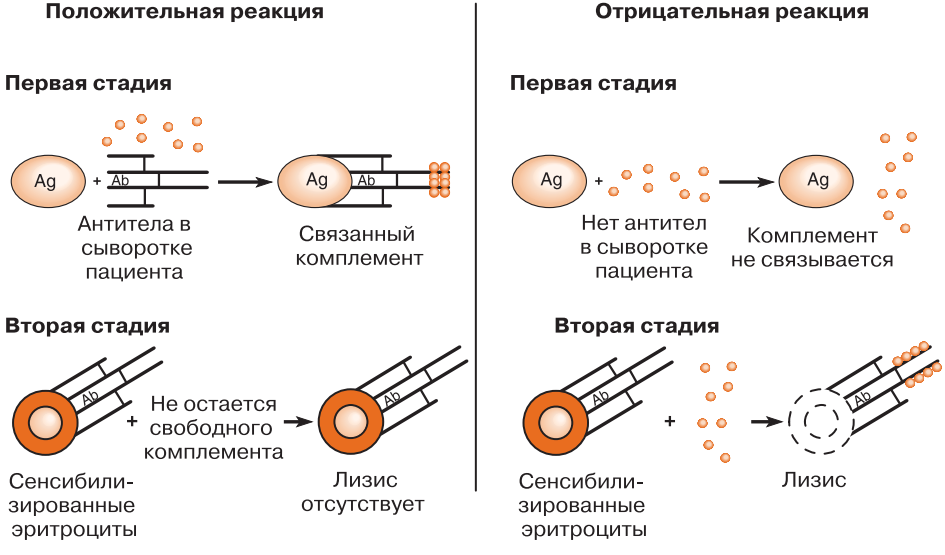


Рис. 64–8. Связывание комплемента. **Слева:** Положительная реакция, т. е. сыворотка пациента содержит антитела. Если известный антиген смешивают с сывороткой пациента, содержащей антитела против антигена, то комплемент (*закрашенные кружки*) будет связан. Поскольку комплемент не связывается, сенсибилизированные эритроциты не лизируются. **Справа:** Отрицательная реакция. Если известный антиген смешивают с сывороткой пациента, которая не содержит антител против этого антигена, комплемент (*закрашенные кружки*) не связывается. Комплемент, таким образом, остается в функциональном состоянии, и сенсибилизированные эритроциты лизируются.

Комплемент должен быть тщательно стандартизирован, а сыворотка пациента должна быть нагрета до 56 °С в течение 30 мин, чтобы инактивировать любую активность комплемента человека. Антиген должен быть количественно охарактеризован. Результат выражается как наибольшее разведение сыворотки, при котором получают положительные результаты. Для того чтобы получить правильные результаты теста необходимо определять, какой именно компонент, антиген или антитела, связывает комплемент. Если только антигены или антитела в одиночку связывают комплемент, реакция называется антикомплементарностью.

Реакции нейтрализации

В этих тестах используют способность антител блокировать действие токсинов или инфекционность вирусов. Они могут использоваться в культуре клеток (например, подавление цитопатического эффекта и тест на уменьшение зоны гемолиза) или у животных-хозяев (например, защитный тест у мышей).

Иммунные комплексы

Иммунные комплексы в тканях могут быть окрашены флуоресцентным комплементом. Иммунные комплексы в сыворотке крови можно обнаружить путем связывания с Clq или с определенными (например, лимфобластной клеточной линии Раджи) клетками в культуре.

Гемагглютинационные тесты

Многие вирусы вызывают агглютинацию эритроцитов от одного или другого вида (активная гемагглютинация). Этот процесс можно ингибировать антителами, специально выработанными против вируса (ингибирование гемагглютинации), а также использовать для измерения титра антител. Эритроциты также могут адсорбировать много антигенов и, при смешивании с соответствующими антителами, образуют агрегаты (это называется пассивной гемагглютинацией, потому что эритроциты служат пассивными носителями антигенов).

Антиглобулиновый тест (реакция Кумбса)

Некоторые пациенты с определенными заболеваниями, например гемолитической болезнью новорожденных (несовместимость резус-фактора) и связанной с наркотиками гемолитической анемией, становятся сенситизированными, но не проявляют признаков заболевания. У таких пациентов образуются антитела против эритроцитов, которые связываются с поверхностью эритроцитов, но не вызывают гемолиз. Эти связанные с клетками антитела можно обнаружить с помощью прямого антиглобулинового теста (реакции Кумбса), в котором используется антисыворотка против иммуноглобулина человека для агглютинации эритроцитов пациента. В некоторых случаях антитела против эритроцитов не связываются со своими клетками,

но присутствуют в сыворотке крови. В таких случаях необходим непрямой антиглобулиновый тест для антител в сыворотке крови пациента. При проведении непрямого теста Кумбса сыворотку пациента смешивают с нормальными эритроцитами и добавляют антисыворотку к иммуноглобулинам человека. Если в сыворотке крови пациента присутствуют антитела, то происходит агглютинация.

Иммуноблоттинг (вестерн-блоттинг)

Этот тест обычно используют, чтобы определить, является положительный результат при иммунологическом скрининге истинно-положительным или ложноположительным. Например, пациенты, у которых выявляется положительная реакция методом ИФА при скрининге на ВИЧ-инфекцию или болезнь Лайма, должны дополнительно пройти проверочный тест с помощью вестерн-блоттинга. На рис. 64–9 проиллюстрировано проведение вестерн-блоттинг-теста на наличие антител к ВИЧ в сыворотке пациента. В этом анализе ВИЧ-белки разделяют с помощью электрофореза в геле, в результате чего выявляются отдельные полосы вирусного белка. Эти белки затем переносят из геля на нитроцеллюлозную бумагу, т. е. блотируют (получают реплику промоканием), и добавляют сыворотку человека. Если антитела присутствуют, они связываются с вирусными белками (прежде всего gp41 и p24) и могут быть обнаружены путем добавления антител против IgG человека, помеченных либо радиоактивной меткой, либо ферментом, таким как пероксидаза хрена, который уменьшает интенсивность окрашивания при добавлении субстрата этого фермента.

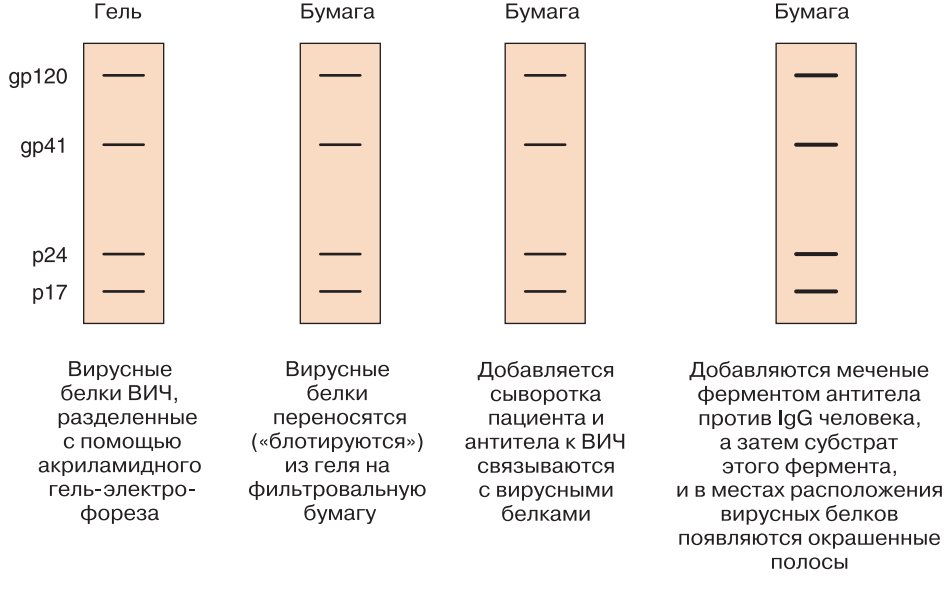


Рис. 64–9. Вестерн-блоттинг.

Проточная цитометрия

Этот тест широко используется для оценки числа различных типов иммунологически активных клеток крови (рис. 64–10), например у ВИЧ-инфицированных пациентов, чтобы определить число CD4+ Т-клеток. В ходе анализа клетки пациента помечаются с помощью моноклональных антител к белку, специфичному для интересующих клеток, например белку CD4, если необходимо определить число хелперных Т-клеток. Моноклональные антитела конъюгированы с меткой флуоресцентного красителя, например флуоресцеина или родамина. Отдельные клетки проходят через луч лазера, и число флуоресцирующих клеток подсчитывает прибор под названием проточный цитометр.

Реакции антиген–антитело с участием эритроцитарных антигенов

Существует много различных систем групп крови человека. Каждая система состоит из локуса генов антигенов поверхности эритроцитов. Две наиболее важные из систем групп крови, АВ0 и резус, описаны ниже.

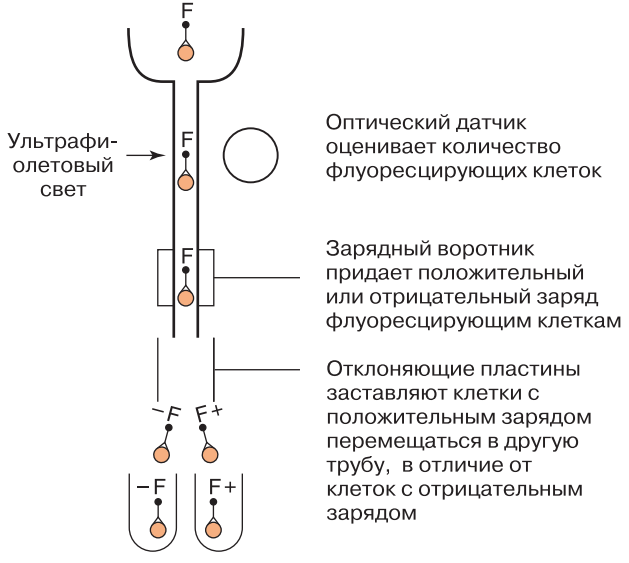


Рис. 64–10. Проточная цитометрия. В верхней части рисунка клетка взаимодействует с моноклональным антителом, помеченным флуоресцентным красителем. По мере того как клетка проходит вниз по трубе, ультрафиолетовый свет вызывает флуоресценцию красителя и датчик подсчитывает клетки. При дальнейшем продвижении клетки вниз по трубе к ней прилагается электрический заряд, который отклоняет ее в пробирку для дополнительного изучения.

AB0-группы крови и трансфузионная реакция

Все человеческие эритроциты содержат аллоантигены (т. е. антигены, которые различаются между отдельными членами одного вида) из группы AB0. Эта важная система служит основой для определения групп крови с целью ее переливания. Гены A и B кодируют ферменты, которые добавляют определенные сахара в конец полисахаридной цепи на поверхности многих клеток, включая и эритроциты (рис. 64–11). Люди, которые не наследуют ни один из этих генов, относятся к типу 0. Эти гены являются кодоминантными, поэтому люди, которые наследуют оба гена, относятся к типу AB. К группе A относятся лица, гомозиготные (AA) или гетерозиготные (A0), и, аналогично, к группе B относятся лица, которые являются либо гомозиготными (BB), либо гетерозиготными (B0).

Антигены A и B представляют собой углеводы, которые отличаются одним моносахаридом. Несмотря на такое небольшое различие, антигены A и B не дают перекрестную реакцию. На поверхности эритроцитов имеется три общих концевых молекулы сахаров: *N*-ацетилглюкозамин, галактоза и фукоза. Эти три сахара образуют антиген H (рис. 64–11). Люди с группой крови 0 имеют только антиген H на поверхности эритроцитов. У лиц, имеющих группу крови A, *N*-ацетилглюкозамин добавлен к галактозе антигена H, в то время как у лиц, имеющих группу крови B, к галактозе антигена H добавлена еще одна галактоза.

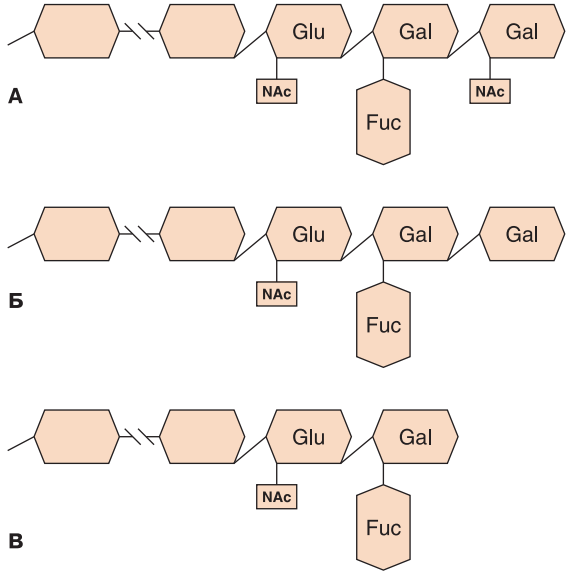


Рис. 64–11. Группы крови AB0. Показаны структуры концевых сахаров, которые определяют группы крови по системе AB0. Клетки группы крови 0 обладают антигеном H на своей поверхности; в клетках группы крови A к антигену H на конце добавлен N-ацетилглюкозамин; у клеток группы крови B галактозамин имеется на конце антигена H. (С разрешения из: Stites DP, Stobo JD, Welles JV, eds. *Basic & Clinical Immunology*. 6th ed. Впервые опубликовано Appleton & Lange. Copyright 1987 McGraw-Hill.)

Существует четыре комбинации антигенов А и В, а именно: А, В, АВ и 0 (табл. 64–2). Группа крови человека определяется путем смешивания крови с антисывороткой против антигена А на одной части стекла и антисывороткой против антигена В на другой части стекла (рис. 64–1). Если агглютинация происходит только с антисывороткой А, то группа крови пациента — А, если только с В-антисывороткой, то группа крови — В, если агглютинация происходит и с антисывороткой А, и с антисывороткой В, группа крови относится к АВ, если же агглютинации не происходит ни с антисывороткой А, ни с антисывороткой В, группа крови пациента — 0.

Плазма крови содержит антитела и против отсутствующих антигенов, т. е. у людей с группой крови А содержатся антитела против антигена В в плазме. Эти антитела образуются на перекрестно реагирующие бактериальные или пищевые антигены. Они обнаруживаются сначала в возрасте 3–6 месяцев и принадлежат к IgM-классу. У человека существует толерантность к собственным антигенам группы крови, и, следовательно, у людей с группой крови А не образуется антител к антигену А. В результате антиген и соответствующее антитело не сосуществуют в крови одного человека. При переливании крови (эритроцитов) от несовместимых доноров возникает трансфузионная реакция, например, если кровь группы А переливают человеку, имеющему группу В (вследствие присутствия анти- А-антител в его крови). Комплекс эритроциты–антитела активирует комплемент, и происходит шоковая реакция, вызываемая большим количеством С3а и С5а (анафилатоксины), а также проявляется гемолиз, вызываемый компонентами комплемента С5, С6, С7, С8 и С9 (мембраноатакующие комплексы) (рис. 64–12).

Для того чтобы избежать взаимодействий антиген–антитело, которые приводят к трансфузионной реакции, вся кровь, предназначенная для переливания, должна быть тщательно **подобрана**, т. е. эритроциты типируются по своим поверхностным антигенам специфическими сыворотками. Как показано в табл. 64–2, лица с группой крови 0 не имеют ни А-, ни В-антигенов на поверхности эритроцитов и, таким образом, являются **универсальными донорами** т. е. они могут давать кровь людям всех четырех групп крови (табл. 64–3). Следует обратить внимание, что у людей с группой крови 0 в крови имеются и А-, и В-антитела. Поэтому, когда группа крови 0 вводится пациентам с группой крови А, В или АВ, можно ожидать, что произойдет трансфузионная реакция. Клинически обнаруживаемой реакции, однако, не наблюдается, поскольку антитела доноров быстро разбавляются ниже значимого уровня.

У людей с группой крови АВ нет ни А-, ни В-антител системы и, следовательно, они являются **универсальными реципиентами**.

Таблица 64–2. Группы крови системы АВ0

Группа крови	Антиген на поверхности эритроцита	Антитело в плазме крови
А	А	Анти-В
В	В	Анти-А
АВ	А и В	Ни Анти-А, ни анти-В
0	Ни А, ни В	Анти-А и анти-В

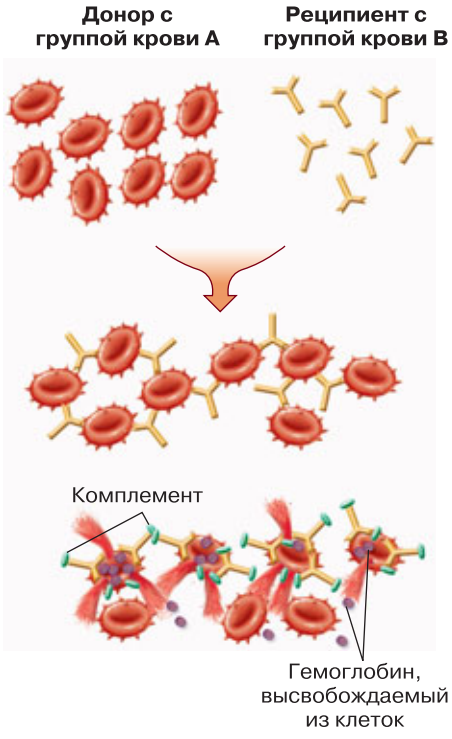


Рис. 64–12. Трансфузионная реакция. **Верхняя панель:** эритроциты, несущие антиген А, переливаются с кровью человеку, имеющему группу крови В и, следовательно, антитела к антигену А. **Средняя панель:** антитела против антигена А связываются с антигеном А на эритроцитах, вызывая агглютинацию эритроцитов, что может блокировать движение крови по капиллярам и привести к гипоксии тканей. **Нижняя панель:** комплемент активируется комплексом антиген–антитело, и мембраноатакующий комплекс лизирует эритроциты, что вызывает гемолиз и анемию. (С разрешения из: Cowan MK, Talaro KP, eds. *Microbiology*: *A Systems Approach*. New-York: McGraw-Hill; 2009.)

Таблица 64–3. Совместимость при переливании крови между группами АВ0

Донор	Реципиент			
	0	А	В	АВ
0	Да[1]	Да	Да	Да
А (АА или А0)	Нет	Да	Нет	Да
В (ВВ или В0)	Нет	Нет	Да	Да
АВ	Нет	Нет	Нет	Да

[1] «Да» указывает на то, что переливание крови от донора с данной группой крови реципиенту с такой группой крови является совместимым, т. е. гемолиз не произойдет. «Нет» указывает на несовместимость донора и реципиента и вероятность возникновения гемолиза при переливании крови донора.

Помимо эритроцитов, антигены A и B появляются на клетках многих тканей. Кроме того, эти антигены обнаруживаются в слюне и других жидкостях организма. Секреция регулируется секреторным геном. Примерно 85% людей обладают доминирующей формой гена, который позволяет осуществляться секреции.

Существование различных групп крови AB0 может привести к развитию неонатальной желтухи и анемии, но воздействия на плод, как правило, менее серьезные, чем те, которые происходят в случае резус-несовместимости (см. ниже). Например, матери с группой крови 0 имеют антитела против обоих антигенов (A и B). Эти IgG-антитела способны проходить через плаценту, и, если плод имеет группу крови A или B, будет происходить лизис эритроцитов плода. Матери с группой крови A или B имеют более низкий риск рождения ребенка с желтухой, потому что в их организме вырабатываются антитела против либо B-, либо A-антигенов соответственно, которые в основном представлены IgM, а IgM не способен проходить через плаценту.

Тип резус-фактора крови и гемолитическая болезнь новорожденных

Около 85% людей имеют эритроциты, которые экспрессируют Rh(D)-антиген, т. е. являются $Rh(D)^+$ (Rh(D)-положительными). В случае, когда пациенту $Rh(D)^-$ переливается $Rh(D)^+$ кровь или когда у $Rh(D)^-$ женщины имеется $Rh(D)^+$ плод (D-ген наследуется от отца), Rh(D)-антиген будет стимулировать выработку антител (табл. 64–4). Чаще всего это происходит, когда $Rh(D)^+$ эритроциты плода проникают в материнский кровоток во время первых родов $Rh(D)^+$ ребенка (рис. 64–13).

При последующей $Rh(D)^+$ беременности, вероятнее всего, на плод будут воздействовать анти-D-антитела матери, и в результате возникает гемолитическая болезнь новорожденных (**эритробластоз плода**). Это заболевание — следствие перехода материнских анти-Rh(D) IgG-антител через плаценту и их воздействия на плод с последующим лизисом эритроцитов плода. Прямой антиглобулиновый тест (реакция Кумбса) дает, как правило, положительный результат (см. выше описание теста Кумбса).

Таблица 64–4. Резус-статус и гемолитическая болезнь новорожденных

Резус-статус			
Отец	**Мать**	**Ребенок**	**Гемолиз**[1]
+	+	+ или –	Нет
+	–	+	Нет (у первого ребенка)
			Да (у второго ребенка и последующих детей)
+	–	–	Нет
–	+	+ или –	Нет
–	–	–	Нет

[1] «Нет» указывает на то, что гемолиз эритроцитов у новорожденного не происходит, и гемолитическая болезнь поэтому не развивается. «Да» указывает на то, что вероятнее всего произойдет гемолиз эритроцитов новорожденного и будут проявляться симптомы гемолитической болезни.

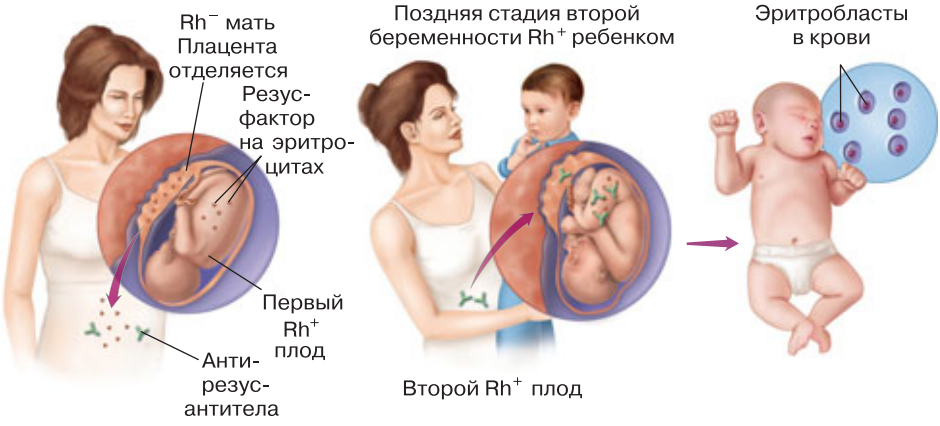


Рис. 64–13. Гемолитическая болезнь новорожденных (эритробластоз плода). **Слева:** Эритроциты плода, несущие антиген Rh, вносятся в кровь матери, когда плацента отделяется при рождении первого резус-положительного ребенка. Затем в организме матери вырабатываются IgG-антитела к резус-антигену. **В центре:** Во время второй беременности, когда мать вынашивает резус-положительный плод, IgG-антитела переходят от матери к плоду через плаценту. Когда антитела связываются с эритроцитами плода, активируется комплемент, и мембраноатакующий комплекс лизирует эритроциты плода. **Справа:** У плодов и новорожденных наблюдаются анемия и желтуха. В результате анемии в костном мозге вырабатывается большое количество эритробластов, которые обнаруживаются в крови новорожденного. (С разрешения из: Cowan MK, Talaro KP, eds. *Microbiology*: *A Systems Approach*. New York: McGraw-Hill; 2009.)

Проблемы могут быть предотвращены путем введения **высокого титра Rh(D)-иммуноглобулинов (Rho-GAM)** $Rh(D)^-$ матери в первые 28 недель беременности и сразу после рождения $Rh(D)^+$ ребенка. Эти антитела быстро прикрепляются к $Rh(D)^+$ эритроцитам и предотвращают их участие в качестве сенсибилизирующего антигена. Такие меры профилактики широко применяются и эффективны.

Практические вопросы:

USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Иммунология», с. 1099) и Части XIII (с. 1141).

65

Гиперчувствительность (аллергия)

Гиперчувствительность (аллергия) возникает в случаях, когда иммунный ответ приводит к повышенной или неадекватной реакции, вредной для хозяина. Термин «аллергия» часто отождествляют с повышенной чувствительностью, но более точно его значение передает определение IgE-опосредованной реакции описанной ниже, в разделе «Тип I: гиперчувствительность немедленного типа (анафилактическая)».

Клинические проявления этих реакций характерны для данного индивида и возникают при контакте со специфическим антигеном, к которому этот человек сверхчувствителен. Первый контакт человека с антигеном сенсибилизирует, т. е. индуцирует образование антител, а при последующих контактах вызывается аллергический ответ.

Аллергические реакции можно разделить на четыре основных типа. Типы I, II и III — **опосредованы антителами**, в то время как тип IV является **клеточным** (табл. 65–1). Тип I реакции опосредован участием IgE, в то время как типы II и III опосредованы IgG.

Таблица 65–1. Реакции гиперчувствительности

Медиатор	Тип аллергической реакции	Реакция
Антитела (IgE)	I (немедленная, анафилактическая)	IgE-антитела индуцируются аллергеном и связываются с тучными клетками и базофилами. При воздействии аллергена во второй раз между аллергеном и IgE образуются поперечные связи, что вызывает дегрануляцию и выделение медиаторов, например, гистамина
Антитела (IgG)	II (цитотоксическая)	Антигены на поверхности клеток связываются с антителами, что приводит к комплемент-опосредованному лизису, например, при переливании крови, резус-реакциях или аутоиммунной гемолитической анемии
Антитела (IgG)	III (иммунные комплексы)	Иммунные комплексы антиген–антитело откладываются в тканях, активируется комплемент, и происходит инфильтрация полиморфноядерных клеток к этой области. Последние высвобождают лизосомальные ферменты, вызывающие повреждение тканей
Клетка	IV (замедленная)	Сенсибилизированные антигеном хелперные Т-лимфоциты (при повторном контакте с тем же антигеном) выделяют лимфокины. Лимфокины индуцируют воспаление и активацию макрофагов, которые, в свою очередь, выделяют различные медиаторы

Тип I: гиперчувствительность немедленного типа (анафилактическая)

Реакция гиперчувствительности немедленного типа возникает, когда антиген (аллерген) связывается с IgE на поверхности тучных клеток с последующим выходом нескольких медиаторов (см. список медиаторов, приведенный ниже) (рис. 65–1). Процесс начинается, когда антиген индуцирует образование IgE-антител, которые прочно связываются с помощью своего Fc-фрагмента с рецепторами на поверхности базофилов и тучных клеток. Повторная стимуляция тем же антигеном приводит к поперечной сшивке связанных с клеткой IgE-антител, дегрануляции и высвобождению фармакологически активных медиаторов в течение нескольких минут (**немедленная фаза**). Существенную роль в высвобождении медиаторов[1] играют циклические нуклеотиды и кальций. Быстро появляются такие симптомы, как отек, эритема («wheal and flare» — «волдыри и покраснение») и зуд, потому что их посредники, например гистамин, были синтезированы заранее.

Поздняя фаза IgE-опосредованного воспаления наступает приблизительно через 6 ч после контакта с антигеном, в результате действия медиаторов, например лейкотриенов (SRS-A), которые синтезируются после дегрануляции клеток. Эти медиаторы вызывают увеличение численности воспалительных клеток (нейтрофилов и эозинофилов), появляются эритема и отечность. Эозинофилы играют важную роль в поздней фазе реакции при астме.

Комплемент не участвует ни в реакции немедленного типа, ни в поздних реакциях, потому что IgE не активируют комплемент.

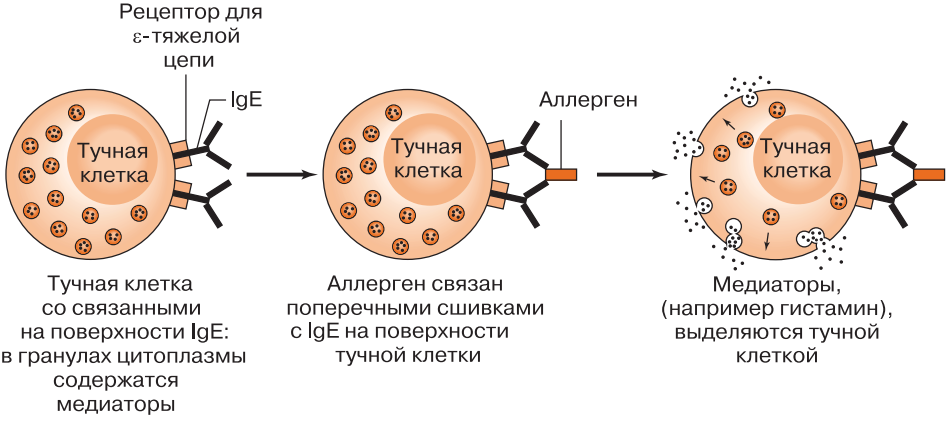


Рис. 65–1. Реакция гиперчувствительности немедленного типа (анафилактическая).

[1] Повышение уровня цГМФ внутри этих клеток увеличивает выделение медиатора, в то время как повышение уровня цАМФ уменьшает выделение медиатора. Таким образом, препараты, которые повышают уровень внутриклеточного цАМФ, такие как адреналин, используются для лечения аллергических реакций типа I. Адреналин также имеет симпатомиметическую активность, что полезно при лечении аллергических реакций типа I.

Следует отметить, что аллергенами, участвующими в реакции гиперчувствительности, являются пыльца, перхоть животных, пищевые продукты (орехи, моллюски), а также различные лекарственные препараты, на присутствие которых большинство людей не реагируют, однако у некоторых на эти вещества выделяется большое количество IgE-антител, и в результате проявляются различные симптомы аллергии. Повышенная продукция IgE — результат повышенного уровня переключения на класс IgE в В-клетках, что вызвано большим количеством ИЛ-4, продуцируемого Th-2 клетками. У лиц без аллергии на тот же антиген синтезируются IgG, которые не вызывают высвобождения медиаторов из тучных клеток и базофилов (поскольку на этих клетках не существует рецепторов для IgG). Имеется генетическая предрасположенность к реакции гиперчувствительности немедленного типа, которая обсуждается ниже, в разделе «Атопия» (наследственная предрасположенность к аллергическим заболеваниям, аллергия).

Клинически гиперчувствительность I типа может проявляться в различных формах, например, уртикарной или аллергической сыпью (крапивница), экземой, ринитом и конъюнктивитом (сенная лихорадка), астмой. Спектр клинических проявлений во многом зависит от способа введения аллергенов и от локализации тучных клеток, обладающих IgE, специфичными для аллергена. Например, некоторые люди, подвергаясь воздействию пыльцы, заболевают сенной лихорадкой, другие, поглощая аллергены с пищевыми продуктами, страдают диареей. Кроме того, люди, которые реагируют на аллергены появлением крапивницы, обладают аллерген-специфическими IgE в тучных клетках кожи, а у тех, кто реагирует появлением ринита, активизируются аллерген-специфические тучные клетки в носу.

Наиболее тяжелая форма реакции гиперчувствительности I типа — **системная анафилаксия**, при которой могут возникать угрожающие жизни тяжелые бронхоспазмы и гипотензия (шок). Среди самых распространенных причин анафилаксии можно назвать такие продукты, как арахис и моллюски, а также пчелиный яд и лекарственные препараты, например пенициллин. Особый интерес вызывают реакции гиперчувствительности I типа, возникающие при использовании латексных резиновых перчаток. К таким реакциям относятся крапивница, бронхиальная астма и даже системная анафилаксия. В табл. 65–2 представлены некоторые важные клинические аспекты реакций гиперчувствительности немедленного типа.

Объяснить все проявления реакции гиперчувствительности I типа невозможно действием только одного медиатора. Ниже описаны некоторые важные медиаторы и последствия их воздействия:

(1) **Гистамин** накапливается в гранулах тканевых тучных клеток и базофилов. Его выброс вызывает вазодилатацию, повышение проницаемости капилляров и сокращение гладких мышц. Клинически действие гистамина может проявляться такими заболеваниями, как аллергический ринит (сенная лихорадка), крапивница и отек Квинке. Бронхоспазм, занимающий важное место при острой анафилаксии, также возникает при выделении гистамина. Антигистаминные препараты блокируют рецепторы гистамина и относительно эффективны при аллергическом рините, но не при астме (см. ниже).

Таблица 65–2. Важные клинические аспекты гиперчувствительности немедленного типа (анафилактической)

Основные вовлеченные органы	Заболевание	Основные симптомы	Типичные аллергены	Путь заражения
Легкие	Астма	Свистящее дыхание, одышка, учащенное дыхание	Пыльца, домашняя пыль (фекалии пылевого клеща), перхоть животных, многие аллергены в воздухе, связанные с профессиональной деятельностью	Вдыхание
Нос и глаза	Ринит, конъюнктивит, «сенная лихорадка»	Насморк, покраснение и зуд в глазах	Пыльца	Контакт со слизистыми оболочками
Кожа	1. Экзема (атопический дерматит)	Зуд, везикулярные поражения	Не определены	Не определен
	2. Уртикария (крапивница)	Зуд, буллезные поражения	1. Различные продукты питания	Проглатывание
			2. Лекарственные препараты	Различные
Пищеварительный тракт	Аллергическая гастроэнтеропатия	Рвота, понос	Различные продукты питания	Проглатывание
Весь организм	Анафилактический шок	Шок, гипотензия, одышка	1. Яд насекомых, например, пчелиный яд	Через жало
			2. Лекарственные препараты, например пенициллин	Различные
			3. Различные продукты питания, например арахис	Проглатывание

(2) **Медленно реагирующая субстанция анафилаксии** (SRS-A, от англ. *slow-reacting substance of anaphylaxis*) состоит из нескольких **лейкотриенов**, которые не существуют в готовом состоянии, но образуются в ходе анафилактических реакций. Этим и объясняется медленное развитие эффекта анафилаксии SRS-A. Лейкотриены образуются из арахидоновой кислоты при участии липоксигеназы и вызывают повышенную проницаемость сосудов и сокращение гладкой мускулатуры. Они являются основными медиаторами при астматических бронхоспазмах, и на них не действуют антигистаминные препараты.

(3) **Хемотаксический фактор анафилаксии эозинофилов** (ECF-A, от англ. *eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis*) представлен тетрапептидом, содержащимся в гранулах тучных клеток. Выделение в среду этого фактора во время анафилактического шока привлекает эозинофилы, которые играют важнейшую роль при аллергических реакциях гиперчувствитель-

ности немедленного типа (анафилактической). Роль эозинофилов в реакциях гиперчувствительности I типа не определена, но они выделяют гистаминазу и арилсульфатазу, которые разлагают два важных медиатора — гистамин и медленно реагирующую субстанцию анафилаксии. Эозинофилы способны, таким образом, уменьшить тяжесть реакции гиперчувствительности типа I.

(4) В тучных клетках и тромбоцитах вырабатывается **серотонин** (гидрокситриптамин). Его выделение во время анафилаксии вызывает расширение капилляров, повышение проницаемости сосудов и сокращение гладкой мускулатуры, но имеет второстепенное значение при анафилаксии человека.

(5) **Простагландины** и **тромбоксаны** связаны с лейкотриенами. Эти вещества получаются из арахидоновой кислоты при окислении по циклооксигеназному пути. Простагландины вызывают расширение и повышенную проницаемость капилляров и бронхов. Тромбоксаны индуцируют агрегацию тромбоцитов.

(6) **Фактор, активирующий тромбоциты** (ФАТ), — фосфолипид, вырабатываемый тучными клетками, — может вызывать бронхоспазм, гипотензию и повышение сосудистой проницаемости.

Вышеупомянутые медиаторы активны только в течение нескольких минут после выделения; они могут быть ферментативно инактивированы и медленно синтезируются заново. Проявления анафилаксии меняются в зависимости от вида, поскольку медиаторы выделяются с различной скоростью, в разных количествах и различных тканях, а кроме того, разные ткани различаются по своей чувствительности к этим медиаторам. Например, основным органом поражения при анафилактическом шоке у человека обычно являются дыхательные пути (бронхоспазм, отек гортани), у собак главную роль играет печень (печеночные вены).

При аллергических заболеваниях (астма) гиперактивность дыхательных путей определяется ИЛ-13. Этот медиатор синтезируется Th-2 клетками и связывается с рецептором, который имеет последовательность цепи, аналогичную с рецептором ИЛ-4. ИЛ-13 не стимулирует увеличения количества IgE.

В отличие от анафилактических реакций, которые опосредованны IgE, **анафилактоидные** реакции не являются IgE-опосредованными несмотря на то, что клинически похожи на анафилактические. В случае анафилактоидных реакций провоцирующими агентами, как правило, служат лекарственные препараты или контрастные препараты на основе йода, которые непосредственно стимулируют тучные клетки и базофилы выделять медиаторы без участия IgE.

Атопия

Атопические расстройства, такие как сенная лихорадка, астма, экзема и крапивница, относятся к реакциям гиперчувствительности немедленного типа, проявляют сильную **семейную предрасположенность** и связаны с **повышенным уровнем IgE**. Представляется маловероятным, что при атопии отсутствует регуляция

на уровне Т-клеток (к примеру, увеличение продукции ИЛ-4 приводит к повышенному синтезу IgE), более интенсивное поглощение и презентация антигенов из окружающей среды и гиперреактивность тканей-мишеней. Ткани-мишени часто содержат большое количество **Th-2 клеток**, которые, по-видимому, играют важную роль в патогенезе атопических реакций.

Подсчитано, что 40% населения США в какой-то период жизни были подвержены атопическим нарушениям. Частота аллергических заболеваний, таких как астма, заметно растет в развитых странах Северной Америки и Европы. Одна из гипотез, которые могли бы объяснить этот рост, — низкий уровень паразитарных заболеваний. Для защиты организма от паразитов выделяются IgE. В регионах с высокой паразитарной нагрузкой IgE используются для иммунной защиты против этих микроорганизмов. Но в развитых регионах, где паразитарная нагрузка низкая, имеющиеся IgE вызывают аллергические заболевания. Это предположение называется «гипотезой гигиены», в которой постулируется, что люди, живущие в странах с высокой паразитарной нагрузкой, меньше подвержены аллергическим заболеваниям, в то время как у проживающих в странах с низким уровнем паразитарной нагрузки наблюдается более высокая частота аллергических заболеваний.

Симптомы атопических расстройств индуцируются воздействием специфических аллергенов. Эти антигены, как правило, находятся в окружающей среде (например, пыльца растений; фекалии пылевого клеща, часто встречающегося в постельных принадлежностях и коврах) или в пищевых продуктах (например, моллюски и орехи). При контакте неподверженных атопическим заболеваниям лиц с этими антигенами не наблюдается аллергических реакций. У многих людей, страдающих атопическими расстройствами, наблюдаются реакции немедленного типа на кожные пробы (инъекции, патч-тестирование или царапины), содержащие предполагаемые аллергены.

Атопическая гиперчувствительность распространяется через сыворотку (т. е. она является антитело-опосредованной), а не с помощью лимфоидных клеток. В прошлом это наблюдение использовали для диагностики обратной пассивной анафилаксии кожи (реакция Праустница–Кюстнера), которая заключается в том, что сыворотка пациента вводится в кожу здорового человека. Через несколько часов тест-антиген вводят в сенсибилизированный участок, что вызывает немедленную реакцию в виде волдырей и покраснения. Такой тест сейчас нецелесообразно проводить из-за опасности передачи некоторых вирусных инфекций. Радиоаллергосорбентные тесты (РАСТ) позволяют определить специфичные IgE против потенциально подозреваемых аллергенов, если доступны соответствующие специфические антигены для проведения тестов *in vitro*.

Было выявлено несколько генов, связанных с атопией. К атопии существенно предрасполагают мутации в гене, кодирующем α-цепи рецептора ИЛ-4. Эти мутации повышают действие ИЛ-4, в результате чего увеличивается количество синтезированных В-клетками IgE. Были определены и другие гены, включающие ген ИЛ-4, ген рецептора для тяжелой ε-цепи иммуноглобулинов и несколько классов МНС II генов.

Повышенная чувствительность к лекарственным препаратам

В настоящее время одна из наиболее распространенных причин, вызывающих реакции гиперчувствительности, — лекарственные препараты, особенно антимикробные, такие как пенициллин. Обычно образование антител вызывают не сами препараты, а скорее метаболический продукт, образующийся под действием лекарственного препарата, который действует как гаптен и реагирует вместе с белком организма. В результате антитела могут взаимодействовать с гаптеном или лекарственным препаратом, что приводит к реакциям гиперчувствительности I типа[1].

При вторичном контакте с лекарственным препаратом у человека нередко появляются медикаментозная сыпь, лихорадка, а также местная или системная анафилаксия разной степени тяжести. Могут возникать реакции на очень малые дозы препарата, например, на кожный тест с гаптеном. Для выявления аллергии на пенициллин рекомендуется проводить кожный тест с использованием пенициллоилполилизина.

Десенсибилизация

Основные проявления анафилаксии происходят при внезапном выделении большого количества медиаторов в результате действия массивной дозы антигена, который скачкообразно связывается с IgE на большом количестве тучных клеток. Так проявляется потенциально смертельная системная анафилаксия, предотвратить которую может десенсибилизация.

Острая десенсибилизация включает воздействие очень небольших количеств антигена с 15-минутными интервалами. Образование комплексов антиген–IgE происходит в небольших количествах, и выделяющихся медиаторов не хватает, чтобы вызывать системную реакцию. Это позволяет лекарствам или чужеродным белкам воздействовать на гиперчувствительных пациентов, при этом состояние гиперчувствительности возвращается, поскольку IgE продолжают вырабатываться.

Хроническая десенсибилизация предполагает долгосрочное еженедельное воздействие антигена, к которому человек обладает гиперчувствительностью. Это воздействие стимулирует выработку IgA- и IgG-блокирующих антител, которые могут предотвратить последующее попадание антигена IgE на тучные клетки и, таким образом, предотвратить реакцию.

Лечение и профилактика

Лечение анафилактических реакций включает применение препаратов для противодействия влиянию медиаторов, поддержание проходимости дыхательных путей, а также поддержание дыхательной и сердечной деятельности. Необходимо применять адреналин, антигистаминные препараты, кортикостероиды или

[1] Некоторые препараты принимают участие в цитотоксических реакциях гиперчувствительности (типа II) и вызывают сывороточную болезнь (тип III).

кромолин-натрия, по отдельности или в комбинации. Кромолин-натрий предотвращает высвобождение медиаторов, например гистамина, из гранул тучных клеток. Меры профилактики основаны на идентификации аллергена с помощью кожных проб и рекомендациях избегать контактов с этим аллергеном.

Существует несколько подходов к лечению астмы. Обычно используются ингаляционные β-адренергические бронходилататоры, такие как альбутерол. Эффективны кортикостероиды, например преднизон. Бронходилататор аминофиллин эффективен, но обычно не используется. Моноклональные анти-IgE-антитела (омализумаб, Ксолар) показаны пациентам с тяжелой астмой, которая не контролируется кортикостероидами. Для профилактики астмы эффективны ингибиторы рецепторов лейкотриенов, такие как монтелукаст (Сингуляр) и кромолин-натрий.

Лечение аллергического ринита включает антигистаминные препараты наряду с назальными вазоконстрикторами. При аллергическом конъюнктивите эффективны глазные капли, содержащие антигистаминные препараты или вазоконстрикторы. Профилактика осуществляется ограничением контакта с провоцирующими аллергенами, такими как пыльца. В ряде случаев применяется десенсибилизация.

Тип II: цитотоксическая гиперчувствительность

Цитотоксическая гиперчувствительность возникает, когда антитела к антигенам **клеточной мембраны** активируют комплемент (рис. 65–2). Последний, в свою очередь, стимулирует образование мембраноатакующего комплекса (см. гл. 63), который повреждает клеточную мембрану. Антитело (IgG или IgM) прикрепляется к антигену посредством Fab-фрагмента и выступает в качестве моста для комплемента через его Fc-область. В результате происходит комплемент-опосредованный лизис, такой же, как при гемолитической анемии, реакциях на переливание крови, резус-реакциях или гемолитической болезни. Кроме лизиса, активация комплемента привлекает к этому участку фагоциты с последующим выходом ферментов, повреждающих мембраны клеток.

Лекарственные препараты (например, пенициллины, фенацетин, хинидин) могут прикрепляться к белкам на поверхности эритроцитов и инициируют образование антител. Такие аутоиммунные антитела (IgG) взаимодействуют затем

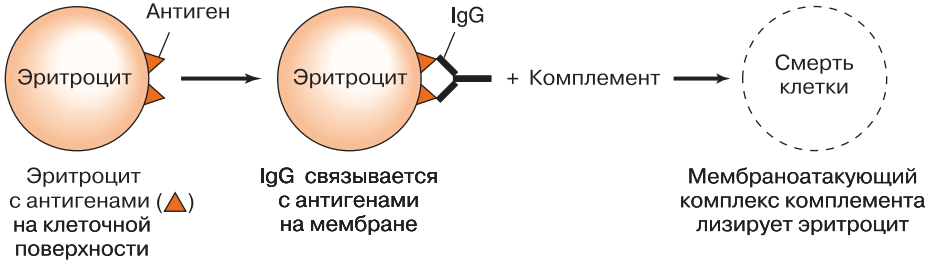


Рис. 65–2. Цитотоксическая гиперчувствительность.

с поверхностью эритроцитов, что приводит к гемолизу. Прямой антиглобулиновый тест (реакция Кумбса), как правило, положителен (см. гл. 64). Другие лекарства (например, хинин) могут прикрепляться к тромбоцитам и вызывать образование аутоантител, которые способствуют лизису тромбоцитов, вызывая тромбоцитопению и, как следствие, склонность к кровотечениям. Ряд препаратов (например, гидралазин) изменяют ткани хозяина и способствуют выработке аутоантител, направленных на ДНК клетки. В результате возникают болезни, напоминающие системную красную волчанку. Некоторые возбудители инфекций, например *Mycoplasma pneumoniae*, индуцируют антитела, которые перекрестно реагируют с антигенами эритроцитов, что приводит к гемолитической анемии. При ревматоидной лихорадке антитела против стрептококков группы А перекрестно реагируют с соединительной тканью сердца. При синдроме Гудпасчера антитела к базальным мембранам почек и легких связываются с этими мембранами и активируют комплемент. Тяжелые повреждения мембран обусловлены протеазами, освобождаемыми из лейкоцитов, которые привлекаются к этому участку компонентом комплемента C5a (см. с. 813).

Тип III: иммунный комплекс гиперчувствительности

Иммунный комплекс гиперчувствительности появляется, когда комплексы антиген–антитело вызывают воспалительные реакции в тканях (рис. 65–3). Как правило, иммунные комплексы оперативно удаляются ретикулоэндотелиальной системой, но иногда они сохраняются и **откладываются в тканях**, в результате чего происходят некоторые нарушения. При персистирующих микробных или вирусных инфекциях иммунные комплексы могут откладываться в органах, например в почках, что приводит к их повреждению. При аутоиммунных расстройствах «свои» антигены могут вызывать образование антител, которые

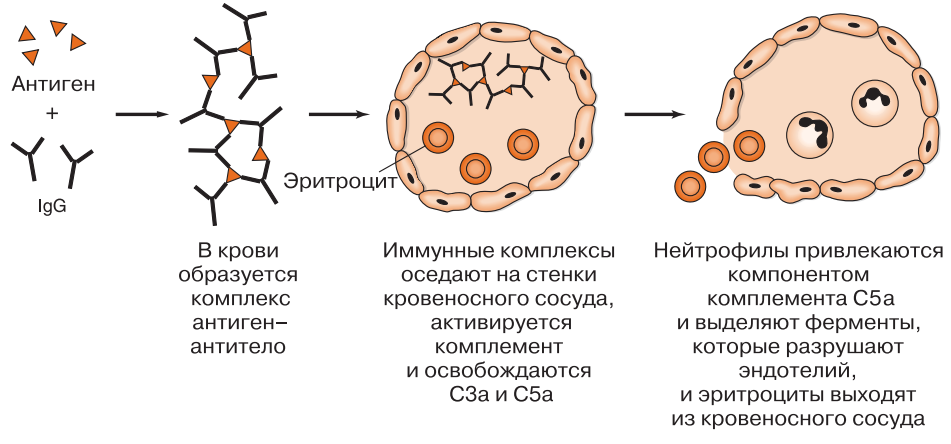


Рис. 65–3. Иммунный комплекс гиперчувствительности.

связываются с антигенами органа или накапливаются в органах в виде комплексов, особенно в суставах (артрит), почках (нефрит) или кровеносных сосудах (васкулит).

Везде, где откладываются иммунные комплексы, они активируют систему комплемента. В эти участки привлекаются полиморфноядерные клетки, развивается воспаление и происходит повреждение тканей. Существует две типичные группы реакций гиперчувствительности типа III: реакция Артюса и сывороточная болезнь.

Реакция Артюса

Название «реакция Артюса» было дано воспалению, вызываемому отложением иммунных комплексов в определенных локальных участках. Эта реакция названа в честь доктора Артюса, который впервые описал воспалительный ответ, который происходит при следующих условиях. Если животным вводить антиген несколько раз до тех пор, пока у них не поднимется уровень IgG-антител[1], а затем ввести антиген подкожно или внутрикожно, у них развивается интенсивный отек и кровоизлияние с пиком в течение 3–6 ч.

Антиген, антитела и комплемент откладываются в стенках сосудов; затем происходит инфильтрация полиморфноядерных клеток и внутрисосудистое слипание тромбоцитов. Эти реакции могут привести к окклюзии сосудов и некрозу.

Клиническим проявлением реакции Артюса является пневмония в результате гиперчувствительности (аллергический альвеолит), связанная с вдыханием термофильных актиномицетов («легкое фермера»), колонизирующих растительные материалы (сено). Есть много других примеров пневмонии гиперчувствительности, связанных с профессиональной деятельностью: «легкое сыроделов», «легкое плотников» и «легкое мукомолов». Большинство из них вызваны вдыханием некоторых микроорганизмов (бактерий либо грибов), растущих на исходных материалах. Реакция Артюса может возникнуть на месте прививок от столбняка, если они вводились в том же самом месте с коротким интервалом между прививками. (Минимальный интервал, как правило, составляет 5 лет.)

Сывороточная болезнь

В отличие от реакции Артюса, которая представляет собой локальное воспаление, сывороточная болезнь является системной воспалительной реакцией на присутствие иммунных комплексов, которые откладываются во многих областях тела. После инъекции чужеродной сыворотки, т. е. сыворотки животного, например лошади (или, что чаще бывает в настоящее время, при воздействии некоторых лекарственных средств), антиген выводится медленно. В течение этого времени начинается выработка антител. Одновременное присутствие антигена и антитела приводит к образованию иммунных комплексов, которые могут циркулировать в крови или откладываться в различных участках.

[1] Чтобы вызвать реакцию Артюса, как правило, необходимо гораздо больше антител, чем при анафилактической реакции.

Типичная сывороточная болезнь вызывает лихорадку, крапивницу, артралгию, лимфаденопатию, спленомегалию и эозинофилию в течение периода от нескольких дней до 2 недель после введения чужеродной сыворотки или лекарственного препарата. Несмотря на то что симптомы сывороточной болезни появляются в течение нескольких дней, эта болезнь классифицируется как реакция немедленного типа, потому что симптомы возникают сразу же после образования иммунных комплексов. Симптомы проявляются после того, как иммунная система начинает удалять антиген, и исчезают совсем после устранения антигена. В настоящее время причиной сывороточной болезни чаще всего бывают лекарственные препараты, например пенициллин, а не чужеродные сыворотки, поскольку они используются крайне редко. Довольно часто возникает макулопапулезная сыпь, вызванная реакцией на пенициллины (ампициллин). Сывороточную болезнь может вызвать использование антитимоцитарного глобулина (тимоглобулина), который получают от лошадей, для обеспечения иммуносупрессии у пациентов после трансплантации. Отметим также, что дифтерийный антитоксин, получаемый от лошадей, как известно, также вызывает сывороточную болезнь.

Болезни иммунных комплексов

Были описаны многие клинические расстройства, связанные с образованием иммунных комплексов, хотя антиген, который инициирует болезнь, обычно не известен. Несколько типичных примеров описано ниже.

Гломерулонефрит

Среди заболеваний, вызванных образованием иммунных комплексов, широко известен острый постстрептококковый гломерулонефрит. Болезнь начинается через несколько недель после появления β-гемолитической стрептококковой инфекции (группы А), особенно на коже, и часто при заражении штаммами (серотипами) *Streptococcus pyogenes*, вызывающими нефрит. Как правило, уровнь комплемента при этом заболевании достаточно низкий, что свидетельствует о наличии реакции антиген–антитело. С помощью иммунофлуоресценции обнаруживаются ограниченные отложения иммуноглобулинов и С3-компонента комплемента вдоль гломерулярной базальной мембраны, что предполагает наличие комплексов антиген–антитело. Вполне вероятно, что стрептококковые комплексы антиген–антитело с момента попадания в зону клубочков связывают комплемент и привлекают нейтрофилы, которые инициируют воспалительные процессы.

Подобные поражения с отложениями, содержащими иммуноглобулин и С3-компонент комплемента, происходят при инфекционном эндокардите, сывороточной болезни и некоторых вирусных инфекциях, например, гепатите В и геморрагической лихорадке денге. Поражения, содержащие иммунные комплексы, также обнаруживаются при аутоиммунных заболеваниях (например, нефрите при системной красной волчанке), когда отложения содержат ДНК в качестве антигена (см. ниже и с. 862).

Нефропатия, вызванная IgA, — одна из наиболее распространенных по всему миру форм гломерулонефрита, связанного с образованием иммунных комплек-

сов. Болезнь характеризуется отложениями IgA в клубочковой ткани. Причина неизвестна, никакого инфекционного агента, связанного с этим заболеванием, выявлено не было. Заболевание протекает по-разному. У одних пациентов болезнь бессимптомна, у других есть легкие симптомы, а у третьих болезнь быстро приводит к почечной недостаточности. Диагноз устанавливается на основании биопсии почки и иммуногистологического анализа, демонстрирующего отложения IgA.

Ревматоидный артрит

Ревматоидный артрит — хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание суставов, которое часто встречается у молодых женщин. Это системное заболевание сопровождается поражением не только суставов, но и других органов, чаще всего легких и перикарда. В сыворотке и синовиальной жидкости пациентов содержится «ревматоидный фактор» — IgM- и IgG-антитела, которые связываются с Fc-фрагментом нормального IgG человека. Отложения иммунных комплексов (содержащих нормальные IgG и ревматоидный фактор) на синовиальных оболочках и в кровеносных сосудах активируют комплемент и привлекают полиморфноядерные клетки, вызывая воспаление. У пациентов отмечаются высокие титры ревматоидного фактора и низкий титр комплемента в сыворотке крови, особенно в периоды, когда заболевание находится в наиболее активной фазе (см. с. 863).

Системная красная волчанка

Системная красная волчанка — хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание, которое поражает несколько различных органов, особенно кожу лица, суставы и почки. К ДНК и другим компонентам ядра клеток образуются антитела. Эти антитела формируют иммунные комплексы, которые активируют комплемент. При активировании комплемента выделяется C5a-компонент комплемента, который привлекает нейтрофилы. Последние выделяют ферменты и, следовательно, причиняют ущерб ткани (см. с. 817).

Тип IV: гиперчувствительность замедленного типа (клеточная)

Реакция гиперчувствительности замедленного типа является функцией **Т-лимфоцитов**, а не **антител** (рис. 65–4). Этот тип аллергии возникает при помощи иммунологически компетентных (сенсибилизированных) Т-клеток. Реакция происходит «замедленно», т. е. начинается через несколько часов (или дней) после контакта с антигеном и продолжается в течение нескольких дней.

Некоторые виды контактных реакций гиперчувствительности, например сыпь, возникающая от сумаха ядовитого, зудящая сыпь, везикулярная кожная сыпь, вызываются CD8+ цитотоксическими Т-клетками. Такие клетки атакуют клетки кожи, на которых есть растительное масло в качестве чужеродного антигена. При туберкулиновой кожной пробе индурированная кожная сыпь вы-

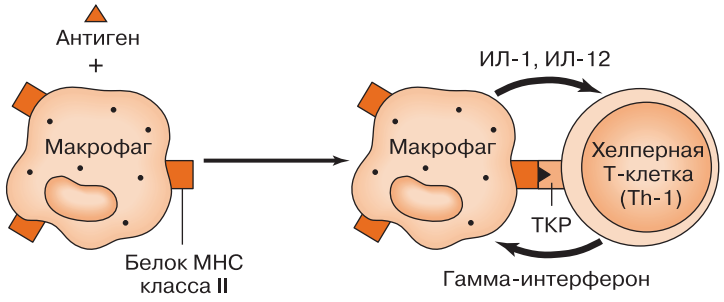


Рис. 64–4. Реакция гиперчувствительности замедленного типа (клеточная). Макрофаги поглощают антиген, обрабатывают его и презентируют эпитоп с поверхности клетки в сочетании с белками MHC класса II. Хелперная Т-клетка (Th-1) активируется и синтезирует гамма-интерферон, который активизирует макрофаги. Эти два типа клеток опосредуют реакции гиперчувствительности замедленного типа.

зывается CD4+ Т-клетками и макрофагами, которые были привлечены к месту инъекции. В табл. 65–3 представлены некоторые важные клинические аспекты реакций гиперчувствительности замедленного типа.

Клинически важные реакции гиперчувствительности замедленного типа

Контактная гиперчувствительность

Клеточная гиперчувствительность возникает после сенсибилизации простыми химическими веществами, такими как никель, формальдегид, растительные материалы (например, ядовитый плющ, сумах ядоносный), местно применяемых препаратов (например, сульфаниламидов, неомицина), некоторых косметиче-

Таблица 65–3. Важные клинические аспекты реакции гиперчувствительности замедленного типа

Основные типы иммунокомпетентных клеток	Важные заболевания или кожные тесты	Патологическая или клиническая характеристика	Обычные индуцирующие агенты
CD4 (хелперные) Т-клетки и макрофаги	1. Туберкулез, кокцидиоидомикоз	Гранулема	Компоненты бактерий или микроскопических грибов
	2. Туберкулиновый, кокцидиоидиновый (или сферулиновый) кожные тесты	Индурация (отвердение тканей после воспалительных процессов)	Очищенные производные белков или кокцидиоидин (или сферулин)
CD8 (цитотоксические) Т-клетки	Контактный дерматит	Зуд, везикулярная сыпь	Масло сумаха ядоносного или сумаха укореняющегося, лекарства наружного применения, мыло, тяжелые металлы (в ювелирных изделиях)

ских средств, мыла и других веществ. Во всех случаях небольшие молекулы действуют как гаптены: после введения в кожу присоединяются к полипептидной цепи белка и становятся полноценными антигенами. Считается, что нормальные белки кожи, к которым иммунная система толерантна, могут выступать в качестве белка-носителя, так как гаптен изменяет структуру белка в степени, достаточной для того, чтобы иммунная система распознавала его в качестве чужеродного. Клеточная гиперчувствительность проявляется чаще всего в коже. После контакта кожи с веществом-аллергеном у чувствительных людей развивается контактный дерматит, который характеризуется эритемой, зудом, пузырьками на коже. Период появления симптомов — в пределах 12–48 ч. Контактный дерматит обусловлен атакой цитотоксических Т-клеток. С помощью кожной аллергической пробы на небольшом участке кожи иногда можно определить вызывающий эту реакцию антиген. В последующем необходимо избегать контакта с этими материалами, что позволит предотвратить рецидивы.

Гиперчувствительность туберкулинового типа

При многих инфекционных заболеваниях развивается реакция гиперчувствительности замедленного типа на антигены микроорганизмов, и она может быть использована для диагностики. Эта реакция была отнесена к реакциям туберкулинового типа. Когда пациенту, ранее подвергавшемуся воздействию *Mycobacterium tuberculosis*, внутрикожно вводят небольшое количество туберкулина (PPD), первые несколько часов реакция будет слабой. Постепенно, однако, развивается уплотнение и покраснение, достигающие пика в период от 48 до 72 ч. Положительная кожная проба указывает, что человек **был инфицирован антигеном**, но это не подтверждает наличие заболевания в данный момент. Однако если кожный тест меняется с отрицательного на положительный, то это предполагает, что пациент недавно был заражен. Инфицированные лица не всегда имеют положительные кожные пробы, поскольку в случае очень сильных инфекций, вызывающих тяжелые расстройства, подавляется клеточный иммунитет (например, при уремии, кори, саркоидозе, лимфоме, СПИДе) или, как в случае с применением иммуносупрессивных препаратов (например, кортикостероидов, противоопухолевых препаратов), развивается анергия.

Положительный результат кожного теста помогает в диагностике и определяет характер лечения. В случае проказы положительный лепроминовый кожный тест указывает на наличие туберкулоидной проказы с участием иммунокомпетентных клеток, в то время как отрицательный лепроминовый тест предполагает наличие лепроматозной проказы с нарушениями клеточного иммунитета. В случае системных грибковых инфекций (например, кокцидиоидомикоза и гистоплазмоза) положительная кожная проба со специфическим антигеном указывает, что организм был инфицирован. Клеточный тип реакции гиперчувствительности развивается при многих вирусных инфекциях, однако серологические тесты более специфичны, чем кожные, как для диагностики, так и для оценки иммунитета. В случае поражения простейшими и гельминтами кожные пробы могут быть положительными, но они, как правило, не столь точны, как специфические серологические тесты.

Практические вопросы:
USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Иммунология», с. 1099) и Части XIII (с. 1141).

66

Толерантность и аутоиммунные заболевания

Толерантность

Толерантность — это **специфическая иммунологическая невосприимчивость**, т. е. отсутствие иммунной реакции на определенный антиген (или эпитоп), при том, что иммунная система организма функционирует нормально. В общем, антигены, которые присутствуют в период эмбрионального развития, считаются «своими» и **не стимулируют** иммунологический ответ, формируя толерантность к самим себе. Отсутствие иммунного ответа у плода обусловлено **удалением Т-клеток-предшественников**, **реактивных к «своим» антигенам** в тимусе (рис. 66–1). Однако антигены, которые не присутствовали во время процесса созревания, т. е. впервые встречаются уже иммунологически зрелому организму, считаются «чужеродными» и, как правило, вызывают иммунную реакцию. Хотя и В-, и Т-клетки участвуют в толерантности, **Т-клеточная толерантность** играет первостепенную роль.

Т-клеточная толерантность

Основной процесс, при котором Т-лимфоциты приобретают способность отличать свое от чужеродного, происходит в вилочковой железе плода (см. гл. 58). Этот процесс, названный **клональной делецией**, включает физическое удаление

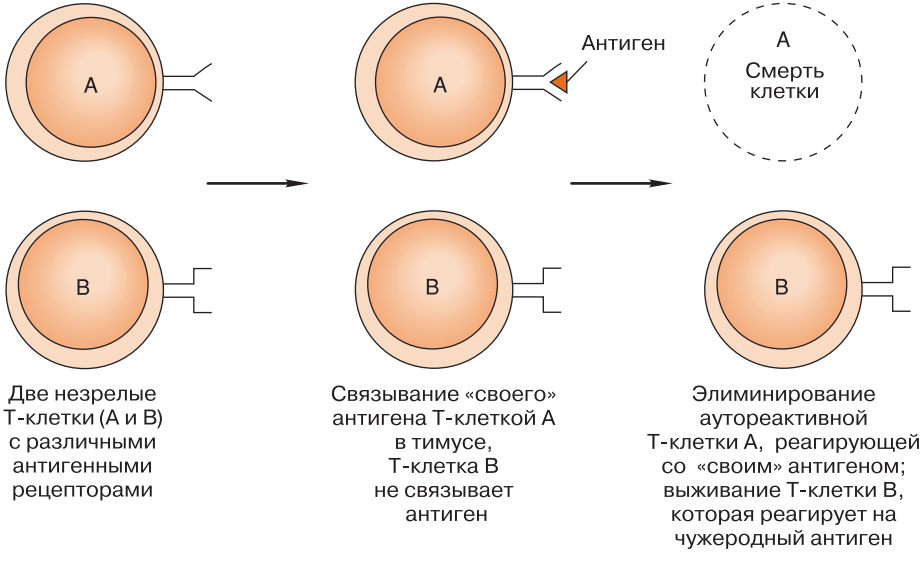


Рис. 66–1. Процесс формирования Т-клеточной толерантности в вилочковой железе.

Т-клеток («отрицательный отбор»), которые реагируют с антигенами (в первую очередь своих собственных MHC-белков), присутствующими в организме плода в то время. (Заметим, что чужеродные вещества, вводимые в организм плода на ранних стадиях развития, рассматриваются как свои собственные.) Аутореактивные клетки погибают в ходе процесса программированной гибели клеток, называемого **апоптозом**.

Толерантность к аутоантигенам, приобретаемая в вилочковой железе, называется **центральной толерантностью**, в то время как толерантность, приобретенная за пределами тимуса, называется **периферической толерантностью**.

Для того чтобы отрицательный отбор и клональная делеция были эффективными, эпителиальные клетки тимуса должны содержать обширный набор «собственных» белков. Транскрипционный регулятор, называемый «аутоиммунным регулятором» (AIRE, от англ. *autoimmune regulator*), усиливает синтез таких собственных белков. Мутации в гене, кодирующем AIRE-белок, приводят к развитию аутоиммунного заболевания, называемого аутоиммунной полиэндокринопатией. Фактор транскрипции AIRE функционирует и в периферических лимфоидных органах, таких как селезенка и лимфатические узлы, способствуя периферической толерантности.

Периферическая толерантность необходима, поскольку некоторые антигены не экспрессируются в вилочковой железе и поэтому часть аутореактивных Т-клеток не элиминируется в тимусе. Имеется несколько механизмов, участвующих в периферической толерантности: некоторые аутореактивные Т-клетки будут уничтожены, некоторые не будут активироваться, а другие подавляются регуляторными Т-клетками, продуцирующими ингибирующие цитокины. Термин **«клональная анергия»** используется для описания аутореактивных Т-клеток, которые не активируются, поскольку не происходит надлежащей костимуляции (рис. 66–2). **Клональное игнорирование** относится к аутореактивным Т-клеткам, которые не замечают «свои» антигены. Такие аутореактивные Т-клетки либо игнорируют антигены путем физического отделения от целевого антигена, например с помощью гематоэнцефалического барьера, либо игнорируют «свои» антигены, потому что антигены присутствуют в малых количествах.

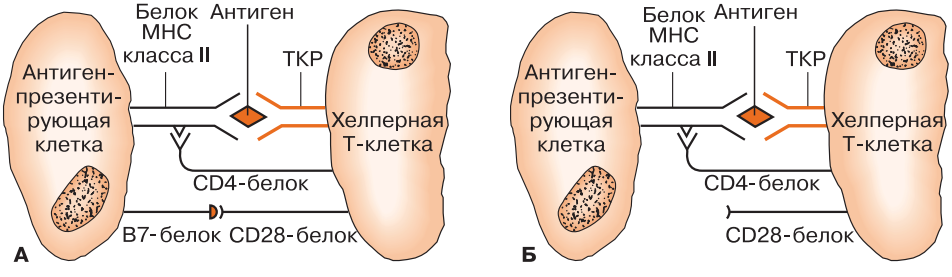


Рис. 66–2. Клональная анергия вне тимуса. **А:** B7-белок на антигенпрезентирующей клетке взаимодействует с CD28 на хелперной Т-клетке, и в результате происходит полная активация хелперной Т-клетки. **Б:** B7-белок на антигенпрезентирующей клетке не производится, поэтому CD28 на хелперной Т-клетке не дает костимуляторного сигнала. В результате наблюдается анергия хелперной Т-клетки, несмотря на нормальное взаимодействие Т-клеточного рецептора (ТКР) с эпитопом.

Несмотря на то что Т-клетки, обладающие клональной анергией, не функциональны, они могут стать активными и инициировать аутоиммунные заболевания при изменении условий в будущем. Механизм клональной анергии включает в себя неадекватную презентацию антигена, что приводит к блокированию продукции ИЛ-2. Неадекватная презентация антигена происходит из-за отсутствия костимуляторных сигналов, например в результате выработки недостаточного количества ИЛ-1 или поверхностных белков, таких как CD28 на Т-клетках и белок B7 на В-клетках, из-за чего они не могут должным образом взаимодействовать. Все это приводит к отказу передачи сигнала белками *ras*. Например, ингибирующий белок CTL-4 на поверхности Т-клеток может заместить белок CD28 и взаимодействовать с белком B7, что препятствует активации Т-клеток. Кроме того, B7 является индуцируемым белком, и невозможность выработки его в достаточных количествах может привести к анергии. Помимо этого, костимуляторные белки, такие как CD40 на В-клетках и CD40L на хелперных Т-клетках, могут взаимодействовать неадекватно.

Неспособность функционирования костимуляторных сигналов чаще всего возникает при недостаточной воспалительной реакции в месте инфекции. Присутствие микроорганизмов обычно стимулирует выработку провоспалительных цитокинов, таких как ФНО и ИЛ-1. Однако, если воспалительная реакция недостаточно интенсивна, т. е. адъювантное воздействие цитокинов неадекватно, Т-клетки будут погибать, а не активироваться.

В-клеточная толерантность

В-клетки также приобретают толерантность к своим белкам по двум механизмам: (1) в ходе клональной делеции, вероятно, этот процесс осуществляется в то время, когда В-клетки-предшественники находятся в костном мозге, и (2) в ходе клональной анергии В-клеток на периферии. Тем не менее толерантность В-клеток менее выражена, чем у Т-клеток, — данное наблюдение поддерживается тем фактом, что большинство аутоиммунных заболеваний опосредовано антителами.

Индукция толерантности

Будет ли антиген индуцировать толерантность в той же степени, в какой он активирует иммунную реакцию, в основном определяется рядом условий.

(1) Степень иммунологической **зрелости** хозяина: новорожденные животные иммунологически незрелы и не могут адекватно реагировать на чужеродные антигены (например, новорожденные не отторгают трансплантаты, которые у зрелых животных были бы отторгнуты).

(2) **Структура** и **доза** антигена: очень простая молекула индуцирует толерантность легче, чем сложная, и очень большие и очень малые дозы антигена могут привести к толерантности, а не к иммунной реакции. Введение в очень больших дозах очищенных полисахаридов или сополимеров аминокислот приводит к «иммунному параличу», т. е. отсутствию иммунной реакции.

Выделяют и другие аспекты индукции или поддержания толерантности.

(1) Т-клетки с большей готовностью становятся толерантными и остаются толерантными дольше, чем В-клетки.
(2) Введение перекрестно-реагирующего антигена, как правило, прекращает проявление толерантности.
(3) Введение иммуносупрессивных препаратов повышает толерантность, например у пациентов, которым были трансплантированы органы.
(4) Толерантность сохраняется лучше, если антиген, к которому иммунная система толерантна, продолжает присутствовать.

Аутоиммунные заболевания

Взрослый организм хозяина обычно проявляет толерантность к тканевым антигенам, присутствующим во время внутриутробной жизни, и распознает их как «свои». Однако в определенных обстоятельствах толерантность может быть утрачена и, как следствие, развиваются иммунные реакции к антигенам хозяина, в результате чего возникают аутоиммунные заболевания. Наиболее важным шагом в развитии аутоиммунных заболеваний является **активация аутореактивных хелперных (CD4) Т-клеток**. Эти аутореактивные Th-1 и Th-2 клетки индуцируют, соответственно, либо клеточные, либо опосредованные антителами аутоиммунные реакции. Как видно из табл. 66–1, **большинство аутоиммунных заболеваний опосредованы антителами**.

Генетические факторы

На многие аутоиммунные заболевания заметное влияние оказывает наследственность, что свидетельствует о **генетической предрасположенности** к этим заболеваниям. Существует тесная связь некоторых заболеваний со специфичностью определенных антигенов лейкоцитов человека (HLA), в особенности относящихся к генам класса II. Например, ревматоидный артрит возникает преимущественно у лиц, обладающих геном HLA-DR4. Анкилозирующий спондилит в 100 раз чаще встречается у людей, которые обладают геном HLA-B27 класса I, чем у тех, кто не обладает им.

Существует две гипотезы, объясняющие взаимосвязь между определенными HLA-генами и аутоиммунными заболеваниями. Во-первых, эти гены кодируют белки MHC класса I или класса II, которые презентируют аутоантигены с большей эффективностью, чем MHC-белки, не связанные с аутоиммунными заболеваниями. Другая гипотеза основана на том, что аутореактивным Т-клеткам удается избежать отрицательной селекции в вилочковой железе, потому что они плохо связываются с белками MHC класса I или класса II на поверхности эпителия вилочковой железы.

Следует отметить, однако, что развитие у человека аутоиммунного заболевания обусловлено, очевидно, многими факторами. Так, у людей, обладающих HLA-генами, которые, как известно, предрасполагают к определенным аутоиммунным заболеваниям, они тем не менее, не развиваются. Например, мно-

Таблица 66–1. Важные аутоиммунные заболевания

Тип иммунной реакции	Аутоиммунные заболевания	Объект иммунной реакции
Антитела к рецепторам	*Myasthenia gravis*	Ацетилхолиновый рецептор
	Болезнь Грейвса	Рецептор тиреоид-стимулирующего гормона ТТГ[1]
	Инсулиннезависимый сахарный диабет	Инсулиновый рецептор
	Миастения Ламберта–Итона	Рецептор-зависимые кальциевые каналы
Антитела к клеточным компонентам, помимо рецепторов	Системная красная волчанка	Двухцепочечная ДНК, гистоны
	Ревматоидный артрит[2]	IgG в суставах
	Ревматизм	Сердце и ткани суставов
	Гемолитическая анемия	Мембраны эритроцитов
	Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура	Мембраны тромбоцитов
	Синдром Гудпасчера	Базальные мембраны почек и легких
	Злокачественная анемия	Внутренний фактор париетальных клеток
	Тиреоидит Хашимото[2]	Тиреоглобулин
	Инсулинзависимый сахарный диабет (1-го типа)[2]	Островковые клетки
	Болезнь Аддисона	Кора надпочечников
	Острый гломерулонефрит	Клубочковые базальные мембраны
	Узелковый периартериит	Малые и средние артерии
	Синдром Гийена—Барре	Основной белок миелина
	Гранулематоз Вегенера	Цитоплазматические ферменты нейтрофилов
	Пузырчатка	Десмоглеин в плотных контактах кожи
	IgA-нефропатия (болезнь Берже)	Клубочковая ткань почки
Клеточный	Аллергический энцефаломиелит и рассеянный склероз	Реакция на белок миелина вызывает демиелинизацию нейронов головного мозга
	Глютеинчувствительная целиакия	Энтероциты

[1] ТТГ — тиреотропный гормон (тиреоид-стимулирующий гормон).
[2] Эти заболевания связаны как с интенсивной клеточной реакцией, так и с ответом, опосредованным антителами.

гие носители гена HLA-DR4 не заболевают ревматоидным артритом. Можно заключить, что наличие определенных HLA-генов представляется необходимым, но не достаточным, чтобы вызвать аутоиммунные заболевания. В общем, заболевания, связанные с белками MHC класса II, такие, например, как ревматоидный артрит, болезнь Грейвса (гипертиреоз) и системная красная волчанка, встречаются чаще у женщин, тогда как заболевания, связанные с белками MHC класса I (анкилозирующий спондиит, синдром Рейтера), чаще встречаются у мужчин.

Гормональные факторы

Примерно **90% всех аутоиммунных заболеваний возникает у женщин**. Хотя ясных объяснений этому заметному неравенству гендерных соотношений не существует, некоторые данные, полученные на моделях животных, доказывают, что эстроген может изменить поведение В-клеток и усилить образование антител к ДНК. Клинические наблюдения того, что системная красная волчанка появляется или усугубляется во время беременности (или сразу после родов), поддерживают идею о важной роли гормонов в предрасположенности женщин к аутоиммунным заболеваниям.

Факторы окружающей среды

Существует несколько факторов окружающей среды, вызывающих аутоиммунные заболевания, большинство из которых — бактерии или вирусы. Например, фарингит, вызываемый *Streptococcus pyogenes*, предрасполагает к ревматической лихорадке. Другие примеры показаны в табл. 66–2. Предполагается, что некоторые представители нормальной микрофлоры кишечника играют роль в возникновении воспалительных кишечных заболеваний, таких как болезнь Крона и неспецифический язвенный колит.

Таблица 66–2. Микробные инфекции, связанные с аутоиммунными заболеваниями

Микроорганизм	Аутоиммунное заболевание
1. Бактерии	
Streptococcus pyogenes	Ревматизм
Campylobacter jejuni	Синдром Гийена—Барре
Escherichia coli	Первичный билиарный цирроз
Chlamydia trachomatis	Синдром Рейтера
Shigella sp.	Синдром Рейтера
Yersinia enterocolitica	Реактивный артрит
Borrelia burgdorferi	Болезнь Лайма
2. Вирусы	
Вирус гепатита B[1]	Рассеянный склероз
Вирус гепатита C	Эссенциальная смешанная криоглобулинемия
Вирус кори	Аллергический энцефалит
Вирус Коксаки B3[2]	Миокардит
Вирус Коксаки B4[3]	Сахарный диабет 1-го типа
Цитомегаловирус	Склеродермия
Вирус Т-клеточного лейкоза человека	HTLV-связанная миелопатия

[1] Другие вирусы, такие как вирус Эпштейна–Барр, вирус герпеса человека, вирус гриппа А и вирус кори, также являются возможными причинами рассеянного склероза. Было показано, что вирусы не являются экологическими триггерами в настоящее время.

[2] Вирус Коксаки заражает и убивает кардиомиоциты, вызывая острые симптомы, но на поздней стадии причиной является агрессия цитотоксических Т-клеток на миоциты.

[3] Вирус Коксаки вызывает сахарный диабет у мышей, но не ясно, является ли он причиной диабета у человека.

Некоторые инфекции вызывают аутоиммунные заболевания у животных, например, инфицирование вирусом Коксаки у мышей вызывает диабет 1-го типа, но не было установлено, что это происходит и у человека. Другие факторы из окружающей среды включают некоторые лекарства, такие как прокаинамид, что приводит к системной красной волчанке, а также тяжелые металлы, такие как золото и ртуть, которые вызывают аутоиммунные заболевания у экспериментальных животных.

Существуют два основных механизма, посредством которых факторы окружающей среды могут вызвать аутоиммунные заболевания. Одним из них является молекулярная мимикрия: инфекционные агенты представляют антигены, которые вызывают иммунный ответ и перекрестно реагируют с компонентами клеток человека. Другой механизм заключается в том, что при повреждении тканей высвобождаются внутриклеточные (поглощенные) антигены, которые вызывают иммунный ответ. Эти механизмы описаны более подробно в следующем разделе.

Таким образом, в настоящее время считается, что аутоиммунные заболевания возникают у людей: (1) с генетической предрасположенностью, что определяется их MHC-генами, и (2) которые подвергаются воздействию экологических агентов, запускающих перекрестную реакцию иммунного ответа против некоторых компонентов нормальной ткани. Кроме того, поскольку с возрастом аутоиммунные заболевания многократно увеличиваются, еще одним возможным фактором является снижение числа регуляторных Т-клеток, что позволяет любым выжившим аутореактивным Т-клеткам размножаться и вызывать болезни.

Механизмы

Предложены следующие основные механизмы аутоиммунности.

Молекулярная мимикрия

Различные бактерии и вирусы вовлекаются в качестве источника при перекрестной реакции антигенов, которые вызывают активацию аутореактивных Т- или В-клеток. Например, синдром Рейтера возникает в результате инфекций *Shigella* или *Chlamydia*, а синдром Гийена–Барре возникает после инфекции *Campylobacter*. Для объяснения этих явлений используется концепция **молекулярной мимикрии**, т. е. триггер из внешней среды похож (имитирует) на компонент организма настолько, что иммунная атака направлена против перекрестно реагирующего компонента организма. Одним из лучших примеров, характеризующих молекулярную мимикрию, является связь между белком М из *Streptococcus pyogenes* и миозином сердечной мышцы. Антитела против определенных белков М перекрестно реагируют с миозином сердечной мышцы, что приводит к ревматизму.

Дополнительное подтверждение гипотезы о молекулярной мимикрии заключается в том, что обнаружены идентичные аминокислотные последовательности определенных вирусных белков и определенных белков человека. Например, существуют идентичные последовательности из шести аминокислот в полимеразе вируса гепатита В и основном белке миелина человека.

Изменения в нормальных белках

Лекарственные препараты могут связываться с нормальными белками и превращать их в иммуногенные. Примером этого механизма является системная красная волчанка, вызываемая прокаинамидом.

Высвобождение поглощенных антигенов

Определенные биологические ткани, например сперма, ткани центральной нервной системы, а также хрусталика и увеального тракта глаза, секвестрируются таким образом, что их антигены становятся **недоступными** для иммунной системы. Они известны как **иммунологически привилегированные зоны**. Проникновение таких антигенов в кровоток, например после повреждения, вызывает гуморальную и клеточную реакцию и приводит, соответственно, к аспермато-генезу, энцефалиту или эндофтальмиту. Сперматозоиды, в частности, должны быть в секвестрированной, иммунологически привилегированной зоне, потому что они развиваются уже после достижения иммунологического созревания и все-таки, как правило, не подлежат иммунной атаке.

Внутриклеточные антигены, такие как ДНК, гистоны и митохондриальные ферменты, как правило, секвестрированы от иммунной системы. Тем не менее бактериальные или вирусные инфекции могут привести к повреждению клеток и выделению этих секвестрированных антигенов, которые затем вызывают иммунную реакцию. Как только образуются аутоантитела с последующим выбросом секвестрированных антигенов, образуются иммунные комплексы и проявляются симптомы аутоиммунного заболевания. Помимо инфекций, радиация и химические вещества также могут повреждать клетки и выделять изолированные внутриклеточные компоненты. Например, солнечный свет усиливает сыпь на коже у пациентов с системной красной волчанкой. Считается, что ультрафиолетовое излучение повреждает клетки, которые высвобождают секвестрированные в нормальных условиях ДНК и гистоны, основные антигены при этом заболевании.

Распространение эпитопа

Термин «распространение эпитопа» используется для описания новой экспозиции секвестрированных аутоантигенов в результате повреждения клеток, вызванного вирусной инфекцией. Эти вновь экспонируемые аутоантигены стимулируют аутореактивные Т-клетки, и в результате возникают аутоиммунные заболевания. На модели животных показано, что рассеянный склероз как болезнь вызывается инфекцией, вызванной вирусом энцефаломиелита. Следует обратить внимание, что аутореактивные Т-клетки направлены прежде всего против клеточных антигенов, а не антигенов вирусов.

Нарушения регуляторных Т-клеток

Регуляторные Т-клетки (TR-клетки) подавляют провоспалительное воздействие других Т-клеток и включают CD4+, CD25+ и FoxP3+. Важной функцией TR-клеток является продукция ИЛ-10, который ингибирует провоспалительные Th-1 клетки. При нарушении работы TR-клеток могут развиваться харак-

теризующиеся воспалением аутоиммунные заболевания, такие как системная красная волчанка.

Заболевания

В табл. 66–1 представлено несколько важных аутоиммунных заболеваний в соответствии с типом иммунного ответа, вызывающего болезни, и целевого объекта, страдающего от аутоиммунной реакции. Некоторые примеры аутоиммунных заболеваний будут приведены ниже.

Заболевания, в которых участвует преимущественно один тип клеток или органов

1. Аллергический энцефалит

Это заболевание является клинически важным примером аллергического энцефалита, который развивается, когда человеку вводят вакцину против бешенства, выработанную на основе клеток мозга кролика. Иммунный ответ на чужеродный белок миелина в вакцине перекрестно реагирует с миелином человека, что приводит к воспалению мозга. Несмотря на редкую встречаемость, заболевание очень серьезно, и вакцина от бешенства, полученная на основе клеток мозга кролика, больше не используется в США (см. гл. 39). Аллергический энцефалит может также появиться после некоторых вирусных инфекций, например кори или гриппа, либо после прививки против этих инфекций. Такие реакции встречаются редко, и основание для аутоиммунной реакции остается неопределенным. Аллергический энцефалит может быть воспроизведен в лабораторных условиях путем введения основного белка миелина в мозг грызунов, что инициирует клеточную реакцию, приводящую к демиелинизации.

2. Рассеянный склероз

При этом заболевании аутореактивные Т-клетки и активированные макрофаги осуществляют демиелинизацию белого вещества головного мозга. Триггерным механизмом, стимулирующим аутореактивные Т-клетки, как полагают, является вирусная инфекция. Существует доказательство того, что вызывающим фактором могут быть молекулы полимеразы вируса Эпштейна–Барр. Повышенный риск заболевания рассеянным склерозом имеют люди с определенными аллелями в области HLA-DR.

Клинические проявления рассеянного склероза обычно нарастают и убывают, влияя как на сенсорные, так и на моторные функции. На МРТ головного мозга обнаруживаются бляшки в белом веществе мозга. У большинства пациентов в спинномозговой жидкости присутствуют олигоклональные полосы IgG. Тяжесть некоторых симптомов эффективно снижают иммуносупрессоры, такие как преднизолон, метотрексат или бета-интерферон.

3. Хронический тиреоидит

При введении животным материала щитовидной железы у них развивается гуморальный и клеточный иммунитет против антигенов щитовидной железы

и хронический тиреоидит. Люди с хроническим аутоиммунным тиреоидитом Хашимото имеют антитела к тиреоглобулину; предполагается, что эти антитела могут спровоцировать воспалительный процесс, который приводит к фиброзу щитовидной железы.

4. Гемолитические анемии, тромбоцитопении и гранулоцитопении

Различные формы этих нарушений вызваны связыванием аутоантител с поверхностью клеток и последующим уничтожением клеток. Злокачественная анемия обусловлена антителами к внутреннему фактору — белку, способствующему усвоению витамина В и выделямому париетальными клетками желудка. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура вызывается антителами, направленными против тромбоцитов. Тромбоциты, покрытые антителами, либо уничтожаются в селезенке, либо лизируются мембраноатакующим комплексом комплемента.

Некоторые препараты, действующие как гаптены, связываются с мембраной тромбоцитов и образуют «неоантиген». Он индуцирует образование цитотоксических антител, что приводит к разрушению тромбоцитов. Таким эффектом обладают пенициллины, цефалотин, тетрациклины, сульфаниламиды, изониазид, рифампицин, а также препараты, которые не являются противомикробными. Аутоиммунная гемолитическая анемия, вызванная пенициллинами и цефалоспоринами, объясняется тем же механизмом.

5. Инсулинзависимый сахарный диабет (1-го типа)

При этом заболевании аутореактивные Т-клетки уничтожают островковые клетки поджелудочной железы. Основным антигеном, против которого направлена атака Т-клеток, является фермент островковой клетки, декарбоксилаза глутаминовой кислоты. Было показано, что причиной сахарного диабета 1-го типа у мышей является заражение вирусом Коксаки В4, но что именно вызывает инсулинзависимый сахарный диабет у человека, еще предстоит установить. Существует шесть общих последовательностей аминокислот между белком вируса Коксаки и декарбоксилазой глутаминовой кислоты. Антитела против различных антигенов бета-клеток также производятся, но наиболее серьезные повреждения обусловлены воздействием Т-клеток.

6. Инсулиннезависимый диабет (2-го типа), миастения и гипертиреоз (болезнь Грейвса)

При этих заболеваниях антитела к рецепторам играют патогенную роль. В случае сахарного диабета 2-го типа продемонстрировано наличие антител к инсулиновым рецепторам, которые мешают связыванию инсулина. При миастении гравис, характеризующейся тяжелой мышечной слабостью, в сыворотке обнаруживаются антитела к рецепторам ацетилхолина в нервно-мышечных контактах. Мышечная слабость отмечается также и при синдроме Ламберта–Итона, при котором образуются антитела против белков кальциевых каналов. У некоторых пациентов, страдающих болезнью Грейвса, обнаруживаются циркулирующие антитела к рецепторам тиреотропного гормона. Активность этих антител при связывании с рецепторами напоминает действие тиреотропного гормона и стимулирует щитовидную железу производить больше тироксина.

7. Синдром Гийена—Барре

Это заболевание является наиболее частой причиной острого паралича в США. Паралич возникает как следствие различных инфекционных заболеваний, таких как вирусные болезни (например, инфекции верхних дыхательных путей, ВИЧ-инфекция и мононуклеоз, вызываемый вирусом Эпштейна—Барр и цитомегаловирусом) и диарея, вызываемая бактериями *Campylobacter jejuni*. Считается, что инфекция, вызванная *C. jejuni*, с наличием симптомов либо бессимптомная, наиболее часто предшествует проявлениям синдрома Гийена—Барре. В результате демиелинизирующей полинейропатии образуются антитела против белка миелина. Основным симптомом является быстро прогрессирующий восходящий паралич. Лечение включает либо внутривенное введение иммуноглобулинов, либо плазмаферез.

8. Пемфигус

Пемфигус (обыкновенная пузырчатка) — кожное заболевание, характеризующееся образованием булл (волдырей). Такую реакцию вызывают аутоантитела против десмоглеина, белка в десмосомах, которые образуют плотные соединения (*tight junctions*) между эпителиальными клетками в коже. Когда плотные соединения нарушаются, жидкость заполняет пространство между клетками, и образуются волдыри. Одна из форм обыкновенной пузырчатки, эксфолиативная пузырчатка (*pemphigus foliaceus*), эндемична для сельских районов Южной Америки, что поддерживает идею о том, что инфицирование эндемичными патогенами является экологическим спусковым механизмом для этого заболевания.

9. Реактивный артрит

Реактивный артрит — это острое воспаление суставов, возникающее после инфицирования различными бактериями, но суставы при этом остаются стерильными, т. е. воспаление является «реакцией» на наличие бактериального антигена в других частях тела. Реактивный артрит связан с кишечными инфекциями, вызываемыми *Shigella*, *Campylobacter*, *Salmonella*, *Yersinia*, а также с уретритом, вызываемым *Chlamydia trachomatis*. Артрит, как правило, характеризуется олигоартикулярностью (с вовлечением менее 5 суставов) и асимметричностью. На несколько недель раньше артрита возникает бактериальная инфекция. Более высокому риску развития реактивного артрита подвергаются HLA-B27-положительные пациенты. Антибиотики не эффективны. Для лечения используются, как правило, противовоспалительные агенты. (Болезнь Рейтера включает реактивный артрит, но этот синдром затрагивает очень многие органы и описан в следующем разделе.)

10. Глютенчувствительная целиакия (болезнь глютеновой недостаточности)

Целиакия (также известная как глютеновая болезнь и глютеновая энтеропатия) характеризуется диареей, болезненным вздутием живота, жирным стулом, снижением прибавки массы тела и отставанием в росте у детей, недомоганием и ухудшением состояния пациента. Эти симптомы вызывает употребление глиадина (белка клейковины), содержащегося в первую очередь в пшенице, ячме-

не, ржи и зерне. Глиадин служит антигеном, стимулирующим цитотоксические Т-клетки атаковать энтероциты, что приводит к атрофии ворсинок. Безглютеновая диета обычно приводит к заметному улучшению.

11. Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона и неспецифический язвенный колит)

Эти заболевания характеризуются диареей, часто кровавой, и спастическими болями внизу живота. Симптомы возникают в результате хронического воспаления, в первую очередь в подвздошной кишке при болезни Крона и в толстой кишке при язвенном колите. Считается, что хроническое воспаление вызвано ненормальным иммунным ответом на наличие нормальной микрофлоры кишечника. Доказано, что в патогенезе этих заболеваний участвуют хелперные Т-клетки типа Th-17 и ИЛ-23.

12. IgA-нефропатия

Это заболевание — один из наиболее распространенных видов гломерулонефрита, и для него характерны прежде всего гематурия и протеинурия. В ряде случаев происходит нарастание почечной недостаточности до терминальной стадии. Иммунные комплексы, содержащие IgA, обнаруживаются внутри клубочков. В настоящее время симптомы связывают с вирусными инфекциями, особенно фарингитом, но конкретных вирусов не обнаружено. Явно эффективных схем лечения не существует. В качестве средства лечения был опробован рыбий жир; результаты различны.

Заболевания с участием нескольких органов (системные заболевания)

1. Системная красная волчанка

При этом заболевании образуются аутоантитела против ДНК, гистонов, ядрышковых белков и других компонентов клеточного ядра. Наличие антител против двухцепочечной ДНК служит признаком системной красной волчанки. Болезнь поражает преимущественно женщин в возрасте от 20 до 60 лет. К возникновению системной красной волчанки предрасположены лица, обладающие генами HLA-DR2 или -DR3. Агент, индуцирующий образование этих аутоантител, у большинства пациентов не определен. Тем не менее известно, что системную красную волчанку вызывают два лекарственных препарата, прокаинамид и гидралазин.

Большинство клинических проявлений вызвано иммунными комплексами, которые активируют комплемент и, как следствие, повреждают ткани. Например, характерная сыпь на щеках является результатом васкулита, вызываемого осаждением иммунных комплексов. Артрит и гломерулонефрит, часто наблюдаемые при системной красной волчанке, также обусловлены иммунными комплексами. Иммунные комплексы, локализующиеся в клубочковой ткани, содержат антитела (IgG, IgM или IgA) и C3-компонент комплемента, но не содержат фибриноген. Тем не менее анемия, лейкопения, тромбоцитопения вызваны цитотоксическими антителами, а не иммунными комплексами.

Диагноз системной красной волчанки ставится на основании обнаружения антинуклеарных антител (ANA) с помощью тестов с флуоресцентными антителами и антителами против двухцепочечной ДНК методом иммуноферментного анализа. Выявляются также антитела к ряду других ядерных компонентов в случае пониженного уровня комплемента. Лечение системной красной волчанки различается в зависимости от тяжести заболевания и вида пораженных органов. Как правило, используются аспирин, нестероидные противовоспалительные препараты или кортикостероиды.

2. Ревматоидный артрит

Заболевание характеризуется образованием аутоантител против IgG. Эти аутоантитела называются ревматоидным фактором и принадлежат к IgM-классу. Ревматоидный артрит поражает в основном женщин в возрасте 30–50 лет. К ревматоидному артриту предрасположены люди, имеющие гены HLA-DR4. Агент, который вызывает образование этих аутоантител, неизвестен. В воспаленные суставы через синовиальные оболочки проникают Т-лимфоциты, плазматические клетки и макрофаги. При этом синовиальная жидкость содержит высокий уровень макрофагов, продуцирующих провоспалительные цитокины, такие как ФНО, ИЛ-1 и ИЛ-8.

Среди основных клинических проявлений — воспаление мелких суставов кистей и стоп. В процесс поражения могут быть вовлечены другие органы, такие как плевра, перикард и кожа. Большинство клинических проявлений вызвано иммунными комплексами, которые активируют комплемент и, как следствие, повреждают ткани. Диагноз ревматоидного артрита ставится на основании обнаружения ревматоидного фактора в сыворотке. Подтверждает диагноз выявление антител к цитруллинированному пептиду в сыворотке.

Лечение ревматоидного артрита обычно включает применение аспирина, нестероидных противовоспалительных препаратов, иммунодепрессантов (в частности, метотрексата) или кортикостероидов. Применяется также антицитокиновая терапия с использованием гибридного белка рецептора ФНО и Fc-фрагмента IgG человека (этанерцепт, Энбрел). Растворимый рецептор ФНО нейтрализует ФНО — важный медиатор воспаления при ревматоидном артрите. В снижении тяжести воспаления суставов у пациентов с постоянно активным ревматоидным артритом этанерцепт особенно эффективен в сочетании с метотрексатом. Для лечения ревматоидного артрита применяются также моноклональные антитела — инфликсимаб (Ремикейд) и адалимумаб (Хумира). Эти антитела нейтрализуют ФНО, тем самым уменьшая воспаление суставов. В табл. 62–1 описано клиническое применение инфликсимаба и других моноклональных антител.

Применение препарата абатацепта (Оренсия) сопровождалось значительным улучшением у пациентов с неадекватным ответом на применение описанных выше анти-ФНО-препаратов. Абатацепт представляет собой сшитый белок CTLA-4-IG, состоящий из CTLA-4 и Fc-фрагмента домена человеческого IgG. CTLA-4 прочно связывается с B7, который вытесняет CD-28 от его привязки к B7. Это приводит к снижению активности хелперных Т-клеток при воспалительной реакции.

3. Ревматизм

Стрептококковые инфекции (стрептококки группы А) постоянно предшествуют развитию ревматизма. В патогенезе ревматической лихорадки участвуют антитела против белка М стрептококков группы А, которые перекрестно реагируют с миозином в сердечной мышце и белками в суставах и тканях головного мозга.

4. Синдром Рейтера

Это заболевание характеризуется триадой артрит, конъюнктивит и уретрит. Выделение культур микроорганизмов из пораженных областей не выявило возбудителя. К заболеванию предрасполагает заражение одним из кишечных патогенов, например *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia* и *Campylobacter*, а также другими микроорганизмами, такими как *Chlamydia*. Большинство пациентов — мужчины, положительные по наличию гена HLA-B27. Патогенез заболевания неясен, но определено, что немалую роль могут играть иммунные комплексы.

5. Синдром Гудпасчера

Синдром характеризуется образованием аутоантител против коллагена в базальных мембранах почек и легких. Синдром Гудпасчера (СГ) поражает в первую очередь молодых людей, а также пациентов, обладающих генами HLA-DR2 и подверженных риску возникновения этой болезни. Агент, вызывающий образование аутоантител, неизвестен, но СГ часто развивается после вирусной инфекции.

Основные клинические проявления — гематурия, протеинурия и легочное кровотечение. Все они вызваны цитотоксическими антителами, которые активируют комплемент. Как следствие, продуцируется С5а-компонент комплемента и к этому участку привлекаются нейтрофилы. Они выделяют ферменты, которые осуществляют повреждение почек и тканей легких. Диагноз СГ основывается на обнаружении антител и комплемента, связанных с базальными мембранами с помощью теста с флуоресцентными антителами. Поскольку СГ быстро прогрессирует, часто имеет смертельный исход, лечение, включающее плазменный обмен для удаления антител и использование иммуносупрессоров, должно быть начато в кратчайшие сроки.

6. Гранулематоз Вегенера

Основным патологическим проявлением заболевания является некротизирующий гранулематозный васкулит, который в первую очередь влияет на верхние и нижние дыхательные пути и почки. Общие клинические симптомы включают синусит, отит, кашель, выделение мокроты и артрит. Гломерулонефрит представляет собой одну из основных особенностей этого заболевания. Диагноз ставится на основании обнаружения антинейтрофильных цитоплазматических антител (ANCA) в сыворотке пациента. Эффективна иммуносупрессивная терапия циклофосфамидом и преднизолоном.

7. Другие коллагеновые сосудистые заболевания

Другие заболевания в этой категории включают анкилозирующий спондилит, который очень распространен у носителей гена HLA-B27, полимиозит, дерматомиозит, склеродермию, узелковый периартериит и синдром Шегрена.

Лечение

Концептуальной основой лечения аутоиммунных заболеваний является снижение иммунной реакции пациента, что достаточно для устранения симптомов. Кортикостероиды, такие как преднизон, являются основой лечения, и дополнительно используются антиметаболиты, такие как азатиоприн и метотрексат. Последние представляют собой аналоги нуклеозидов, подавляющие синтез ДНК в клетках иммунной системы. Иммуносупрессивная терапия должна проводиться осторожно из-за риска оппортунистических инфекций.

Два подхода к терапии, которые не связаны с системным подавлением иммунитета, включают антитела к ФНО и растворимому рецептору к ФНО, которые действуют как приманка. Как было показано, препараты инфликсимаб и адалимумаб (антитела к ФНО), а также этанерцепт (антитела против рецепторов ФНО) благоприятно действуют на воспаление суставов при ревматоидном артрите и на кожные поражения при псориазе. Однако анти-ФНО-терапия повышает риск появления инфекций, таких как активация латентного туберкулеза, а также инфекций кожи и мягких тканей, вызванных гнойными бактериями. Эти препараты повышают также риск активации скрытых грибковых инфекций, таких как гистоплазмоз.

Некоторые опосредуемые антителами аутоиммунные заболевания, такие как синдром Гийена–Барре и миастения, можно лечить либо с помощью плазмафереза, удаляющего аутоиммунные антитела, либо с помощью высоких доз IgG, взятых от здоровых доноров. Одна из гипотез относительно механизма действия высоких доз внутривенно вводимых IgG заключается в том, что иммуноглобулин связывается с Fc-рецепторами на поверхности нейтрофилов и блокирует прикрепление иммунных комплексов, которые активируют нейтрофилы. Другая гипотеза заключается в том, что избыток IgG насыщает FcRn-рецепторы на поверхности эндотелиальных клеток, что ускоряет катаболизм IgG и снижает уровень аутоиммунных антител.

Практические вопросы:

USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Иммунология», с. 1099) и Части XIII (с. 1141).

67

Противоопухолевый иммунитет

Антигены, ассоциированные с опухолями

У животных, у которых под действием химических веществ или вирусов образуются злокачественные опухоли, может развиваться иммунная реакция на опухоль, что и вызывает ее **регрессию**. В процессе опухолевой трансформации на поверхности клетки появляются **новые антигены**, называемые **опухолевыми антигенами** (ОА), и организм хозяина распознает такие клетки как «чужеродные». В этом случае иммунная реакция является причиной регресса опухоли.

При химическом индуцировании опухолей у экспериментальных животных ОА весьма специфичны, т. е. клетки одной опухоли будут иметь опухолевые антигены, отличающиеся от тех, которые локализованы на клетках другой опухоли, даже если они возникают у одного животного. В отличие от химически индуцированных опухолей, вирусно индуцированные опухоли обладают ОА, которые перекрестно реагируют друг с другом, если они индуцированы одним и тем же вирусом. Опухолевые антигены на опухолевых клетках, индуцированных различными вирусами, не дают перекрестной реакции.

Механизм противоопухолевого иммунитета

Опосредуемые клетками реакции атакуют эти «чужеродные» опухолевые клетки и ограничивают их пролиферацию. Такой иммунный ответ, вероятно, действует в качестве **системы контроля** для обнаружения и уничтожения вновь возникающих клонов опухолевых клеток. В общем, иммунная реакция против опухолевых клеток достаточно слаба и экспериментально может быть преодолена при введении достаточно больших доз опухолевых клеток. Некоторые опухолевые клетки могут вырваться из-под контроля путем «модуляции», т. е. интернализации поверхностных антигенов таким образом, чтобы они больше не представляли собой мишень для иммунной атаки.

Клеточные иммунные реакции, воздействующие на опухолевые клетки *in vitro*, включают реакции NK-клеток, которые действуют самостоятельно, без антител, киллерных (К) клеток, которые опосредуют антитело-зависимый цитолиз (антитело-зависимую клеточную цитотоксичность), цитотоксических Т-клеток и активированных макрофагов. Действительно ли эти иммунные реакции обладают функцией предотвращения или контроля опухолей в естественных условиях (*in vivo*), неизвестно.

Опухолевые антигены могут также стимулировать выработку специфических антител. Некоторые из этих антител цитотоксичны, а другие, называемые блокирующими антителами, усиливают рост опухоли, возможно, блокируя распознавание опухолевых антигенов организмом хозяина. Спонтанно возникающие

опухоли человека, возможно, обладают новыми антигенами на поверхности клеток, против которых организм хозяина вырабатывает как цитотоксические антитела, так и клеточную иммунную реакцию.

Усиление иммунной реакции может подавлять рост некоторых опухолей. Например, введение вакцины БЦЖ (бацилла Кальметта–Герена из штамма ослабленной живой коровьей туберкулезной бациллы) в поверхностные меланомы может привести к их частичной регрессии. Проводятся испытания иммуномодуляторов, таких как интерлейкины и интерфероны. Экспериментально показано, что один из интерлейкинов, ФНО-α (кахектин), эффективен против ряда различных серьезных опухолей (см. гл. 58). Кроме того, лимфоциты, активированные ИЛ-2 (лимфокин-активированные киллерные клетки) можно использовать при иммунотерапии рака.

Другим подходом к иммунотерапии рака является использование опухолепроникающих лимфоцитов. В основе этого подхода лежит наблюдение того, что при некоторых видах рака в опухоль проникают лимфоциты (NK-клетки и цитотоксические Т-клетки), которые, по всей вероятности, будут пытаться уничтожить раковые клетки. Эти лимфоциты извлекают после хирургического удаления раковой опухоли, выращивают в культуре клеток до получения большой клеточной массы, активируют с помощью ИЛ-2 и возвращают пациенту в ожидании, что проникающие в опухоль лимфоциты специфически найдут именно опухолевые клетки и уничтожат их.

Раково-эмбриональный антиген и альфа-фетопротеин

Некоторые опухоли человека содержат антигены, которые обычно наблюдаются у плода, но не у взрослых клеток человека.

(1) У многих пациентов с раком толстой кишки, поджелудочной железы, молочной железы или печени в сыворотке крови выявляется повышенный уровень **раково-эмбрионального антигена** (РЭА). Этот антиген обнаруживается в эмбриональном кишечнике, печени и поджелудочной железе и в очень небольших количествах в нормальной сыворотке. Выявление этого антигена (с помощью радиоиммуного анализа) не всегда полезно при диагностике, но может быть необходимым в тактике лечения таких опухолей. Если уровень РЭА снижается после операции, можно предположить, что опухоль не распространяется. С другой стороны, повышение уровня РЭА у пациентов с резекцией карциномы толстой кишки предполагает рецидив или распространение опухоли.

(2) Повышенный уровнь **альфа-фетопротеина** выявляется в сыворотке пациентов с гепатомой и используется в качестве маркера этого заболевания. Альфа-фетопротеин вырабатывается в эмбриональной печени и находится в небольших количествах в нормальной сыворотке, однако он неспецифичен и обнаруживается при ряде других злокачественных и доброкачественных заболеваний.

Обнаружение моноклональных антител, вырабатываемых против новых антигенов поверхности злокачественных клеток (например, В-клеток лимфомы), важно при диагностике. Моноклональные антитела, связанные с токсинами, такими как токсин дифтерии или рицин, продуцирующийся растением *Ricinus*, могут убивать раковые клетки *in vitro* и потенциально эффективны при лечении рака.

Практические вопросы:
USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Иммунология», с. 1099) и Части XIII (с. 1141).

68

Иммунодефицит

Состояние иммунодефицита может возникнуть в любом из четырех основных компонентов иммунной системы: (1) В-клетках (антителах), (2) Т-клетках, (3) комплементе и (4) фагоцитах. Дефицит может быть врожденным или приобретенным (табл. 68–1). Клинически при иммунодефиците, как правило, проявляются рецидивирующие или оппортунистические инфекции. **При повторяющихся гнойных инфекциях, вызываемых пиогенными бактериями, такими как стафилококки, выявляется В-клеточная недостаточность, а причиной рецидивирующих инфекций, вызываемых определенными видами грибов, вирусами или простейшими, является Т-клеточная недостаточность.**

Врожденный иммунодефицит

В-клеточный дефицит

Сцепленная с Х-хромосомой гипогаммаглобулинемия (агаммаглобулинемия Брутона)

Очень низкие уровни всех иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM, IgD и IgE), а также фактическое **отсутствие В-клеток** встречаются у **мальчиков**; женщины-носители иммунологически нормальны. Характерно присутствие В-клеток предшественников, которые не дифференцируются в зрелые В-клетки. Это явление вызвано мутацией в гене, кодирующем тирозинкиназу, важный белок, участвующий в передаче сигнала. Клеточный иммунитет относительно нормален. Клинически это состояние проявляется в виде рецидивирующих гнойных бактериальных инфекций, таких как средний отит, синусит и пневмония, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, которые возникают у детей примерно в возрасте 6 месяцев, когда уже отсутствует достаточное количество материнских антител, защищающих ребенка. Лечение всеми видами гамма-глобулинов снижает число инфекций.

Избирательный дефицит иммуноглобулинов

Наиболее распространен дефицит IgA; дефицит IgG и IgM встречается реже. У пациентов с дефицитом IgA обычно наблюдаются периодические инфекции придаточных пазух носа и легких. (У некоторых пациентов с дефицитом IgA не всегда инфекции возникают часто, возможно, потому, что защиту обеспечивают их IgG и IgM.) Причиной дефицита IgA может стать сбой при переключении гена тяжелой цепи, так как количество IgG и IgM в норме. Пациентов с дефицитом IgA не следует лечить препаратами гамма-глобулина, потому что у этих пациентов могут вырабатываться антитела против чуже-

Таблица 68–1. Важные характеристики врожденного иммунодефицита

Дефицитный компонент и название заболевания	Особенность дефицита	Молекулярный дефект	Клинические проявления
В-клетки			
Сцепленная с Х-хромосомой агаммаглобулинемия Брутона	Отсутствие В-клеток, очень низкие уровни Ig	Мутация тирозинкиназы	Рецидивирующие бактериальные инфекции, особенно дыхательных путей, вызываемые бактериями, такими как пневмококки
Избирательный дефицит IgA	Очень низкие уровни IgA	Сбой при переключении гена тяжелой цепи	Рецидивирующие инфекции, особенно придаточных пазух носа и легких, вызванные бактериями
Т-клетки			
Аплазия тимуса (синдром Ди Джорджи)	Отсутствие Т-клеток	Дефектное развитие глоточных карманов; не является генетическим заболеванием	Вирусные, грибковые и протозойные инфекции; тетанус
Хронический кандидоз слизистых облолочек	Т-клеточная недостаточность при иммунной реакции на *Candida*	Неизвестен	Инфекции кожи и слизистых оболочек, вызываемые грибом *Candida*
Объединенный дефицит Т- и В-клеток			
Болезнь тяжелого комбинированного иммунодефицита	Дефицит функций В- и Т-клеток	Либо дефекты рецептора ИЛ-12, дефекты рекомбиназ, дефекты киназ, отсутствие белков MHC класса II, либо недостаточность аденозиндезаминазы, либо недостаточность пуриннуклеозидфосфорилазы	Бактериальные, вирусные, грибковые и протозойные инфекции
Комплемент			
Наследственный ангионевротический отек	Дефицит С1-ингибитора протеазы	Избыточная выработка компонентов комплемента С3а, С4а и С5а	Отеки, особенно отек гортани
С3b	Дефицит С3	Неизвестен	Гнойные инфекции, особенно вызываемые *Staphylococcus aureus*
С6, С7, С8	Дефицит С6, С7, С8	Неизвестен	Инфекции, вызываемые *Neisseria*
Фагоциты			
Хроническая гранулематозная болезнь	Дефект бактерицидной активности по причине отсутствия оксидантной реакции	Недостаточность активности НАДФ-Н-оксидазы	Гнойные инфекции, особенно вызываемые *Staphylococcus aureus* и *Aspergillus*

родных IgA и, следовательно, кросс-реакции будут истощать и без того низкий уровень IgA.

У пациентов с избирательным дефицитом IgM или недостаточностью одного или нескольких подклассов IgG также наблюдаются повторные синусопульмональные инфекции, вызванные гноеродными бактериями, такими как *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* или *Staphylococcus aureus*.

Т-клеточный иммунодефицит

Аплазия тимуса (синдром Ди Джорджи)

У детей, пострадавших в раннем возрасте в результате глубокого **дефицита Т-клеток**, возникают тяжелые вирусные, грибковые или протозойные инфекции. Среди распространенных заболеваний, возникающих у этих пациентов, — пневмонии, вызываемые *Pneumocystis jeroveci*, и молочница, вызываемая *Candida albicans*. Продукция антител при этом может быть сниженной или нормальной. При снижении выработки антител нередко проявляются тяжелые гнойные бактериальные инфекции.

Как **тимус**, так и **паращитовидные железы не развиваются должным образом** в результате дефекта в третьем и четвертом глоточных карманах. Наиболее распространенный симптом — **тетанус вследствие гипокальциемии**, вызванной гипопаратиреозом. Как правило, выявляются и другие врожденные аномалии. Пересадка эмбрионального тимуса способствует восстановлению Т-клеточного иммунитета. Вилочковую железу ребенка старше 14 недель использовать нельзя, так как может развиться реакция «трансплантат против хозяина».

Хронический кандидоз слизистых оболочек

При этом заболевании кожа и слизистые оболочки детей инфицируются *C. albicans*, представители которого у иммунокомпетентных людей непатогенны и входят в состав нормальной микрофлоры. У заболевших детей наблюдается Т-клеточная недостаточность, специфичная для этого микроорганизма, другие функции Т- и В-клеток в норме. Лечение состоит в основном из приема противогрибковых препаратов.

Гипер-IgM-синдром

При этом синдроме тяжелые рецидивирующие гнойные бактериальные инфекции, напоминающие те, которые проявляются при сцепленной с Х-хромосомой гипогаммаглобулинемии, начинаются в раннем возрасте. Пациенты имеют высокую концентрацию IgM, но очень мало IgG, IgA и IgE. Характерно нормальное число Т- и В-клеток. Основные проявления этого синдрома заключаются в изменении антител вследствие мутации в гене, кодирующем CD40-лиганд в CD4+ хелперных Т-клетках. В результате Т-клетки имеют дефект поверхностного белка (CD40-лиганда), который взаимодействует с белком CD40 на поверхности В-клетки. Невозможность должным образом взаимодействовать с CD40 приводит к неспособности В-клеток переходить от синтеза IgM к синтезу других

классов антител. Лечение комплексными препаратами иммуноглобулинов приводит к снижению частоты возникновения инфекций.

Дефицит рецептора ИЛ-12

У пациентов с дефицитом рецептора ИЛ-12 возникают диссеминированные микобактериальные инфекции. Отсутствие рецепторов блокирует действие ИЛ-12 по инициированию Th-1 реакции, которая необходима для ограничения микобактериальных инфекций.

Комбинированный дефицит Т- и В-клеток

Болезнь тяжелого комбинированного иммунодефицита

При болезни тяжелого комбинированного иммунодефицита (БТКИ) этом заболевании рецидивирующие инфекции, вызываемые бактериями, вирусами, грибами и простейшими, проявляются в раннем детстве (в 3-месячном возрасте) вследствие дефектности **как В-**, **так и Т-клеток**. У некоторых детей В- и Т-клетки отсутствуют, у других количество клеток в норме, но они должным образом не функционируют. Отмечается очень низкий уровень иммуноглобулинов, а миндалины и лимфатические узлы полностью отсутствуют. Наиболее частым инфекционным заболеванием у таких детей является пневмоцистная пневмония. Довольно распространены у них и, как правило, фатальны инфекции, вызываемые *Candida albicans* и вирусами, такими как вирус ветряной оспы, цитомегаловирус и респираторный синцитиальный вирус.

Болезнь тяжелого комбинированного иммунодефицита — это группа наследственных заболеваний, причина которых — дефекты в дифференциации ранних стволовых клеток. Существует два типа таких заболеваний: сцепленные с Х-хромосомой и аутосомные. Сцепленные с Х-хромосомой формы составляют около 75% случаев. Некоторые пациенты с такими формами БТКИ имеют дефект рецепторов ИЛ-2 на Т-клетках. У них отсутствует γ-цепь рецептора ИЛ-2, которая важна для развития Т-клеток. Это наиболее распространенная форма БТКИ в США. У ряда пациентов с аутосомной формой заболевания имеется мутация в гене ZAP-70, кодирующем тирозинкиназу и играющем роль в передаче сигнала у Т-клеток. При другой аутосомной форме БТКИ имеется мутация в гене, кодирующем различные киназы под названием Janus-киназа-3. Для некоторых пациентов с аутосомной формой БТКИ характерны мутации в генах RAG-1 или RAG-2 (они кодируют ферменты рекомбиназы, катализирующие рекомбинацию ДНК, что необходимо для формирования рецептора антигенов у Т-клеток), и IgM-мономер на В-клетках, который действует как рецептор антигенов.

При таком заболевании иммунитет настолько глубоко подавлен, что эти дети должны быть защищены от воздействия микроорганизмов. Таким детям *не следует* вводить живые ослабленные вирусные вакцины. Восстановить иммунитет может трансплантация костного мозга. Интересно, что дети с БТКИ не отторгают аллотрансплантаты, поэтому при пересадке костного мозга не требуется применения иммуносупрессивных препаратов.

Пациенты с наследственно обусловленным отсутствием **аденозиндезаминазы** и **пуриннуклеозидфосфорилазы** могут иметь тяжелую недостаточность В- и Т-клеток, что вызывает БТКИ, хотя у некоторых из них отмечаются только легкие дисфункции. Отсутствие этих ферментов приводит к накоплению дАТФ, ингибитора рибонуклеотидредуктазы, и, как следствие — снижению предшественников дезоксинуклеозидтрифосфатов ДНК. Это, в свою очередь, уменьшает образование предшественников В- и Т-клеток в костном мозге. В этой связи может быть эффективной трансплантация костного мозга. Инъекции аденозиндезаминазы с полиэтиленгликолем снижают количество и тяжесть течения инфекций. Несколько пациентов с дефицитом аденозиндезаминазы были вылечены с помощью генной терапии: клетки костного мозга пациента заражают ретровирусным вектором, несущим нормальную копию гена аденозиндезаминазы, который в некоторых из этих клеток начинает функционировать, и иммунный статус пациента улучшается.

Пациенты с **синдромом голых лимфоцитов** проявляют признаки и симптомы тяжелого комбинированного иммунодефицита и особенно восприимчивы к вирусным инфекциям. У этих пациентов имеются дефекты белков MHC класса I или класса II либо тех и других вместе. Мутации, в результате которых организм теряет способность синтезировать фактор транскрипции, необходимый при синтезе мРНК для белков MHC класса II, служат важной причиной неспособности клетки к производству этих белков. Мутации в гене, кодирующем белок TAP, были определены в качестве одной из причин неспособности презентации антигенов белкам MHC класса I. (Транспортный белок TAP описан на с. 757.)

Синдром Вискотта–Олдрича

Синдром характеризуется возникновением периодических гнойных инфекций, экзем, а также кровотечений, вызванных тромбоцитопенией. Обычно эти симптомы появляются в течение первого года жизни. Синдром Вискотта–Олдрича является сцепленным с Х-хромосомой заболеванием и, следовательно, имеет место только у младенцев мужского пола. Наиболее важным признаком служит неспособность IgM осуществлять иммунную реакцию в ответ на действие капсульных полисахаридов бактерий, таких как пневмококки. Несмотря на то что уровни IgG и IgA являются нормальными, клеточный иммунитет функционирует нестабильно. Как представляется, дефект обусловлен способностью Т-клеток оказывать помощь В-клеткам. Мутантный ген кодирует белок, вовлеченный в сборку актиновых филаментов. Полезной может быть трансплантация костного мозга.

Атаксия-телеангиэктазия (синдром Луи-Бар)

Для этого заболевания характерны атаксия (шатающаяся, нетвердая походка) и телеангиэктазия (увеличение мелких кровеносных сосудов конъюнктивы и кожи), а также рецидивирующие инфекции, которые проявляются до двухлетнего возраста. Это аутосомно-рецессивное нарушение вызывают мутации в генах, которые кодируют ферменты репарации ДНК. Обычно появляются

лимфопения и дефицит IgA. Лечение, направленное на коррекцию иммунодефицита, не было успешным.

Дефицит комплемента

Наследственный ангионевротический отек

Это редкое аутосомно-доминантное заболевание вызывается дефицитом ингибитора компонента комплемента C1. В отсутствие ингибитора C1 продолжает действовать на компонент C4 для выработки C4a и необходимых впоследствии дополнительных вазоактивных компонентов, таких как C3a и C5a. Это приводит к повышению проницаемости капилляров и отеку тканей в нескольких органах. Отек гортани может быть фатальным. Для увеличения концентрации ингибитора C1 могут применяться стероидные препараты, такие как оксиметазолин и даназол.

Рецидивирующие инфекции

Недостаточность компонентов C1, C3 и C5 или терминальных компонентов, таких как C6, C7, C8, вызывает повышенную восприимчивость к бактериальным инфекциям. У пациентов с дефицитом компонента C3 особенно часто проявляется сепсис, вызванный гнойными бактериями, такими как *Staphylococcus aureus*. Пациенты с пониженным уровнем компонентов C6, C7 и C8 особенно склонны к бактериемии, обусловленной *Neisseria meningitidis* или *Neisseria gonorrhoeae*.

Аутоиммунные заболевания

Пациенты, имеющие недостаточность компонентов C2 и C4, страдают заболеванием, напоминающим системную красную волчанку или другие аутоиммунные заболевания. Недостаточность компонента C2 является наиболее распространенным дефектом комплемента и часто протекает бессимптомно.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафавы–Микели)

Это редкое заболевание характеризуется эпизодическим появлением коричневатой мочи (гемоглобинурия), особенно сразу после возникновения болезни. Гемоглобинурия развивается вследствие комплемент-опосредованного гемолиза. Симптомы появляются чаще ночью, вследствие снижения концентрации кислорода в крови во время сна. При этом увеличивается восприимчивость к лизису эритроцитов. Гемолиз обусловлен образованием дефицита фактора распада (комплемент-зависимого стимулятора гемолиза, DAF-фактора) на поверхности предшественников клеток крови, что приводит к повышению активации комплемента (см. гл. 63). У этих пациентов обнаружен дефект в гене, кодирующем молекулы, которые фиксируют DAF-фактор и другие белки клеточной мембраны. Специфического лечения нет. Для снижения анемии прописывают железо. Эффективным может быть назначение преднизолона.

Фагоцитарная недостаточность

Хроническая гранулематозная болезнь

Пациенты с хронической гранулематозной болезнью (ХГБ) очень восприимчивы к оппортунистическим инфекциям, вызываемым некоторыми бактериями и грибами, например *Staphylococcus aureus*, кишечными грамотрицательными палочками, особенно *Serratia* и *Burkholderia*, и *Aspergillus fumigatus*. Общим у этих пациентов является восприимчивость к рецидивирующим инфекциям, вызываемым каталазоположительными бактериями, такими как стафилококки; в то же время, инфекции, вызываемые каталазоотрицательными бактериями, такими как стрептококки, возникают у них редко. Вирусные, микобактериальные и протозойные инфекции практически не наблюдаются. Заболевание в 60–80% случаев сцеплено с Х-хромосомой, что проявляется в возрасте до двух лет. (У остальных пациентов это заболевание является аутосомным.)

Хроническая гранулематозная болезнь возникает из-за дефекта внутриклеточной бактерицидной активности нейтрофилов как результата **недостаточной активности НАДФН-оксидазы** (или аналогичных ферментов). Не образуется ни перекиси водорода, ни супероксидных радикалов (т. е. не происходит окислительных взрывов), и микроорганизмы, хотя и фагоцитируются внутрь клетки, не гибнут. Функции В- и Т-клеток, как правило, остаются в норме. В лаборатории диагноз может быть подтвержден с помощью теста со снижением окрашивания **нитросиним тетразолием** или теста с дихлорфлуоресцеином (ДХФ). Тест с дихлорфлуоресцеином более информативен, потому что анализ проводится методом проточной цитометрии, который предоставляет информацию в отношении окислительной способности одной клетки. Например, у матерей мальчиков с ХГБ, которые являются носителями, половина нейтрофилов демонстрирует нормальную окислительную деятельность, потому что Х-хромосома, несущая мутантный ген, инактивируется, в то время как другая половина не проявляет окислительной активности, потому что инактивируется Х-хромосома, несущая нормальный ген.

Большое значение в лечении имеет немедленная, интенсивная терапия инфекций с помощью соответствующих антибиотиков. Химиопрофилактика с использованием триметоприм-сульфаметоксазола может уменьшить число инфекций. Применение гамма-интерферона существенно снижает частоту рецидивов инфекции, вероятно, потому, что усиливается фагоцитоз макрофагов.

Название «гранулематозный» возникает из-за обширных гранулем, наблюдаемых у этих пациентов даже при отсутствии клинически явных инфекций. Гранулемы могут приобретать достаточно большие размеры, что приводит к непроходимости желудка, пищевода и мочевого пузыря. Причина возникновения гранулем неизвестна.

Синдром Чедиака–Хигаси

При данном аутосомно-рецессивном заболевании развиваются рецидивирующие гнойные инфекции, вызываемые прежде всего стафилококками и стрептококками. Это происходит из-за неспособности лизосом нейтрофилов сливаться с фагосомами. В свою очередь, деградирующие ферменты в лизосомах недо-

ступны для разложения фагоцитированных микроорганизмов. Наблюдаются большие гранулярные включения, состоящие из аномальных лизосом. Кроме того, из-за патологии микротрубочек нейтрофилы не функционируют должным образом в ходе хемотаксиса. При этом заболевании мутантный ген кодирует цитоплазматический белок, участвующий в транспорте белков. Перекись водорода и супероксид образуются без изменений, функции B- и T-клеток также в норме. Лечение включает назначение антимикробных препаратов. Для исправления дефекта фагоцитоза терапии не существует.

Синдром Джоба (гипер-IgE-синдром, гипериммуноглобулинемия E)

Пациенты с этим синдромом страдают рецидивирующими «холодными», или «конгестивными», стафилококковыми абсцессами, экземами, скелетными дефектами и имеют высокий уровень IgE.

Основным иммунологическим дефектом является неспособность хелперных T-клеток вырабатывать гамма-интерферон, что снижает способность макрофагов убивать бактерии. Это приводит к значительному увеличению количества Th-2 клеток и, как следствие, повышению уровня IgE. Повышение уровня IgE приводит к высвобождению гистамина, который блокирует определенные стадии воспалительной реакции и вызывает «холодные» («конгестивные») абсцессы. Гистамин также ингибирует хемотаксис нейтрофилов, что является еще одной особенностью этого синдрома. Лечение заключается в применении антибактериальных препаратов.

Синдром недостаточности адгезии лейкоцитов (синдром Незелофа)

Пациенты с этим синдромом страдают от тяжелых гнойных инфекций в раннем возрасте, потому что имеют дефектные белки адгезии (LFA-1) на поверхности фагоцитов. Это аутосомно-рецессивное заболевание вызвано мутацией в гене, кодирующем β-цепь интегрина, который опосредует адгезию. В результате нейтрофилы плохо закрепляются на эндотелиальной поверхности клеток, и фагоцитоз бактерий происходит неадекватно.[1]

Циклическая нейтропения

При этом аутосомно-доминантном заболевании пациенты имеют очень низкое содержание нейтрофилов (менее 200/мкл) в течение 3–6 дней из 21-дневного цикла. На данной стадии нейтропении пациенты подвержены опасным для жизни бактериальным инфекциям, но когда количество нейтрофилов в норме, пациенты не восприимчивы. У всех пострадавших выявлены мутации в гене, кодирующем эластазу нейтрофилов, но остается неясным, благодаря чему заболевание носит циклический характер. Предполагается, что причина циклического характера заболевания — неадекватная продукция колониестимулирующего фактора гранулоцитов.

[1] Термин «холодный абсцесс» объясняет то, что в области поражения отсутствует воспаление, т. е. нет покраснения и повышения температуры кожи.

Дефицит миелопероксидазы

Дефицит миелопероксидазы (уменьшение количества или снижение функции) проявляется довольно часто, но имеет небольшое клиническое значение. Удивительно, но у большинства пациентов с этим типом недостаточности не наблюдается значительного роста инфекционных заболеваний. Миелопероксидаза катализирует продукцию гипохлорита, важного бактерицидного агента, в результате чего можно было бы ожидать увеличение инфекций. Однако другие внутриклеточные механизмы уничтожения микроорганизмов остаются неповрежденными, и этого, по-видимому, достаточно для устранения попадающих в организм возбудителей инфекций.

Недостаточность рецептора гамма-интерферона

У пациентов, страдающих этой недостаточностью, развиваются тяжелые инфекции, вызываемые атипичными микобактериями или бациллами **Кальметта–Герена**, ослабленными микобактериями в вакцине БЦЖ. Эти пациенты имеют мутацию в гене, кодирующем либо лиганд-связывающий участок, либо часть рецептора гамма-интерферона, отвечающую за передачу сигнала. В результате макрофаги не активируются, и развиваются тяжелые микобактериальные инфекции. Такая же клиническая картина наблюдается в случае возникновения дефектов в синтезе ИЛ-12 или рецептора ИЛ-12.

Приобретенный иммунодефицит

Дефицит В-клеток

Общая вариабельная гипогаммаглобулинемия

Рецидивирующие инфекции у пациентов, например синусит и пневмония, вызываются такими гнойными бактериями, как *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. Заболевания, как правило, возникают у людей в возрасте от 15 до 35 лет. Содержание В-клеток обычно нормальное, но способность к синтезу IgG (и других иммуноглобулинов) значительно сокращается. Клеточный иммунитет, как правило, в норме. Причина неспособности синтезировать IgG неизвестна, но предполагается, что поражение возникает из-за дефектов сигнального механизма Т-клеток. Внутривенные ежемесячные инъекции гаммаглобулина уменьшают число инфекций.

Недостаточность или нарушение питания

При нарушении питания может снизиться поступление аминокислот в организм, и в результате сокращается биосинтез IgG. Это предрасполагает к инфицированию организма гнойными бактериями.

Дефицит Т-клеток

Синдром приобретенного иммунодефицита

У пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита развиваются оппортунистические инфекции, вызываемые некоторыми бактериями, вирусами, грибами и простейшими (такими как *Mycobacterium avium intracellulare*, вирус герпеса, *Candida albicans* и *Pneumocystis carinii*). Это связано со значительным сокращением числа хелперных Т-клеток, вызванным ретровирусной инфекцией вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекцией; см. гл. 45). ВИЧ специфически заражает и убивает клетки, несущие CD4-белок, являющийся поверхностным рецептором. Реакция на прививки плохая, что связано с потерей активности хелперных Т-клеток. У пациентов со СПИДом часто возникают опухоли, такие как лимфомы, которые могут быть результатом отсутствия иммунного контроля. Для получения информации о лечении и профилактике см. гл. 45.

Корь

У пациентов, страдающих корью, подавляются переходные процессы гиперчувствительности замедленного типа, что подтверждается отсутствием реактивности при кожном туберкулиновом тесте (реакция Манту). Неактивный туберкулез может перейти в активный. Функции Т-клеток у этих больных изменяются, но содержание иммуноглобулинов в норме.

Дефицит комплемента

Печеночная недостаточность

Недостаточность функции печени, вызванная алкогольным циррозом печени или хроническим гепатитом В или С, может снизить синтез белков комплемента в печени до такого низкого уровня, при котором развиваются тяжелые гнойные инфекции.

Недостаточность или нарушение питания

При серьезных нарушениях питания часто снижается поступление в организм аминокислот и, как результат, — синтез белков комплемента в печени. Этот недостаток предрасполагает к инфицированию гноеродными бактериями.

Дефицит фагоцитов

Нейтропения

У пациентов с нейтропенией развиваются тяжелые инфекции, вызванные гноеродными бактериями, такими как *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae*, а также кишечными грамотрицательными палочками. К этим инфекциям предрасположены пациенты, у которых концентрация нейтрофилов ниже 500/мкл.

Общие причины нейтропении включают применение цитотоксических препаратов для химиотерапии рака и лейкемии, когда костный мозг «замещается» лейкозными клетками и возникает аутоиммунное разрушение нейтрофилов. Для лечения пациентов с нейтропенией используют ципрофлоксацин с целью ограничения возможности возникновения инфекции.

Синдром хронической усталости (синдром хронической усталости и иммунной дисфункции)

Основными клиническими проявлениями у пациентов с синдромом хронической усталости (СХУ) являются стойкая, выраженная слабость и усталость, которые длятся не менее 6 месяцев; состояние не улучшается при соблюдении постельного режима. Поскольку усталость служит неспецифическим симптомом, должны быть исключены все остальные причины усталости, в том числе физиологические (например, рак, аутоиммунные заболевания и инфекции), психические (например, депрессии и неврозы), а также длительное применение некоторых препаратов (например, транквилизаторов). Причина синдрома хронической усталости неизвестна; попытки изолировать возбудителя этого заболевания у пациентов не увенчались успехом. Предполагаемая связь между синдромом хронической усталости и хронической инфекцией вирусом Эпштейна–Барр остается недоказанной.

Существует сходство между симптомами СХУ и симптомами, которые возникают у пациента после введения альфа-интерферона или ИЛ-2. Отклонений в работе различных компонентов иммунной системы, таких как отсутствие реакции гиперчувствительности замедленного типа, выявляемой с помощью кожного теста, а также повышения уровня цитотоксических Т-клеток, не обнаружено. Специфических лабораторных тестов для диагностики СХУ нет. Единственным терапевтическим подходом является устранение симптомов. Применение различных антибактериальных препаратов для лечения этого заболевания, таких как ацикловир, кетоконазол и гамма-глобулин, не имело положительного результата.

Практические вопросы:

USMLE и другие экзамены

Вопросы по темам, изложенным в этой главе, можно найти в Части XII («Иммунология», с. 1099) и Части XIII (с. 1141).

ЧАСТЬ VIII. ЭКТОПАРАЗИТЫ

69

Эктопаразиты, вызывающие заболевания человека

Эктопаразиты — организмы, которые обитают либо на коже, либо только в поверхностных слоях кожи. Приставка «экто» обозначает «внешний». Практически все эктопаразиты относятся к членистоногим, т. е. беспозвоночным с хитиновым экзоскелетом.

Эктопаразиты, вызывающие заболевания человека, делятся на две основные категории: насекомые (шестиногие членистоногие) и паукообразные (восьминогие членистоногие). Эктопаразиты, обсуждаемые в настоящей главе, включают насекомых, таких как вши, мухи и клопы, и паукообразных, таких как клещи, зудни и пауки.

Многие членистоногие служат переносчиками, т. е. передают микроорганизмы, вызывающие тяжелые инфекционные заболевания. Хорошо известным примером является клещ рода *Ixodes*, передающий *Borrelia burgdorferi*, возбудителя болезни Лайма. В табл. XI–3 представлены наиболее важные с медицинской точки зрения переносчики инфекционных заболеваний. Тем не менее в этой главе членистоногие будут обсуждаться не как переносчики, а как причина самой болезни. Таблица 69–1 суммирует общие черты заболеваний, вызванных эктопаразитами, которые будут описаны в этой главе.

Насекомые

1. Вши

Заболевания

Педикулез вызвают два вида вшей: *Pediculus humanus* и *Phthirus pubis*. *Pediculus humanus* имеет два подвида: представители *Pediculus humanus capitus* (головная вошь) в первую очередь воздействуют на кожу головы, представители *Pediculus humanus corporis* (платяная вошь) в первую очередь обитают на теле. *Phthirus pubis* (лобковых вшей) обнаруживают в области гениталий, иногда в подмышечных впадинах и на бровях.

Таблица 69–1. Важные эктопаразиты, вызывающие заболевания человека

	Название организма	Общая характеристика заболевания
Насекомые		
1. Вши	*Pediculus humanus* (вши головы и тела)	Зуд кожи головы или туловища; гниды на волосах
	Phthirus pubis (лобковые вши)	Зуд в области гениталий; гниды на волосах
2. Мухи	*Dermatobia hominis* (овод)	Зуд кожи, болезненные эритематозные уплотнения, из которых могут появляться личинки
3. Клопы	*Cimex lectularius* (клоп обыкновенный)	Зуд, эритематозные волдыри
Паукообразные		
1. Зудни	*Sarcoptes scabiei* (чесоточный клещ)	Зуд, эритематозные папулы и линейные ходы
2. Клещи	*Dermacentor* spp.	Восходящий паралич
3. Пауки	*Latrodectus mactans* (черная вдова)	Сильная боль и мышечные спазмы
	Loxosceles reclusa (коричневый отшельник)	Некротические язвы

Следует обратить внимание, что вши, обитающие на теле, переносят нескольких представителей патогенов человека, в частности *Rickettsia prowazekii*, возбудителя брюшного тифа. В то же время головная и лобковая вши не переносят болезней человека.

Характеристика

Вши, имеющие размеры 2–4 мм, хорошо видны. С помощью шести ног, вооруженных когтями, они прикрепляются к волосам и коже (рис. 69–1). У *Pediculus* удлиненное тело, в то время как *Phthirus* имеет короткое тело и напоминает краба, отсюда возникает прозвище «крабовая вошь». Про людей, инфицированных вшами *Phthirus*, говорят: «Подхватил крабов».

Яйца вшей, гниды, обычно обнаруживают прикрепленными к корням волос (рис. 69–2). Благодаря белому цвету они видны невооруженным глазом. Гниды платяной вши часто прикрепляются к волокнам одежды.

Способ передачи

Головные вши передаются в основном через инфицированные предметы, такие как головные уборы, расчески, белье и полотенца. Это особенно часто случается у детей школьного возраста. Платяные вши живут в основном на одежде и передаются через одежду или при личном контакте. Платяные вши покидают одежду, когда им необходима кровь для питания. Лобковые вши передаются в основном при половых контактах.

Довольно часто инвазия вшей происходит при плохой личной гигиене, например, в военное время или в переполненных лагерях беженцев.



Рис. 69–1. Платяная вошь *Pediculus corporis*. Следует обратить внимание на удлиненное брюшко *Pediculus corporis*. В отличие от платяных, лобковые вши имеют короткое «крабообразное» брюшко. (С разрешения: F. Collins, Public Health image Library, CDC.)



Рис. 69–2. Капсула яйца (гнида) *Pediculus capitis*. Стрелка указывает на капсулу яйца вши (также известную под названием «гнида»), прикрепленную к волосу. Обратите внимание на эмбрион внутри яйца. (С разрешения: D. Juranek, Public Health Image Library, CDC.)

Патогенез

Взрослая вошь питается кровью, и в процессе высасывания вводит свою слюну в кожу хозяина, что вызывает реакцию гиперчувствительности и, как следствие, зуд.

Клиническая картина

Зуд является основным симптомом. Ссадины могут возникнуть в результате расчесов, что нередко приводит к вторичному бактериальному инфицированию. Часто при педикулезе волосистой части головы взрослых вшей трудно обнаружить, но гниды легко видны невооруженным глазом. При педикулезе, вызываемом платяными вшами, взрослые вши в первую очередь обнаруживаются в одежде, а не на теле. При педикулезе, вызываемом лобковыми вшами, взрослых вшей и гнид можно увидеть прикрепленными к волосам.

Лабораторная диагностика

Лабораторная диагностика не используется. Гниды флуоресцируют в ультрафиолетовом свете лампы Вуда, которую можно использовать для скрининга волос большого количества людей.

Лечение

Препарат выбора — перметрин (Никс, RID), который обладает и педикулоцидным, и овоцидным действием. Гниды удаляют с помощью частого («противогнидного») гребня. Пациенты с платяными вшами часто не нуждаются в лечении, но одежду необходимо либо выбросить, либо провести специальную обработку.

Профилактика

Дети не должны иметь общих предметов одежды. Во многих школах существуют непреложные правила, по которым детям не разрешается посещать школу, пока они не пройдут проверку на отсутствие вшей, но необходимость введения ограничительных мер в настоящее время пересматривается. Личные вещи людей, пораженных вшами, такие как полотенца, расчески, щетки для волос, одежду и постельные принадлежности, необходимо специально обрабатывать. Сексуальные партнеры, зараженные лобковыми вшами, должны пройти обработку, а также проверку на наличие других заболеваний, передаваемых половым путем.

2. Мухи

Заболевания

Миаз вызывается личинками многих видов мух, но наиболее известным среди них является овод *Dermatobia hominis*. Личинки мух известны также как опарыши. Следует обратить внимание, что личинки иногда используются для очищения незаживающих ран, но такие личинки не вызывают миаза.

Характеристика

Мухи, вызывающие миазы, распространены по всему миру и заражают многие виды животных и человека. Заражение человека происходит чаще всего в тропических районах. Муха *Dermatobia* распространена в Центральной и Южной Америке.

Способ передачи

Путь передачи варьирует в зависимости от вида мух. В одном случае взрослая муха откладывает свои яйца в рану и из яиц выводятся личинки. В другом случае муха откладывает свои яйца в ноздри, конъюнктиву либо на губы. Иногда муха откладывает яйца на неповрежденную кожу и личинка после вылупления сама проникает в кожу.

Dermatobia особенно интересна тем, что откладывает яйца на комара. Когда комар кусает человека, тепло кожи способствует проклевыванию яйца и вылупившаяся личинка проникает через кожу в месте укуса.

Патогенез

Наличие личинок в тканях организма вызывает воспалительную реакцию.

Клиническая картина

Характерными поражениями являются болезненные эритематозные папулы, напоминающие фурункулы. В области поражения может также возникать зуд. В центральном отверстии часто можно увидеть личинки. Некоторые пациенты сообщают об ощущении какого-то движения в области поражения. Как правило, заражение происходит после поездок в тропические регионы. Кожные миазы — наиболее распространенная форма поражений, но поражаются также глаза, кишечник, мочеполовая система, и выявляются церебральные формы.

Лабораторная диагностика

Обычно лабораторная диагностика не проводится, за исключением случаев, когда требуется идентификация личинок.

Лечение

Хирургическое удаление личинки является наиболее распространенным способом лечения. Если личинка видна, ее можно извлечь вручную. Если личинка не видна, можно покрыть вазелином область центральной поры и тем самым вызвать аноксию личинки и миграцию ее на поверхность.

Профилактика

В целях профилактики необходимо ограничивать контакт с мухами, особенно в тропических районах. Рекомендуются такие общие меры, как ношение одежды, закрывающей конечности, москитных сеток и применение репеллентов.

3. Клопы

Cimex lectularius — наиболее распространенный вид клопов, обнаруживаемых в США. Этот клоп имеет овальное коричневатое тело длиной около 5 мм. Клопы живут в матрасах и в щелях деревянных кроватей. По ночам они выползают питаться кровью спящего человека. Основным симптомом после укуса клопа является появление зудящих волдырей, что вызвано реакцией гиперчувствительности к белкам из слюны клопов. Некоторые люди не проявляют сильно выраженной реакции. Укус клопа, как известно, не передает каких-либо заболеваний человека. Для облегчения зуда можно использовать жидкость от солнечных ожогов. Для обработки матрасов и кроватей используют малатион (слаботоксичный фосфорорганический инсектицид с широким спектром действия) или линдан.

Паукообразные

1. Зудни

Заболевания

Чесотку вызывает чесоточный зудень *Sarcoptes scabiei*.

Характеристика

Взрослая самка зудня *Sarcoptes* достигает 0,4 мм в длину, обладает округлым телом и восемью короткими лапками (рис. 69–3). Этот зудень распространен повсеместно и, по оценкам, от него страдают несколько сотен миллионов человек по всему миру.

Способ передачи

Зудень передается при контакте или через инфицированные предметы, такие как одежда, особенно в антисанитарных условиях, например, у бездомных и в военное время. Не является переносчиком других патогенов человека.

Патогенез

Зуд в области поражения обусловлен реакцией гиперчувствительности замедленного типа на фекалии клеща. Зудень закрепляется в роговом слое эпидермиса.

Клиническая картина

Типичные повреждения у иммунокомпетентных людей — следы либо папулы, в области которых отмечается сильный зуд. Наиболее распространенными местами поражения являются руки, запястья, подмышечные складки и гениталии.

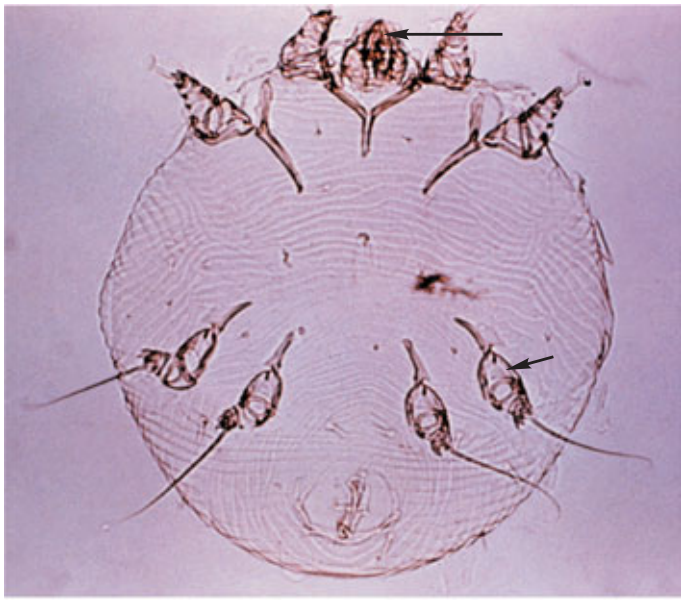


Рис. 69–3. Чесоточный клещ *Sarcoptes scabiei*. Длинная стрелка указывает на рот. Короткая стрелка указывает на одну из восьми лап (вид снизу). (С разрешения: Public Health Image Library, CDC; пожертвование Всемирной организации здравоохранения, Женева, Швейцария.)

Часто поражаются участки тела, к которым одежда плотно прилегает, например, область линии пояса. Зуд, как правило, сильнее проявляется ночью.

У пациентов с ослабленным иммунитетом нередко возникает покрытый коркой дерматит (норвежская чесотка). Такие пациенты могут быть заражены тысячами зудней. Через ссадины происходит инфицирование *Staphylococcus aureus* или *Streptococcus pyogenes*, в результате чего развивается пиодермия.

Лабораторная диагностика

При микроскопическом исследовании соскобов кожи выявляются зудни, их яйца или фекальные массы.

Лечение

Лечение выбора — перметрин (Элимит). Для облегчения зуда используют стероиды местно.

Профилактика

Профилактика включает обработку участков тела пациента, к которым одежда прилегает очень плотно, и обработку или уничтожение инфицированных предметов, таких как одежда или полотенца.

2. Клещи

Заболевания

Клещевой паралич вызывается многими видами клещей, наиболее распространенными из которых в США являются виды *Dermacentor*. Клещи переносят несколько болезней человека, в том числе болезнь Лайма, но в этой главе мы будем обсуждать только клещевой паралич, который вызывается действием токсина, вырабатываемого самим клещом.

Характеристика и способ передачи

Самки клещей питаются кровью, необходимой для созревания их яиц, и, следовательно, именно самка является переносчиком заболевания. Клещи обычно обитают в лесной траве, их привлекает углекислый газ и тепло от людей. Насекомые прикрепляются к коже человека с помощью хоботка.

Древесный клещ *Dermacentor andersoni* наиболее распространен в западной части США, в то время как *Dermacentor variabilis*, собачий клещ, чаще встречается в восточных штатах. Оба вида клещей могут вызывать клещевой паралич. В настоящее время в США не зафиксировано ни одного случая заболевания, вызванного *иксодовыми* клещами, однако такие случаи отмечаются в других странах, особенно в Австралии.

Патогенез

Паралич вызывается нейротоксином, который блокирует высвобождение ацетилхолина в нервно-мышечном соединении. По своему действию нейротоксин сходен с ботулиническим токсином, вырабатывается в слюнных железах клеща. До появления симптомов клещ должен оставаться прикрепленным к коже хозяина по крайней мере в течение 4 дней.

Клиническая картина

Появляется восходящий паралич, напоминающий синдром Гийена–Барре. Ранним симптомом служит атаксия. Паралич симметричный и поднимается от ног к голове за несколько часов. Нередко развивается дыхательная недостаточность, и наступает смерть. Восстановление обычно происходит в течение 24 ч после удаления насекомого.

Клещ чаще прикрепляется в области роста волос на задней стороне шеи или возле уха и поражает детей младше 8 лет.

Лабораторная диагностика

Не применяется.

Лечение

Лечение включает меры по удалению клеща.

Профилактика

Укусы клещей можно предотвратить путем применения репеллентов от насекомых и ношения одежды, закрывающей конечности. Важная профилактическая мера — оперативный поиск и удаление клещей.

3. Пауки

Большинство болезней в США вызывают два вида пауков, а именно паук «черная вдова» (*Latrodectus mactans*) и паук «коричневый отшельник» (*Loxosceles reclusa*). «Черная вдова» достигает 1 см в длину и имеет характерный оранжево-красным рисунок песочных часов на вентральной поверхности. «Коричневый отшельник» также достигает 1 см в длину, но имеет характерный скрипкообразный рисунок на спинке.

Нейротоксическая болезнь

Укус паука «черная вдова» вызывает появление в первую очередь неврологических симптомов. В течение часа после укуса боль и онемение распространяются с места укуса на другие области. Возникают сильные боли и судороги в конечностях и боли в животе, а также лихорадка, озноб, потливость, рвота и другие системные симптомы. В отличие от укуса «коричневого отшельника», некроз тканей не происходит. Большинство пациентов выздоравливают в течение нескольких дней, но некоторые умирают, главным образом дети. В тяжелых случаях, особенно в случае отравления ядом паука «черная вдова», должна быть дана антисыворотка, если таковая имеется. При введении антисыворотки, полученной от лошадей, предварительно должно быть проведено тестирование на гиперчувствительность к лошадиной сыворотке.

Дермонекротический симптом

Укус паука «коричневый отшельник» в первую очередь вызывает симптомы некроза тканей. Некроз обусловлен наличием в яде протеолитических ферментов. В месте укуса сразу возникают боль и зуд, затем появляются пузырьки и после них — геморрагические буллы. Место поражения покрывается язвами, некротизируется, выздоровление продолжается от нескольких недель до нескольких месяцев. Может потребоваться даже пересадка кожи. В США нет антисыворотки против яда паука «коричневый отшельник».

Обзор организмов

Краткий обзор организмов, описанных в этой главе, начинается на с. 1009. Пожалуйста, обращайтесь к нему при быстром просмотре материала.

ЧАСТЬ IX. КРАТКИЙ ОБЗОР МИКРООРГАНИЗМОВ, ИМЕЮЩИХ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Краткий обзор бактерий, имеющих клиническое значение

Грамположительные кокки (гл. 15)

Staphylococcus aureus

Заболевания

Абсцессы многих органов, эндокардит, гастроэнтерит (пищевое отравление), синдром токсического шока, нозокомиальная пневмония, хирургические раневые инфекции и сепсис. *S. aureus* (золотистый стафилококк) — один из наиболее распространенных возбудителей инфекций человека.

Характеристика

Коагулазоположительные и каталазоположительные грамположительные кокки, собранные в кластеры. Большинство штаммов продуцирует β-лактамазу.

Среда обитания и способ передачи

Основное место обитания — нос человека; можно обнаружить на коже человека. Передается через руки.

Патогенез

Наиболее распространенным следствием поражения *S. aureus* является абсцесс, содержащий гной. Эти бактерии производят три экзотоксина. Токсин синдрома токсического шока представляет собой суперантиген и вызывает синдром токсического шока, стимулируя многие хелперные Т-клетки выделять большое количество лимфокинов, в особенности ИЛ-2. Энтеротоксин вызывает пищевые отравления и тоже является суперантигеном. Пищевое отравление имеет короткий инкубационный период, потому что токсин предварительно накапливается в контаминированой пище. Токсин синдрома токсического эпидермального некролиза кожи является протеазой, которая расщепляет десмоглеин в коже. Важным фактором вирулентности служит белок А, поскольку он связывается с тяжелой цепью

IgG и препятствует активации комплемента. Предрасполагающие к инфекции факторы включают раны на коже, инородные тела, такие как шовный материал, содержание нейтрофилов ниже уровня 500 кл./мкл, внутривенный способ введения (нередко ведет к правостороннему эндокардиту) и использование влагалищных тампонов (обусловливающих развитие синдрома токсического шока).

Лабораторная диагностика

Окраска по Граму мазков и посев. Колонии золотистого стафилококка на кровяном агаре имеют желтый или золотистый цвет. *Staphylococcus aureus* коагулазоположителен; *Staphylococcus epidermidis* коагулазоотрицателен. Серологические тесты не используются.

Лечение

В случае поражения чувствительными штаммами используют пенициллин G; для устойчивых штаммов назначают β-лактамазоустойчивые пенициллины, такие как оксациллин; для устойчивых к оксациллину бактерий назначают ванкомицин. Около 85% штаммов резистентны к пенициллину G. Устойчивость определяется по большей части плазмидой, кодирующей β-лактамазу. Резистентность этих бактерий к оксациллину связана с появлением аномального пенициллин-связывающего белка. Некоторые штаммы толерантны к пенициллину. Появились редкие устойчивые к ванкомицину микроорганизмы.

Профилактика

Для профилактики хирургических раневых инфекций используется цефазолин. Специальных вакцин не существует. Мытье рук снижает скорость распространения этих бактерий.

Staphylococcus epidermidis

Заболевания

Эндокардит искусственных клапанов сердца, инфекции после протезирования тазобедренного сустава, инфекционные осложнения, связанные с установкой внутрисосудистых катетеров, инфицирование шунтирующих устройств, установленных для обеспечения оттока спинномозговой жидкости, сепсис новорожденных.

Характеристика

Коагулазоположительные, каталазоположительные грамположительные кокки, собранные в кластеры.

Среда обитания и способ передачи

Входят в состав нормальной микрофлоры кожи и слизистых оболочек человека. Инфицирование вызывают, вероятно, собственные штаммы пациента, но возможна также передача от человека к человеку через руки.

Патогенез

Продуцирующие гликокаликс штаммы хорошо прикрепляются к инородным телам, таким как имплантируемые протезы и катетеры. Этот микроорганизм обладает низкой вирулентностью и вызывает заболевания в основном у пациентов с иммунодефицитом и у пациентов с имплантатами. Является основной причиной нозокомиальных инфекций. В отличие от *S. aureus*, у *S. epidermidis* не было выявлено экзотоксинов.

Лабораторная диагностика

Окраска по Граму мазков и посев. На кровяном агаре выявляются белые колонии без зоны гемолиза вокруг. Являются коагулазоотрицательными. *Staphylococcus epidermidis* чувствителен к новобиоцину, тогда как другие коагулазоотрицательные стафилококки, такие как *Staphylococcus saprophyticus*, устойчивы. Серологические тесты для диагностики не используются.

Лечение

Ванкомицин в сочетании либо с рифампицином, либо с аминогликозидом. *Staphylococcus epidermidis* продуцируют β-лактамазы и устойчивы ко многим антибиотикам.

Профилактика

Лекарств или вакцин для профилактики не существует.

Staphylococcus saprophyticus

Грамположительные кокки, собранные в кластеры. Коагулазоотрицательны, устойчивы к новобиоцину, в отличие от бактерий *S. epidermidis*, которые чувствительны к этому антибиотику. Причина внебольничных инфекций мочевыводящих путей у молодых женщин (однако *Escherichia coli* является гораздо более распространенной причиной).

Streptococcus pyogenes (стрептококки группы А)

Заболевания

Являются причиной гнойных (гноеродных) заболеваний, например фарингита и целлюлита, а также негнойных (иммунологических) заболеваний, например ревматизма и острого гломерулонефрита.

Характеристика

Каталазоотрицательные грамположительные кокки, образующие цепочки. Являются β-гемолитическими микроорганизмами. Чувствительны к бацитра-

цину. β-Гемолитические стрептококки подразделяются на группы A, B и т. д., различаясь по составу полисахаридов клеточных стенок.

Среда обитания и способ передачи

Обитают в глотке и на коже человека. Передаются воздушно-капельным путем.

Патогенез

В случае гнойных инфекций гиалуронидаза («фактор распространения») способствует проникновению под кожу, что характерно для целлюлита; эритрогенный токсин (суперантиген) вызывает сыпь при скарлатине; M-белок препятствует фагоцитозу. При негнойных (иммунологических) заболеваниях ревматизм вызывается иммунологическими перекрестными реакциями между бактериальными антигенами и тканями сердца и суставов человека (например, антитела против M-белка стрептококков реагируют с миозином сердечной мышцы), а острый гломерулонефрит вызывается иммунными комплексами, которые образуются между стрептококковыми антигенами и антителами к этим антигенам. Иммунные комплексы захватываются клубочковой тканью, активируется комплемент, нейтрофилы привлекаются к месту инфекции с помощью компонента комплемента C5a, и протеазы, выделяемые нейтрофилами, повреждают клубочковую ткань почек.

Лабораторная диагностика

Диагностика гнойных инфекций, например целлюлита, отличается от иммунологических заболеваний, таких как ревматизм. Для диагностики гнойных инфекций используются окрашенные по Граму мазки и посев. Исследуются колонии β-гемолитических бактерий на кровяном агаре. (Гемолиз вследствие выделения стрептолизинов O и S.) Если изолированный штамм чувствителен к бацитрацину, он определяется как *S. pyogenes*. Для определения антигенов стрептококков группы A используется быстрый ИФА мазков из глотки. При гнойных инфекциях определение антител в сыворотке крови пациента не проводится. При подозрении на ревматизм у пациента определяют титр антител против стрептолизина O (ASO) для подтверждения предшествующего контакта со *S. pyogenes*. Если есть подозрения на острый гломерулонефрит, определяют антитела против стрептококковой ДНКазы B в качестве доказательства перенесенного ранее инфицирования кожи штаммами *S. pyogenes*.

Лечение

Пенициллин G (*S. pyogenes* не обладают существенной устойчивостью).

Профилактика

У пациентов с ревматизмом применяют пенициллин, чтобы предотвратить рецидивы фарингита, вызванного *S. pyogenes*. Это позволяет избежать осложнений в виде поражения клапанов сердца. Специфической вакцины не существует.

Streptococcus agalactiae (стрептококки группы B)

Заболевания

Вызывают менингит новорожденных и сепсис.

Характеристика

Грамположительные кокки, образующие цепочки. Являются β-гемолитическими. Каталазоотрицательны. Устойчивы к бацитрацину. β-Гемолитические стрептококки подразделяются на группы A, B и т. д., различаясь по антигенности углеводов их клеточных стенок.

Среда обитания и способ передачи

Обитают во влагалище человека. Передаются при прохождении через родовые пути.

Патогенез

Гноеродные микроорганизмы. Экзотоксины не выявлены. Предрасполагающие факторы для неонатальной инфекции включают разрыв плодных оболочек более чем за 18 ч до родов, роды до 37 недель (преждевременные), отсутствие материнских антител, а также высокая степень колонизации половых путей микроорганизмами.

Лабораторная диагностика

Окраска по Граму мазков и посев. Выявление β-гемолитических колоний (узкая зона) на кровяном агаре, устойчивых к бацитрацину. Микроорганизмы гидролизуют гиппуровую кислоту; CAMP-тест (для определения β-стрептококков группы B) положителен.

Лечение

Пенициллин G.

Профилактика

Вакцины не существует. Матерям следует назначать ампициллин, если длительное время вскрыта оболочка плодного пузыря, если у матери лихорадка или преждевременные роды.

Enterococcus faecalis

Заболевания

Наиболее часто поражаются мочевыводящие и желчные пути. Эндокардит возникает довольно редко, но опасен для жизни.

Характеристика

Каталазоотрицательные грамположительные кокки, образующие цепочки.

Среда обитания и способ передачи

Обитают в толстой кишке человека; могут также колонизировать уретру и женские половые органы. Иногда попадают в кровоток в результате диагностических и лечебных процедур на органах желудочно-кишечного или мочеполового тракта. Могут инфицировать и другие органы, например, вызывать эндокардит.

Патогенез

Не идентифицированы экзотоксины или факторы вирулентности.

Лабораторная диагностика

Окраска по Граму мазков и посев. Обнаружение α- или β-гемолитических бактерий или негемолитических колоний на кровяном агаре. Растут на среде, содержащей 6,5% NaCl, и гидролизуют эскулин в присутствии 40% желчи. Серологические тесты не используются.

Лечение

Бактерицидным действием обладают пенициллин или ванкомицин в сочетании с аминогликозидом, таким как гентамицин. Бактерии устойчивы к гентамицину, но комбинация с указанными выше препаратами имеет синергетический эффект. Аминогликозид не активен, поскольку он не способен проникать внутрь клетки. Пенициллин или ванкомицин подавляют синтез клеточной стенки бактерий, что позволяет аминогликозиду проникнуть внутрь клетки. Ванкомицин-устойчивые энтерококки служат основной причиной внутрибольничных (нозокомиальных) инфекций. Для лечения таких заболеваний можно использовать линезолид.

Профилактика

Пациентам с патологией клапанов сердца необходимо назначать с профилактической целью пенициллин и гентамицин перед проведением диагностических и лечебных процедур на кишечнике или мочевом тракте. Вакцин не разработано.

Streptococcus pneumoniae (пневмококки)

Заболевания

Наиболее типичны пневмония и менингит у взрослых, отит среднего уха и синусит у детей.

Характеристика

Каталазоотрицательные грамположительные «ланцетовидные» α-гемолитические кокки, распределенные по парам (диплококки) или в виде коротких цепочек. Чувствительны к желчи и оптохину, в отличие от *Streptococcus viridans*. Обладают заметной полисахаридной капсулой. Существует 85 серотипов, выделяемых на основе антигенности полисахаридов капсул. *Streptococcus pneumoniae* являются одним из трех видов классических капсульных гнойных бактерий (к двум другим относятся *Neisseria meningitidis* и *Haemophilus influenzae*).

Среда обитания и способ передачи

Обитают в верхних дыхательных путях человека. Передаются воздушно-капельным путем.

Патогенез

Streptococcus pneumoniae вызывает воспалительные реакции. Не выделяют ни одного из известных экзотоксинов. Полисахаридные капсулы препятствуют фагоцитозу. Антиполисахаридные антитела опсонизируют микроорганизмы и обеспечивают специфический иммунитет. IgA-протеаза разлагает секретируемые IgA на слизистой оболочке дыхательного эпителия, что позволяет бактериям их колонизировать. Вирусные респираторные инфекции, приводящие к повреждению мукоцилиарного транспорта, предрасполагают к развитию пневмококковой пневмонии. Спленэктомия обусловливает развитие сепсиса. Перелом основания черепа с назальной ликвореей нередко вызывает развитие менингита.

Лабораторная диагностика

Окраска по Граму мазков и посев. Выявление колоний α-гемолитических бактерий на кровяном агаре. Рост бактерий ингибируется желчью и оптохином. Происходит реакция набухания капсулы (отек капсулы при действии типо-специфической антисыворотки). Серологические тесты на антитела не используются. Для диагностики применяют также латекс-агглютинационный тест на антиген капсулы в спинномозговой жидкости.

Лечение

Назначают пенициллин G. Резистентность низкого и высокого уровня вызвана изменениями пенициллин-связывающих белков бактерий. β-Лактамаза не вырабатывается.

Профилактика

Доступны два вида вакцин. Одна из них предназначена для взрослых, содержит капсульные полисахариды 23 серотипов, наиболее часто вызывающих бактериемию. Другая вакцина используется в первую очередь у детей в возрасте до 2 лет, содержит капсульные полисахариды 7 разных серотипов, связанные с белком-

носителем (дифтерийный анатоксин). Детям с ослабленным иммунитетом назначают препараты пенициллина внутрь.

Streptococcus sanguis, *Streptococcus mutans* и др. (стрептококки группы viridans)

Заболевания

Наиболее опасные заболевания — эндокардит и абсцесс мозга, особенно при смешанных инфекциях с участием анаэробов полости рта. Представители *S. mutans* также причастны к развитию кариеса.

Характеристика

Грамположительные α-гемолитические, каталазоотрицательные кокки, образующие цепочки. Устойчивы к желчи и оптохину, в отличие от пневмококков, чувствительных к этим агентам.

Среда обитания и способ передачи

Обитают в ротоглотке человека. Проникают в кровоток во время стоматологических процедур.

Патогенез

Бактериемия, возникающая во время стоматологических процедур, может приводить к контаминации и повреждению клапанов сердца. Эти микроорганизмы защищаются от иммунитета организма в процессе вегетации. Известных токсинов бактерии не выделяют. Гликокаликс, состоящий из полисахаридов, повышает адгезию к сердечным клапанам.

Лабораторная диагностика

Окраска по Граму мазков и посев. Выявление колоний α-гемолитических бактерий на кровяном агаре. Рост не ингибируется под действием желчи или оптохина, в отличие от пневмококков. Стрептококки группы *viridans* делят на виды с помощью различных биохимических тестов. Серологические тесты не используются.

Лечение

Назначают пенициллин G в комбинации с аминогликозидами или без них.

Профилактика

Пациентам с поврежденными сердечными клапанами или протезами при проведении стоматологических процедур проводится профилактика эндокардита с помощью препаратов пенициллина.

Грамотрицательные кокки (гл. 16)

Neisseria meningitidis (менингококк)

Заболевания

Менингит и менингококцемия.

Характеристика

Грамотрицательные оксидазоположительные диплококки, по форме клетки напоминающие бобы или почку. Окружены обширной полисахаридной капсулой. Представляют один из трех видов классических инкапсулированных гнойных бактерий (*Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* относятся к двум другим).

Среда обитания и способ передачи

Обитают в верхних дыхательных путях человека. Передаются воздушно-капельным путем.

Патогенез

После колонизации верхних дыхательных путей проникают в оболочки мозга через кровь. Эндотоксин клеточной стенки бактерий вызывает у человека симптомы септического шока, наблюдаемые при менингококцемии. Не выделяют ни одного из известных экзотоксинов. Продуцируют протеазы иммуноглобулинов IgA. Обладают антифагоцитными капсулами. Дефицит компонентов комплемента поздних стадий предрасполагает к повторяющимся менингококковым инфекциям.

Лабораторная диагностика

Окраска по Граму мазков и посев. На шоколадном агаре выявляются оксидазоположительные колонии. В отличие от гонококков, сбраживают мальтозу. Серологические тесты не применяются.

Лечение

Пенициллин G (нет существенной резистентности).

Профилактика

Применяемая вакцина содержит капсульный полисахарид штаммов A, C, Y и W-135. В одной из форм вакцина содержит полисахариды, связанные с белком-носителем (дифтерийный анатоксин), а в другой содержатся только полисахариды. Для профилактики контактирующих лиц и снижения обсемененности ротоглотки бактериями применяют рифампицин или ципрофлоксацин.

Neisseria gonorrhoeae (гонококки)

Заболевания

Гонорея. Кроме того, конъюнктивит новорожденных и воспаление органов малого таза.

Характеристика

Грамотрицательные оксидазоположительные диплококки, по форме напоминающие бобы или почку. Капсулы незначительных размеров.

Среда обитания и способ передачи

Обитают в половых путях человека. Передача у взрослых происходит при половом контакте. Новорожденным передаются во время родов.

Патогенез

Микроорганизмы внедряются в слизистые оболочки и вызывают воспаление. Вырабатывается эндотоксин, который слабее, чем у менингококка, поэтому при бактериемии менее опасен. Экзотоксины не выявлены. Факторами вирулентности являются протеазы IgA и пили.

Лабораторная диагностика

Окраска по Граму мазков и посев. Микроорганизмы выявляются внутриклеточно в нейтрофилах уретрального экссудата. Появление оксидазоположительных колоний на среде Тайера–Мартина. В отличие от менингококков, гонококки не разлагают мальтозу. Серологические тесты не применяются.

Лечение

Для неосложненных случаев используют цефтриаксон. Тетрациклин добавляют при возникновении уретрита, вызываемого *Chlamydia trachomatis*. Высокий уровень резистентности к пенициллину обусловлен кодируемой плазмидой пенициллиназой. Низкий уровень резистентности к пенициллину связан с пониженной проницаемостью и изменением связывающих белков.

Профилактика

Лекарств или вакцин нет. Предохранение при половом контакте обеспечивают презервативы. Для прерывания передачи необходимо ограничивать количество контактов и обеспечивать своевременное лечение. Для предотвращения конъюнктивита у новорожденных проводят профилактическую обработку глаз мазью с эритромицином или нитратом серебра.

Грамположительные палочки (гл. 17)

Bacillus anthracis (палочка сибирской язвы)

Заболевания

Сибирская язва.

Характеристика

Аэробные грамположительные спорообразующие палочки. Капсула клеток состоит из поли-D-глутаминовой кислоты. *Bacillus anthracis* является единственным важным с клинической точки зрения микроорганизмом, который имеет капсулы клеток, состоящие из аминокислот, а не из полисахаридов.

Среда обитания и способ передачи

Обитают в почве. Передаются при контакте с инфицированными животными или вдыхании спор.

Патогенез

Токсин, выделяемый палочкой сибирской язвы, состоит из трех белков: фактора отека, аденилатциклазы и летального фактора, который убивает клетки за счет ингибирования белка передачи сигнала при делении клеток, а также защитного антигена, облегчающего проникновение двух других компонентов в клетку животного. Капсула обладает антифагоцитными свойствами.

Лабораторная диагностика

Окраска по Граму мазков и посев. Палочки сибирской язвы неподвижны, в отличие от других видов *Bacillus*. В диагностике используют повышение титра антител при использовании метода непрямой гемагглютинации.

Лечение

Пенициллин G (существенной резистентности нет).

Профилактика

Для вакцинации людей с высоким профессиональным риском применяется вакцина, состоящая из защитного антигена.

Bacillus cereus

Заболевания

Пищевое отравление.

Характеристика

Аэробные грамположительные спорообразующие палочки.

Среда обитания и способ передачи

Обитают в зерне, например в рисе. Споры выдерживают кипячение в процессе приготовления риса, затем прорастают, когда рис остывает и становится теплым.

Патогенез

Вырабатывает два вида энтеротоксинов: один действует как холерный токсин, т. е. увеличивает содержание цАМФ в энтероцитах, другой ведет себя как энтеротоксин, т. е. является суперантигеном.

Лабораторная диагностика

Не проводится.

Лечение

Только симптоматическое.

Профилактика

Вакцины не существует.

Clostridium tetani

Заболевания

Столбняк.

Характеристика

Анаэробные грамположительные спорообразующие палочки. Споры образуются на одном конце бактерии («терминальные споры»), поэтому микроорганизмы выглядят как «теннисные ракетки».

Среда обитания и способ передачи

Бактерии обитают в почве, внедряются через травматические повреждения кожи.

Патогенез

Споры прорастают в анаэробных условиях в ране. Бактерии вырабатывают экзотоксин, который блокирует выход ингибирующих нейромедиаторов

(глицина и гамма-аминомасляной кислоты) из спинальных нейронов. Возбуждающие нейроны не тормозятся, в результате происходит сильный продолжительный мышечный спазм (столбняк, спастический паралич), например «тризм» (lock-jaw, спазм жевательных мышц) и «сардоническая улыбка» (risus sardonicus). Столбнячный токсин (тетаноспазмин, или тетанолизин) является протеазой, которая расщепляет белки, участвующие в выделении нейромедиаторов.

Лабораторная диагностика

Диагноз ставится по клиническим данным. Бактерии редко изолируются. Серологические тесты не используются.

Лечение

Для нейтрализации токсина используется гипериммунный глобулин человека. Кроме того, назначают пенициллин G и спазмолитики (например, валиум). *Clostridium tetani* не обладают значительной устойчивостью к пенициллину.

Профилактика

Введение анатоксина (токсина, обработанного формальдегидом) обычно применяют у детей в сочетании с анатоксином дифтерии и коклюша (АКДС). Если пациент получил травму, а ему не были сделаны прививки, то дают гипериммунный глобулин плюс анатоксин (пассивно-активная иммунизация). Необходимо предотвращать образование ран. Прививку анатоксин-вакциной против столбняка делают каждые 10 лет.

Clostridium botulinum

Заболевания

Ботулизм.

Характеристика

Анаэробные грамположительные спорообразующие палочки.

Среда обитания и способ передачи

Обитают в почве. Микроорганизмы и ботулинический токсин попадают в организм при потреблении неправильно приготовленных и хранящихся консервов.

Патогенез

Ботулинический токсин — это протеаза, которая расщепляет белки, участвующие в высвобождении ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах, что вызывает вялый (атонический, атрофический) паралич. Неправильная стерилизация

продуктов питания и плохие условия хранения позволяют спорам выживать и прорастать. Споры прорастают в анаэробной среде и производят токсин. Токсин термолабилен, поэтому отравление, как правило, вызывают продукты, употребленные без адекватной термической обработки.

Лабораторная диагностика

Диагноз ставится на основании присутствия токсина в сыворотке пациента, в стуле или в пище. Обнаружение токсинов основано либо на результатах серологических тестов с использованием антитоксина, либо на результатах экспериментов по заражению и заболеванию мышей. Серологические тесты на антитела у пациента не используются.

Лечение

Применяют лошадиную антитоксическую сыворотку к типам A, B и E. Может потребоваться респираторная поддержка.

Профилактика

Тщательный контроль за соблюдением правил консервирования продуктов питания, обязательная термическая обработка всех домашних консервов и отбраковка испорченных банок.

Clostridium perfringens

Заболевания

Газовая гангрена (мионекроз) и пищевое отравление.

Характеристика

Анаэробные грамположительные спорообразующие палочки.

Среда обитания и способ передачи

Обитают в почве и толстой кишке человека. В результате загрязнения раны почвой или фекалиями происходит мионекроз. Пищевое отравление возникает при попадании в организм зараженной пищи.

Патогенез

Развитие газовой гангрены в ранах вызвано прорастанием спор в анаэробных условиях и продукцией нескольких цитотоксических факторов, особенно α-токсина — лектиназы, расщепляющей клеточные мембраны. В процессе анаэробного метаболизма микроорганизмов в тканях образуются газы (CO_2 и H_2). Пищевое отравление вызвано выделением бактериями энтеротоксина в кишечнике. Энтеротоксин действует как суперантиген, подобный тому, который выделяется золотистым стафилококком.

Лабораторная диагностика

Окраска мазков по Граму и выделение анаэробов. В клинических образцах споры, как правило, не обнаруживаются, так как бактерии растут при неограниченном доступе к питательным веществам. Продукцию лектиназы обнаруживают на агаре с яичным желтком и идентифицируют по ингибированию фермента с помощью специфической антисыворотки. Серологические тесты не используются.

Лечение

Пенициллин G и хирургическая обработка раны при газовой гангрене (представители *Clostridium perfringens* не проявляют значительной устойчивости к пенициллину). При пищевом отравлении необходимо только симптоматическое лечение.

Профилактика

Обширная хирургическая обработка ран и инъекции пенициллина уменьшают вероятность газовой гангрены. Вакцины не существует.

Clostridium difficile

Заболевания

Псевдомембранозный колит.

Характеристика

Анаэробные грамположительные спорообразующие палочки.

Среда обитания и способ передачи

Обитают в толстой кишке человека. Способ передачи — фекально-оральный.

Патогенез

Антибиотики подавляют нормальную микрофлору толстой кишки, что позволяет *Clostridium difficile* интенсивнее расти и производить большое количество экзотоксинов. Экзотоксины A и B ингибируют ГТФазу, что приводит к торможению передачи сигнала и деполимеризации актиновых филаментов. Происходит апоптоз и гибель энтероцитов. Фибринозная пленка в толстой кишке является результатом гибели энтероцитов.

Лабораторная диагностика

Экзотоксин в кале выявляют по его цитопатическому воздействию на культуру клеток. Цитопатический эффект выявляют методом нейтрализации с помощью антител. Экзотоксин в кале можно обнаружить и с помощью иммуноферментного анализа.

Лечение

Применяется метронидазол. Ванкомицин эффективен, но не используется, поскольку он должен назначаться против ванкомицин-устойчивых энтерококков.

Профилактика

Вакцин или лекарственных препаратов нет.

Corynebacterium diphtheriae

Заболевания

Дифтерия.

Характеристика

Булавовидные грамположительные палочки, расположенные в виде букв V или L. Гранулы окрашиваются метахроматически. Аэробные неспорообразующие бактерии.

Среда обитания и способ передачи

Обитают в ротоглотке человека, передаются воздушно-капельным путем.

Патогенез

Corynebacterium diphtheriae выделяют экзотоксин, который ингибирует синтез белка путем добавления АДФ-рибозы к фактору элонгации-2 (EF-2). Токсин состоит из двух компонентов: субъединицы А, которая обладает АДФ-рибозилирующей активностью, и субъединицы В, которая связывает токсины с рецепторами клеточной поверхности. Образование дифтерийной пленки в горле обусловлено гибелью слизистой эпителиальных клеток.

Лабораторная диагностика

Окраска по Граму мазков и посев. На среде с солями теллуровой кислоты образуются колонии черного цвета. Подтверждение образования и выделения токсина проводится с помощью преципитинового теста или экспериментально, по факту гибели лабораторных животных. Серологические тесты не используются.

Лечение

Полученный путем иммунизации лошадей антитоксин нейтрализует дифтерийный экзотоксин. Пенициллин G убивает бактерии, не обладающие значительной устойчивостью к пенициллину.

Профилактика

Введение токсоид-вакцины (токсоид является обработанным формальдегидом токсином), как правило, применяют для детей в сочетании с анатоксином столбняка и коклюша (АКДС).

Listeria monocytogenes

Заболевания

Менингит и сепсис у новорожденных и взрослых с ослабленным иммунитетом. Гастроэнтерит.

Характеристика

Аэробные неспорообразующие небольших размеров грамположительные палочки.

Среда обитания и способ передачи

Бактерии *Listeria monocytogenes* колонизируют желудочно-кишечный тракт и женские половые пути. В природе широко распространены у животных, растений и в почве. Передаются через плаценту или при контакте с половыми путями во время родов. Вспышки сепсиса у новорожденных и гастроэнтерита среди населения в целом связаны с употреблением непастеризованных молочных продуктов, например сыра.

Патогенез

Листериолизин является экзотоксином, который разрушает клеточные мембраны. К заболеванию предрасполагают снижение клеточного иммунитета и иммунологическая незрелость, как у новорожденных. *Listeria monocytogenes* являются внутриклеточными патогенами, которые перемещаются от клетки к клетке в результате полимеризации актина на поверхности бактерии.

Лабораторная диагностика

Окрашивание по Граму мазков и посев. Выявление небольшого размера колоний β-гемолитических бактерий на кровяном агаре. Бактерии совершают характерные кувыркающиеся и вращательные движения. Серологические тесты не используются.

Лечение

Ампициллин с гентамицином или без.

Профилактика

Беременным женщинам и пациентам с ослабленным иммунитетом не следует употреблять в пищу непастеризованные молочные продукты или сырые ово-

щи. Предотвратить листериоз может триметоприм-сульфаметоксазол, который применяют у пациентов с ослабленным иммунитетом для защиты от пневмоцистной пневмонии. Вакцины не существует.

Грамотрицательные бактерии кишечника (гл. 18)

Escherichia coli (кишечная палочка)

Заболевания

Наиболее распространены инфекции мочевыводящих путей, сепсис, менингит новорожденных и «диарея путешественников».

Характеристика

Факультативно-анаэробные грамотрицательные палочки, сбраживающие лактозу.

Среда обитания и способ передачи

Обитают в толстой кишке человека, а также колонизируют влагалище и мочеиспускательный канал, уретру и вызывают инфекции мочевыводящих путей. Контаминация может происходить во время родов (приобретенный неонатальный менингит) и фекально-оральным путем при диарее.

Патогенез

Эндотоксин, локализованный в клеточной стенке бактерий, вызывает септический шок. *E. coli* синтезируют два энтеротоксина. Термолабильный токсин (LT) стимулирует аденилатциклазу путем рибозилирования АДФ. Повышенный уровень цАМФ обусловливает выделение ионов хлора и воды, что приводит к диарее. Термостабильный токсин (ST) вызывает тот же эффект, вероятно, стимулируя гуанилатциклазу. Факторы вирулентности включают пили, необходимые для крепления к поверхности слизистых оболочек, и капсулу, которая препятствует фагоцитозу. Веротоксин (шига-подобный токсин) — энтеротоксин, который вырабатывают штаммы кишечной палочки с серотипом O157:H7, — вызывает кровавую диарею и гемолитико-уремический синдром в результате употребления в пищу мяса, подвергшегося недостаточной термообработке. Веротоксин подавляет синтез белка путем удаления аденина из 28S РНК рибосом человека.

Факторы, предрасполагающие к возникновению инфекций мочевыводящих путей у женщин, включают близость ануса к влагалищу и мочеиспускательному каналу, а также короткий мочеиспускательный канал. Это приводит к колонизации уретры и влагалища фекальной микрофлорой. Различные нарушения, например стриктура (сужение канала), клапаны и камни, также повышают вероятность инфицирования. Обсемененность бактериями мочевых катетеров и капельниц предрасполагает, соответственно, к инфекции мочевыводящих путей и сепсису. Колонизация влагалища может быть причиной неонатального менингита.

Лабораторная диагностика

Окраска по Граму мазков и посев. Выявление колоний бактерий, сбраживающих лактозу, на агаре с эозином и метиленовым синим (EMB) или агаре МакКонки. Зеленый блеск на EMB-агаре. При выращивании на скошенном TSI-агаре и столбиках наблюдается кислая реакция, и происходит вспучивание с выделением газа, но не H_2S. Отличаются от других лактозоположительных микроорганизмов по биохимическим реакциям. Для эпидемиологических исследований, микроорганизмы типируют по О- и Н-антигенам с помощью известных антисывороток. Серологические тесты на антитела в сыворотке пациента не используются.

Лечение

При инфекциях мочевыводящих путей назначают ампициллин или сульфаниламиды. При менингите и сепсисе используют цефалоспорины третьего поколения. При диарее путешественников эффективна регидратация; триметоприм-сульфаметоксазол может сократить продолжительность симптомов. Устойчивость к антибиотикам опосредуется кодируемыми плазмидой ферментами, например β-лактамазой и аминогликозид-модифицирующими ферментами.

Профилактика

Для профилактики инфекциий мочевыводящих путей применяют ограничение частоты и длительности катетеризации мочевыводящих путей. Для предупреждения сепсиса необходимо своевременно менять капельницу и место введения в вену. Диарею путешественника, возникающую при посещении некоторых стран, можно предотвратить, употребляя только термически обработанную пищу и кипяченую воду. Диарею путешественника может предотвратить профилактическое использование доксициклина или субсалицилата висмута. Не существует вакцины, которая защищала бы от любых заболеваний, вызываемых кишечной палочкой (*Escherichia coli*).

Salmonella typhi

Заболевания

Брюшной тиф.

Характеристика

Факультативно-анаэробные грамотрицательные палочки. Не сбраживают лактозу. Выделяют сероводород (H_2S).

Среда обитания и способ передачи

Обитают только в толстой кишке человека, в отличие от других сальмонелл, которые могут находиться и в толстой кишке животных. Передаются фекально-оральным путем.

Патогенез

Salmonella typhi поражают клетки ретикулоэндотелиальной системы, особенно в печени и селезенке. Эндотоксин, локализующийся в клеточной стенке бактерий, вызывает лихорадку. Капсульный антиген (Vi-антиген) является фактором вирулентности. Экзотоксины, выделяемые *Salmonella typhi*, неизвестны. Снижение кислотности в желудке в результате приема антацидов или гастрэктомии предрасполагает к инфицированию *Salmonella*. Хроническое носительство приводит к инфекционным заболеваниям желчного пузыря. Микроорганизмы выделяются с желчью, что приводит к фекально-оральному распространению заболевания.

Лабораторная диагностика

Окраска по Граму мазков и посев. Выявление не сбраживающих лактозу колоний на агаре с эозином и метиленовым синим (EMB) или агаре МакКонки. При выращивании на скошенном TSI-агаре (трехсахарный железистый агар) наблюдается щелочная реакция, а на столбиках TSI-агара — кислая реакция с выделением небольшого количества H_2S. Для идентификации видов сальмонелл используются биохимические и серологические реакции. Идентичность может быть определена с помощью известных антисывороток против O-, H- и Vi-антигенов при реакции агглютинации. С помощью диагностических сывороток для реакции Видаля определяют агглютинирующие антитела к O- и H-антигенам в сыворотке крови пациента, но применение этого теста весьма ограниченно.

Лечение

Наиболее эффективен цефтриаксон. Ампициллин и триметоприм-сульфаметоксазол могут быть использованы у пациентов в нетяжелом состоянии. Устойчивость этих сальмонелл к хлорамфениколу и ампициллину опосредована наличием плазмиды, в которой закодированы ферменты ацетилирования и β-лактамазы.

Профилактика

Общие профилактические меры: наличие системы канализации, хлорирование воды, эпидемический контроль работников пищевой промышленности, мытье рук перед обработкой пищевых продуктов. Существуют две вакцины; одна содержит очищенный капсульный Vi-полисахарид, а другая — живые ослабленные бактерии брюшного тифа в качестве иммуногена.

Salmonella enteritidis (также известная как *Salmonella enterica*)

Заболевания

Энтероколит. Сепсис, иногда с метастатическими абсцессами.

Характеристика

Факультативно-анаэробные грамотрицательные палочки. Не сбраживают лактозу, производят H_2S. Подвижны, в отличие от *Shigella*. Существует более 1500 серотипов.

Среда обитания и способ передачи

Обитают в кишечном тракте человека и животных, например в кишечнике кур и домашнего скота. Передаются фекально-оральным путем.

Патогенез

Представители *Salmonella enteritidis* внедряются в слизистую оболочку тонкой и толстой кишок. Могут попадать в кровь и вызывать сепсис. Инфекционная доза составляет не менее 105 микробных клеток, что гораздо больше, чем для шигелл. Инфицирующая доза достаточно высока, поскольку микроорганизмы инактивируются кислой средой желудка. Эндотоксин локализуется в клеточной стенке бактерий, экзотоксины не вырабатываются. Предрасполагающими к заболеванию факторами являются снижение кислотности желудка в результате употребления антацидов или проведения гастрэктомии. Серповидноклеточная анемия предрасполагает к остеомиелиту, вызываемому *Salmonella*.

Лабораторная диагностика

Окраска по Граму мазков и посев. Не сбраживающие лактозу колонии на агаре с эозином и метиленовым синим (EMB) или агаре МакКонки. При выращивании на скошенном TSI-агаре наблюдается щелочная реакция, а на столбиках TSI-агара — кислая, с выделением газа и H_2S. Для идентификации видов сальмонелл используют биохимические и серологические реакции. Идентификацию микроорганизмов можно проводить с помощью известных антисывороток в реакции агглютинации. С помощью диагностических сывороток для реакции Видаля определяют агглютинирующие антитела к О- и Н-антигенам в сыворотке пациента, но применение этого теста весьма ограниченно.

Лечение

При неосложненном энтероколите антибиотики обычно не рекомендуются. Для лечения сепсиса назначают цефтриаксон или другие препараты, в зависимости от результатов исследования чувствительности к антибиотикам. Устойчивость к ампициллину и хлорамфениколу опосредована наличием плазмиды, в которой закодированы, соответственно, β-лактамазы и ферменты ацетилирования.

Профилактика

Общие профилактические меры: наличие системы канализации, хлорирование воды, эпидемический контроль работников пищевой промышленности, мытье рук перед обработкой пищевых продуктов. Отказ от употребления в пищу сырых мяса и яиц. Вакцины не существует.

Shigella (*Shigella dysenteriae*, *Shigella sonnei*)

Заболевания

Энтероколит (дизентерия).

Характеристика

Факультативно-анаэробные грамотрицательные палочки, не сбраживающие лактозу. Неподвижны, в отличие от сальмонелл.

Среда обитания и способ передачи

В отличие от сальмонелл, обитают только в толстом кишечнике человека, других носителей нет. Передаются фекально-оральным путем.

Патогенез

Внедряются в слизистую оболочку подвздошной и толстой кишки, но не проникают дальше, поэтому сепсис встречается редко. Эндотоксин содержится в клеточной стенке бактерии. Инфекционная доза намного ниже (1–10 микробных клеток), чем у сальмонелл, поскольку они устойчивы к кислой среде желудка. У детей в психиатрических клиниках и детских садах могут возникать вспышки дизентерии. Хронического носительства не существует.

Лабораторная диагностика

Окраска по Граму мазков и посев. Не сбраживающие лактозу колонии выделяются на агаре с эозином и метиленовым синим (EMB) или агаре МакКонки. При выращивании на скошенном TSI-агаре наблюдается щелочная реакция, а на столбиках TSI-агара — кислая реакция, ни газа, ни сероводорода не выделяется.

Для идентификации видов шигелл используются биохимические и серологические реакции. Идентичность может быть определена с помощью известных антисывороток против О-антигенов в реакции агглютинации. Серологические тесты на наличие антител в сыворотке крови пациента не применяют.

Лечение

В большинстве случаев применяют только замещение жидкости и электролитов. В тяжелых случаях назначают ципрофлоксацин. Устойчивость шигелл к антибиотикам опосредована наличием кодируемых плазмидой ферментов, например β-лактамазы, которая разрушает ампициллин, и мутантной птероатсинтетазы, которая снижает чувствительность к сульфаниламидным препаратам.

Профилактика

Общие профилактические меры: наличие системы канализации, хлорирование воды, эпидемический контроль работников пищевой промышленности, мытье

рук перед обработкой пищевых продуктов. Существуют две вакцины; одна содержит очищенный капсульный Vi-полисахарид, а другая — живые ослабленные бактерии брюшного тифа в качестве иммуногена.

Vibrio cholerae

Заболевания

Холера.

Характеристика

Грамотрицательные палочки в форме запятой; факультативные анаэробы; оксидазоположительны, что отличает их от Enterobacteriaceae.

Среда обитания и способ передачи

Бактерии размножаются в толстой кишке человека. Передаются фекально-оральным путем.

Патогенез

Тяжелый водянистый понос вызывается энтеротоксином, который активирует аденилатциклазу путем добавления АДФ-рибозы к стимулирующему белку G. Повышение содержания цАМФ служит причиной выделения ионов хлора и воды. Токсин состоит из двух компонентов: субъединицы А, которая обладает АДФ-рибозилирующей активностью, и субъединицы В, которая связывает токсины с рецепторами клеточной поверхности. Холерные вибрионы вырабатывают муциназу, что способствует прикреплению к слизистой оболочке кишечника. Роль эндотоксина неясна. Инфекционная доза высокая ($>10^7$ бактерий). Состояние бактерионосительства встречается редко.

Лабораторная диагностика

Окраска по Граму мазков и посев. (Во время эпидемий культуральные методы не используются.) Идентификация возбудителей подтверждается с помощью известных антисывороток методом агглютинации.

Лечение

Лечение выбора — замещение жидкости и электролитов. Применение тетрациклина ограниченно, но сокращает продолжительность симптомов и снижает вероятность носительства.

Профилактика

Общие профилактические меры: наличие системы канализации, хлорирование воды, эпидемический контроль работников пищевой промышленности, мытье

рук перед обработкой пищевых продуктов. Существуют две вакцины; одна содержит очищенный капсульный Vi-полисахарид, а другая — живые ослабленные бактерии брюшного тифа в качестве иммуногена.

При контактах с носителями с целью профилактики назначают тетрациклин.

Vibrio parahaemolyticus

Грамотрицательные палочки, имеющие форму запятой, обитают в теплой морской воде. Являются причиной водянистой диареи. Заражение происходит при употреблении в пищу контаминированых сырых морепродуктов. Вспышки этого заболевания происходили на круизных судах в бассейне Карибского моря. Диарея вызывается энтеротоксином, похожим на холерный токсин.

Vibrio vulnificus

Грамотрицательные палочки, имеющие форму запятой, обитают в теплой морской воде. Являются причиной целлюлита и опасного для жизни сепсиса с геморрагическими пузырями или буллами. Заражение происходит или в результате травмы кожи у работников, обрабатывающих моллюсков, или при попадании в организм сырых моллюсков, особенно у лиц с ослабленным иммунитетом или повреждением печени.

Campylobacter jejuni

Заболевания

Энтероколит.

Характеристика

Грамотрицательные палочки, имеющие форму запятой. Микроаэрофилы. Хорошо растут при 42 °С.

Среда обитания и способ передачи

Обитают в фекалиях человека и животных. Передаются фекально-оральным путем.

Патогенез

Внедряются в слизистую оболочку толстой кишки, но не глубже, поэтому сепсис наблюдается редко. Известных энтеротоксинов не выявлено.

Лабораторная диагностика

Окраска по Граму мазков и посевы; выделение культуры на специальных средах, например агаре Скирроу, выращивание при 42 °С, высоком содержании

CO_2 и низким содержанием O_2 в атмосфере. Серологические тесты не используются.

Лечение

Обычно проводится только симптоматическое лечение. При тяжелом течении заболевания назначают эритромицин.

Профилактика

Общие профилактические меры: наличие системы канализации, хлорирование воды, эпидемический контроль работников пищевой промышленности, мытье рук перед обработкой пищевых продуктов. Существуют две вакцины: одна содержит очищенный капсульный Vi-полисахарид, а другая — живые ослабленные бактерии брюшного тифа в качестве иммуногена.

Helicobacter pylori

Заболевания

Гастрит и язвенная болезнь. Факторы риска развития рака желудка.

Характеристика

Грамотрицательные палочки изогнутой формы.

Среда обитания и способ передачи

Обитают в желудке человека, попадают через рот.

Патогенез

Микроорганизмы синтезируют уреазу, которая катализирует продукцию аммиака, повреждающего слизистую оболочку желудка. Аммиак также нейтрализует кислый pH желудка, что позволяет этим бактериям жить в слизистой оболочке желудка.

Лабораторная диагностика

Окраска по Граму и посев. Уреазоположительные. Используются также серологические тесты на антитела и мочевинный дыхательный тест.

Лечение

Амоксициллин, метронидазол и субсалицилат висмута.

Профилактика

Лекарств и вакцин нет.

Klebsiella pneumoniae

Заболевания

Пневмония, инфекции мочевыводящих путей и сепсис.

Характеристики

Факультативно-анаэробные грамотрицательные палочки с большими полисахаридными капсулами.

Среда обитания и способ передачи

Обитают в верхних дыхательных путях и кишечном тракте. Микроорганизмы попадают в легкие из верхних дыхательных путей или воздушно-капельным путем, в мочевыводящие пути — из кишечника.

Патогенез

Эндотоксин вызывает лихорадку с повышением температуры, сепсис и септический шок. Экзотоксины не известны. Бактерии *Klebsiella pneumoniae* имеют толстую капсулу, препятствующую фагоцитозу. Хронические заболевания легких предрасполагают к возникновению пневмонии; катетеризация мочевого пузыря предрасполагает к инфекциям мочевыводящих путей.

Лабораторная диагностика

Окраска по Граму мазков и посев. Характерные слизистые колонии являются следствием наличия у бактерий толстой полисахаридной капсулы. На агаре МакКонки выявляются сбраживающие лактозу колонии. По своим биохимическим реакциям отличаются от представителей *Enterobacter* и *Serratia*.

Лечение

Применяют цефалоспорины в монотерапии или в сочетании с аминогликозидами, но предварительно необходимо провести определение чувствительности к антибиотикам. Устойчивость этих бактерий к антибиотикам опосредована наличием ферментов, кодируемых плазмидами.

Профилактика

Не существует доступных вакцин. Мочевые и внутривенные катетеры должны удаляться сразу, как только в этом отпадает необходимость.

Enterobacter cloacae

Кишечные грамотрицательные палочки, похожие на *Klebsiella pneumoniae*. Вызывают нозокомиальную пневмонию, инфекции мочевыводящих путей и сепсис. Высокоустойчивы к антибиотикам.

Serratia marcescens

Кишечные грамотрицательные палочки, похожие на *Klebsiella pneumoniae*. Вызывают нозокомиальную пневмонию, инфекции мочевыводящих путей и сепсис. Колонии пигментированы, красного цвета. Высокоустойчивы к антибиотикам.

Proteus (*P. vulgaris*, *P. mirabilis*)

Заболевания

Болезни мочевыводящих путей и сепсис.

Характеристика

Факультативно-анаэробные грамотрицательные палочки. Не сбраживают лактозу. Обладают высокой подвижностью. Продуцируют уреазу, как это делают виды *Morganella* и *Providencia* (см. ниже). Антигены *Proteus vulgaris* обладают перекрестной реакцией со многими риккетсиями.

Среда обитания и способ передачи

Обитают в толстом кишечнике человека и в окружающей среде (почва и вода). Попадание микробов в мочевыводящие пути происходит из кишечника.

Патогенез

Эндотоксин вызывает лихорадку, сепсис и септический шок. Экзотоксинов не обнаружено. Уреаза является фактором вирулентности: она разлагает мочевину с образованием аммиака, который повышает pH в кишечнике. Это приводит к образованию «струвита» (смешанного почечного камня), который может затруднять ток мочи, повреждать эпителий мочевыводящих путей и служить очагом рецидивирующей инфекции. Микроорганизмы очень подвижны, что облегчает их проникновение в мочевой пузырь. Предрасполагающими факторами являются колонизация влагалища, мочевого катетера и аномалии мочевыводящих путей, такие как стриктуры (патологическое сужение мочеиспускательного канала), клапаны и камни.

Лабораторная диагностика

Окраска по Граму мазков и посевы. При выращивании на чашках с кровяным агаром наблюдается феномен «роения» (размывание формы колоний) вследствие активной подвижности этих микроорганизмов. На агаре с эозином и метиленовым синим (EMB) или агаре МакКонки появляются не сбраживающие лактозу колонии. При выращивании на скошенном TSI-агаре наблюдается щелочная реакция, а на столбиках TSI-агара — кислая, и выделяется сероводород. Эти бактерии производят уреазу, в то время как сальмонеллы, которые на агаре TSI выглядят так же, как *Proteus*, не выделяют уреазу. Серологические

тесты не используются для идентификации. *Proteus mirabilis* индол-отрицательны, тогда как *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii* и *Providencia* индол-положительны.

Лечение

При неосложненных инфекциях мочевыводящих путей часто используются такие препараты, как триметоприм-сульфаметоксазол или ампициллин, но в случае серьезных инфекций следует использовать цефалоспорины третьего поколения. Индол-отрицательные виды *Proteus mirabilis*, скорее всего, более чувствительны к антибиотикам, таким как ампициллин, чем индол-положительные виды. Необходимо проверять чувствительность бактерий к антибиотикам. Устойчивость этих микроорганизмов к антибиотикам опосредована наличием ферментов, кодируемых плазмидой.

Профилактика

Не существует доступных вакцин. Своевременное удаление мочевых катетеров помогает предотвратить развитие инфекций мочевыводящих путей.

Morganella morganii

Кишечные грамотрицательные палочки, похожие на *Proteus*. Вызывают инфекции мочевыводящих путей и сепсис. Обладают высокой подвижностью и производят уреазу. Индол-положительны и более устойчивы к антибиотикам, чем *Proteus mirabilis*.

Providencia rettgeri

Кишечные грамотрицательные палочки, похожие на *Proteus*. Вызывают инфекции мочевыводящих путей и сепсис. Обладают высокой подвижностью и производят уреазу. Индол-положительны и более устойчивы к антибиотикам, чем *Proteus mirabilis*.

Pseudomonas aeruginosa

Заболевания

Вызывают раневые инфекции, инфекции мочевыводящих путей, пневмонию и сепсис. Одна из наиболее важных причин нозокомиальных инфекций, особенно у пациентов с ожогами и лиц с муковисцидозом, и эндокардита у наркоманов.

Характеристика

Аэробные грамотрицательные палочки. Не сбраживают лактозу. Производят пигмент пиоцианин (сине-зеленый). Оксидазоположительны, что отличает их от членов семейства *Enterobacteriaceae*.

Среда обитания и способ передачи

Обитают в природных водных источниках, а также респираторах и увлажнителях воздуха. Псевдомонады обитают на коже, в верхних дыхательных путях и толстой кишке около 10% людей. Колонизация происходит при вдыхании зараженных аэрозолей, аспирации и загрязнении фекалиями.

Патогенез

Эндотоксин этих бактерий является причиной лихорадки, сепсиса и септического шока. *Pseudomonas aeruginosa* производят также экзотоксин А, который действует как дифтерийный токсин (инактивирует фактор элонгации-2). Пили и капсулы этих бактерий служат факторами вирулентности, которые опосредуют прикрепление и ингибируют фагоцитоз. Продуцирующие гликокаликс штаммы преобладают при хронических инфекциях у пациентов с муковисцидозом. Штаммы с типом III секреции более опасны, чем штаммы, не обладающие этой системой. Важными предрасполагающими факторами являются тяжелые ожоги и нейтропения.

Лабораторная диагностика

Окраска по Граму мазков и посев. Образование не сбраживающих лактозу колоний на агаре EMB или агаре МакКонки. При выращивании на скошенном TSI-агаре или на столбиках TSI-агара (трехсахарный железистый агар) наблюдается щелочная реакция, потому что не сбраживаются сахара. Оксидазоположительны. Серологические тесты не используются.

Лечение

Антибиотики необходимо выбирать на основании определения чувствительности возбудителя *in vitro*, поскольку устойчивость бактерий к антибиотикам распространена. Часто применяют антипсевдомонадные пенициллины и аминогликозиды. Устойчивость псевдомонад к антибиотикам опосредуется различными ферментами, кодируемыми плазмидой, например β-лактамазами и ацетилирующими ферментами.

Профилактика

Обеззараживание воды с помощью соответствующего оборудования в больницах, мытье рук, удаление мочевых и внутривенных катетеров после их использования. Вакцины не существует.

Burkholderia cepacia

Грамотрицательные палочки, напоминающие *Pseudomonas aeruginosa*. Основная причина хронических инфекций у пациентов с муковисцидозом. Прежнее номенклатурное название — *Pseudomonas cepacia*.

Stenotrophomonas maltophilia

Грамотрицательные палочки, напоминающие бактерии *Pseudomonas aeruginosa*. Основная причина хронических инфекций у пациентов с муковисцидозом. Прежнее название — *Pseudomonas maltophilia*.

Bacteroides fragilis

Заболевания

Сепсис, перитонит и абдоминальный абсцесс.

Характеристика

Анаэробные грамотрицательные палочки.

Среда обитания и способ передачи

Обитают в толстой кишке человека, где преобладают анаэробы. Заражение происходит путем распространения из толстого кишечника в кровь или брюшную полость.

Патогенез

Липополисахарид клеточной стенки этих бактерий химически отличается и является менее мощным, чем типичный эндотоксин. Не выделяют известных экзотоксинов. Обладают антифагоцитными капсулами. Предрасполагающие к инфекции факторы включают операцию на кишечнике и проникающие раны брюшной полости.

Лабораторная диагностика

Окраска по Граму мазков и посев на анаэробные среды. Идентификация основана на биохимических реакциях и газовой хроматографии. Серологические тесты не используют.

Лечение

При лечении эффективны метронидазол, клиндамицин и цефокситин. Абсцессы необходимо устранять хирургическим путем. Характерна устойчивость к пенициллину, некоторым цефалоспоринам и аминогликозидным антибиотикам. Устойчивость к пенициллину обусловлена наличием плазмиды, кодирующей β-лактамазы.

Профилактика

При операциях на кишечнике интраоперационная антибиотикопрофилактика цефокситином может снизить частоту послеоперационных инфекций. Вакцин не существует.

Prevotella melaninogenica

Анаэробные грамотрицательные палочки, напоминающие представителей *Bacteroides fragilis*. Входят в состав нормальной микрофлоры (преимущественно над диафрагмой, например в полости рта), в отличие от *Bacteroides fragilis*, которые локализуются ниже (например, в толстом кишечнике). Часто участвует в развитии абсцессов в мозге и легких. Прежнее название — *Bacteroides melaninogenicus*.

Грамотрицательные бактерии, вызывающие инфекции дыхательных путей (гл. 19)

Haemophilus influenzae

Заболевания

Как правило, эти бактерии вызывают синусит, средний отит и пневмонию. Реже возникает эпиглоттит, но *Haemophilus influenzae* является наиболее важным возбудителем этого заболевания. Этот микроорганизм был основной причиной менингита, но применение вакцины значительно сократило число случаев.

Характеристика

Небольшого размера грамотрицательные палочки (коккобациллы). Для роста бактерий необходимы факторы X (гемин) и V (НАД). Из шести типов капсульных полисахаридов тип b является причиной 95% инвазивных заболеваний. В состав капсулы типа b входит полирибитолфосфат.

Среда обитания и способ передачи

Колонизируют верхние дыхательные пути, передаются воздушно-капельным путем.

Патогенез

Полисахаридные капсулы *Haemophilus influenzae* — наиболее важный фактор, определяющий их вирулентность. Не обладающие капсулами («нетипированные») штаммы способны вызывать инфекции слизистой оболочки, но не инвазивные инфекции. Синтезируют протеазы, разрушающие IgA. В большинстве случаев менингит возникает у детей младше 2 лет, потому что содержание материнских антител снижается, и иммунный ответ ребенка на капсульные полисахариды бактерий может быть неадекватным. Экзотоксины у этих бактерий не выявлены.

Лабораторная диагностика

Окраска мазков по Граму, посев на шоколадный агар. Рост бактерий требует присутствия обоих факторов (X и V). Серотип определяют с помощью анти-

сыворотки в различных тестах, например латекс-агглютинации. Капсульный антиген может быть обнаружен в сыворотке или спинномозговой жидкости. Серологические тесты на наличие антител в сыворотке пациента не используются.

Лечение

Для лечения менингита назначают цефтриаксон. Около 25% штаммов производят β-лактамазу.

Профилактика

Используют вакцину, содержащую капсульный полисахарид типа b, сопряженный с анатоксином дифтерии или другим белком; вводится детям в возрасте от 2 до 18 месяцев. Рифампицин может предотвратить менингит при тесном контакте с носителями.

Bordetella pertussis

Заболевания

Коклюш (судорожный кашель).

Характеристика

Грамотрицательные палочки небольшого размера.

Среда обитания и способ передачи

Обитают в дыхательных путях человека, передаются воздушно-капельным путем.

Патогенез

Коклюшный токсин стимулирует аденилатциклазу, добавляя АДФ-рибозу к ингибирующему белку G. Токсин состоит из двух компонентов: субъединицы A, которая обладает АДФ-рибозилирующей активностью, и субъединицы B, которая связывает токсин с рецепторами клеточной поверхности. Коклюшный токсин вызывает лимфоцитоз в крови, ингибируя рецепторы хемокинов. Подавление этих рецепторов предотвращает попадание лимфоцитов в ткани, в результате чего они в большом количестве остаются в крови. Ингибирование рецепторов хемокинов происходит в результате того, что коклюшный токсин стимулирует АДФ-рибозилирование ингибирующего белка G, который предотвращает передачу сигналов внутри клетки. Кроме того, синтезируется внеклеточная аденилатциклаза, которая может препятствовать уничтожению бактерий фагоцитами. Цитотоксин трахеи повреждает реснитчатый эпителий дыхательных путей.

Лабораторная диагностика

Окраска мазков по Граму плюс посев на агаре Борде–Жангу. Идентификацию проводят по биохимическим реакциям и с помощью реакции агглютинации

на стекле с известными антисыворотками. ПЦР-тесты обладают достаточной чувствительностью и специфичностью. Серологические тесты на антитела в сыворотке пациента не используются.

Лечение

Для лечения назначают эритромицин.

Профилактика

Рекомендуется бесклеточная вакцина, содержащая коклюшный анатоксин и четыре других очищенных белка, а также вакцина, состоящая из целых убитых микроорганизмов. Обычно назначают детям в сочетании с дифтерийным и столбнячным анатоксинами в составе комбинированной вакцины против дифтерии, коклюша и столбняка (АКДС).

Legionella pneumophila

Заболевания

Болезнь легионеров («атипичная» пневмония).

Характеристика

Грамотрицательные палочки, но плохо окрашивающиеся стандартными красителями по Граму. Для роста в культуре требуют повышенного содержания железа и цистеина в среде.

Среда обитания и способ передачи

Обитают в природных водных источниках, распространяются воздушно-капельным путем. От человека к человеку передача не происходит.

Патогенез

Помимо эндотоксина, никакие другие токсины, ферменты или факторы вирулентности не известны. Предрасполагающие к заболеванию факторы: возраст старше 55 лет, курение и злоупотребление алкоголем. Чрезвычайно восприимчивы к этому заболеванию пациенты с ослабленным иммунитетом, например реципиенты почечного трансплантата. Эти микроорганизмы размножаются внутриклеточно, поэтому клеточный иммунитет является важным механизмом защиты организма. Курение повреждает альвеолярные макрофаги, что объясняет, почему эта привычка предрасполагает к пневмонии.

Лабораторная диагностика

Микроскопия с использованием техники импрегнации серебром или флуоресцентными антителами. Культивирование на агаре с древесным углем и дрожже-

вым экстрактом, содержащим повышенное количество железа и цистеина. Быструю диагностику обеспечивает обнаружение антигенов в моче. Диагноз может быть поставлен с помощью серологических методов, при обнаружении роста титра антител в сыворотке пациента.

Лечение

Азитромицин или эритромицин. В тяжелых случаях дополнительно назначают рифампицин.

Профилактика

Профилактических лекарств или вакцин нет.

Грамотрицательные бактерии — возбудители зоонозов (гл. 20)

Brucella (*Brucella abortus*, *Brucella suis*, *Brucella melitensis*)

Заболевания

Бруцеллез (мальтийская лихорадка).

Характеристика

Грамотрицательные палочки небольшого размера.

Среда обитания и способ передачи

Резервуаром возбудителя является домашний скот. Передается через непастеризованное молоко и сыр или при непосредственном контакте с инфицированными животными.

Патогенез

Микроорганизмы локализуются в ретикулоэндотелиальных клетках, особенно в печени и селезенке. Способны выживать и реплицироваться внутриклеточно. Экзотоксинов не образуют. Предрасполагающие к заболеванию факторы включают употребление большого количества непастеризованных молочных продуктов и работу на бойне.

Лабораторная диагностика

Окраска мазков по Граму и культуральные методы (выращивание культур на кровяном агаре). Идентификацию проводят с помощью биохимических реакций и реакции агглютинации с известными антисыворотками. Диагноз мо-

жет быть поставлен на основании серологических методов, путем обнаружения антител в сыворотке пациента.

Лечение

Тетрациклин плюс рифампицин.

Профилактика

Пастеризация молока; вакцинация крупного рогатого скота. Для человека вакцины не разработаны.

Francisella tularensis

Заболевания

Туляремия.

Характеристика

Грамотрицательные палочки небольшого размера.

Среда обитания и способ передачи

Резервуаром возбудителя являются многие виды диких животных, особенно кролики, олени и грызуны. Передача осуществляется клещами (например, *Dermacentor*), воздушно-капельным путем, при контактах через рот и проглатывании.

Патогенез

Эти микроорганизмы локализуются в ретикулоэндотелиальных клетках. Экзотоксины не выделяются.

Лабораторная диагностика

Посевы используются редко, поскольку требуются специальные среды и высок риск заражения персонала лаборатории. Диагностика, как правило, осуществляется с помощью серологических тестов, которые выявляют антитела в сыворотке пациента.

Лечение

Стрептомицин.

Профилактика

Для людей с высоким профессиональным риском используют живые ослабленные вакцины. Защита от укусов клещей.

Pasteurella multocida

Заболевания

Раневые инфекции, например целлюлит.

Характеристика

Грамотрицательные палочки небольшого размера.

Среда обитания и способ передачи

Резервуаром возбудителя является полость рта многих животных, особенно кошек и собак. Передача осуществляется при укусах животных.

Патогенез

Быстро распространяются в коже и подкожных тканях. Экзотоксинов не выделяют.

Лабораторная диагностика

Окрашивание по Граму мазков и культур бактерий.

Лечение

Пенициллин G.

Профилактика

Людям с укусами кошек следует принимать ампициллин. Вакцин нет.

Yersinia pestis (чумная палочка)

Заболевания

Бубонная и легочная чума.

Характеристика

Грамотрицательные неподвижные палочки небольшого размера со вздутием в центре (типа «английской булавки»). Характерно биполярное окрашивание. *Y. pestis* — один из наиболее опасных микроорганизмов, т. е. имеет очень низкую ID_{50}.

Среда обитания и способ передачи

Резервуаром возбудителя являются грызуны, например крысы, суслики и белки. Передача осуществляется при укусах блох.

Патогенез

Факторами вирулентности служат эндотоксин, экзотоксин, два антигена (V и W) и капсульный антиген, который защищает бактерии от фагоцитоза. V- и W-белки позволяют микроорганизмам расти внутри клеток. Опухший воспаленный лимфатический узел, как правило, расположенный в области укуса блохи, называется бубоном.

Лабораторная диагностика

Окраска мазков по Граму. Другой метод окраски, например по Вейсону (Wayson) (фуксин-метиленовый синий и обесцвечивание этиловым спиртом-фенолом), позволяет продемонстрировать внешний вид бактерии более четко и выявляет типичную «английскую булавку». Посевы опасны и должны использоваться только в специально оборудованных лабораториях. Идентификацию бактерий проводят с помощью иммунофлуоресценции. Диагноз может быть поставлен с помощью серологических тестов, которые обнаруживают антитела в сыворотке пациента.

Лечение

Стрептомицин или в комбинации с тетрациклином. Строгий карантин в течение 72 ч.

Профилактика

Необходимо контролировать популяции грызунов и избегать контактов с мертвыми грызунами. Убитые вакцины для лиц с высокой степенью профессионального риска. При тесном контакте с носителями следует принимать тетрациклин.

Микобактерии (гл. 21)

Mycobacterium tuberculosis

Заболевания

Туберкулез.

Характеристика

Аэробные кислотоустойчивые палочки. Высокое содержание липидов в клеточных стенках препятствует проникновению красителей, используемых при окраске по Граму. В состав липидов входят миколовые кислоты и туберкуловоск D. Рост очень медленный, поэтому важно длительное присутствие лекарственного препарата в организме. Производят каталазу, которая необходима для активации изониазида для превращения его в активный препарат против туберкулеза.

Среда обитания и способ передачи

Обитают в легких человека. Передаются воздушно-капельным путем при кашле.

Патогенез

Гранулемы и творожистый некроз опосредованы действием клеточного иммунитета, т. е. активностью макрофагов и CD4+ Т-клеток (гиперчувствительность замедленного типа). С вирулентностью *M. tuberculosis* коррелирует фактор жгутикообразования («корд-фактор», миколат трегалозы). Экзотоксинов и эндотоксинов микобактерии не производят. Подавление иммунитета увеличивает риск реактивации и распространения.

Лабораторная диагностика

Кислотоустойчивые палочки выявляются при окраске по Цилю–Нельсену (или Киньону). Используют также выращивание медленно растущих (3–6 недель) колоний на среде Левенштейна–Йенсена. Эти микроорганизмы производят ниацин и являются каталазоположительными. Серологические тесты на антитела в сыворотке крови пациента не используются.

Кожный туберкулиновый тест

Кожный тест (туберкулиновая проба, реакция Манту) является положительным, если через 48 ч после его проведения появляется уплотнение размером 10 мм и более. Появление уплотнения вызвано задержкой реакции гиперчувствительности. Положительный кожный тест показывает, что человек был инфицирован, но не обязательно болен туберкулезом.

Лечение

Длительная терапия (6–9 месяцев) с применением трех препаратов: изониазида, рифампицина и пиразинамида. Четвертый препарат, этамбутол, используется в тяжелых случаях (например, при развитии менингита), у пациентов с ослабленным иммунитетом (пациентов со СПИДом) или у жителей Юго-Восточной Азии, где высоки шансы заражения изониазид-устойчивыми микроорганизмами. Большинство пациентов становятся неинфекционными в течение двух недель адекватной терапии. Лечение латентной (бессимптомной) инфекции включает применение изониазида (прием препарата в течение 6–9 месяцев). В связи с появлением множественной лекарственной устойчивости, в последнее время разработаны новые лекарственные препараты, а также требуется использование комбинаций препаратов.

Профилактика

С целью профилактики используют БЦЖ-вакцину, которая содержит живые ослабленные микобактерии (*Mycobacterium bovis*) и способна ослабить заболевание, но не предотвращает инфицирование *Mycobacterium tuberculosis*. В США

эта вакцина используется редко, но широко применяется в некоторых регионах Европы и Азии.

Атипичные микобактерии

Эти микобактерии называют атипичными потому, что они отличаются от *M. tuberculosis*. Самое главное отличие заключается в том, что атипичные микобактерии обитают в окружающей среде, в то время как *Mycobacterium tuberculosis* встречается только у человека.

Атипичными называют также микобактерии, отличающиеся от *Mycobacterium tuberculosis*, или MOTTS. Атипичные микобактерии подразделяются на медленно и быстро растущие в зависимости от того, за какое время они образуют колонии: более или менее 7 дней. (Продукция пигмента медленно растущими бактериями здесь не рассматривается.)

Ниже приведены важные характеристики медленно растущих микобактерий.

1. Внутриклеточный комплекс *Mycobacterium avium* (MAC) вызывает развитие заболевания, напоминающего туберкулез, особенно у пациентов с иммунодефицитом, например со СПИДом. Эти бактерии чрезвычайно устойчивы к антибиотикам.
2. *Mycobacterium kansasii* также вызывают развитие заболевания, напоминающего туберкулез, но они менее устойчивы к антибиотикам, чем MAC.
3. *Mycobacterium marinum* вызывают «гранулему плавательных бассейнов», или «аквариумную гранулему», которые проявляются как различной степени повреждения кожи в местах мелких травм и приобретаются при купании в бассейне или работе с аквариумом незащищенными руками.
4. *Mycobacterium scrofulaceum* вызывают золотуху (скрофулез), которая проявляется как безболезненное опухание шейных лимфатических узлов (туберкулезный шейный лимфаденит).

Из быстрорастущих микобактерий важен комплекс *Mycobacterium fortuitum-chelonei*, который вызывает инфекции протезов суставов и постоянных катетеров. Этот комплекс также вызывает инфекции кожи и мягких тканей в местах колотых ран. Их возбудители, как правило, устойчивы к большинству противотуберкулезных лекарственных средств.

Mycobacterium leprae

Заболевания

Проказа.

Характеристика

Аэробные кислотоустойчивые палочки. Культивирование *in vitro* невозможно. Оптимальный рост происходит при температуре, меньшей, чем температура тела, поэтому язвы возникают на более прохладных участках тела, таких как кожа, нос и поверхностно расположенные нервы.

Среда обитания и способ передачи

Резервуаром служит человек. Бактерии найдены также у броненосцев, но не ясно, являются ли они источником инфекции для человека. Самый главный способ передачи, вероятно, — передача через носовые выделения пациентов с лептоматозной формой проказы. Пациенты с лептоматозной формой проказы с большей вероятностью участвуют в передаче, чем пациенты с туберкулоидной формой, потому что у первых содержится гораздо большее число микроорганизмов, чем у пациентов с туберкулоидной проказой. Для заражения необходимо, как правило, длительное воздействие.

Патогенез

Поражения обычно возникают на более прохладных участках тела, например коже и периферических нервных узлах. При туберкулоидном типе проказы разрушительные повреждения происходит в результате клеточной реакции организма на бактерии. Повреждение пальцев происходят из-за ожогов и других травм, так как повреждение нервной ткани приводит к потере чувствительности. При лепроматозном типе проказы клеточной реакции на микобактерии лепры не возникает, в результате чего в зонах поражения и крови появляется большое количество этих микроорганизмов. Токсины или факторы вирулентности, продуцируемые этими бактериями, неизвестны.

Лабораторная диагностика

При лепроматозной форме проказы в изобилии встречаются кислотоустойчивые палочки, но при туберкулоидной форме обнаруживаются лишь немногие бактерии. Культуральные методы и серологические тесты не используются. Кожная проба на лепромин положительная при туберкулоидной форме проказы, но не в случае лепроматозной формы.

Лечение

Для лечения проказы в туберкулоидной форме назначают дапсон (диафенилсульфон) и рифампицин. В случае лепроматозной формы проказы или если организм устойчив к дапсону, добавляется клофазимин. Лечение не менее 2 лет.

Профилактика

При тесных контактах в семье профилактически принимают дапсон. Вакцины не существует.

Актиномицеты (гл. 22)

Actinomyces israelii

Заболевание

Актиномикоз (абсцессы с образованием свищевых ходов).

Характеристика

Анаэробные грамположительные нитевидные ветвящиеся палочки.

Среда обитания и способ передачи

Обитают в ротовой полости человека, особенно в анаэробных полостях вокруг зубов. Передача в ткани происходит во время стоматологических процедур или травм. Передаются также из атмосферы при вдыхании в легкие, вызывая актиномикоз легких («глубокий микоз», «псевдомикоз», «актинобактериоз»). Внутриматочная спираль предрасполагает к возникновению актиномикоза малого таза.

Патогенез

Ни токсины, ни факторы вирулентности этих микроорганизмов неизвестны. Актиномицеты образуют свищевые ходы, которые открываются на кожу и содержат «серные гранулы», представляющую собой маты переплетенных нитей бактерий.

Лабораторная диагностика

Окраска мазков по Граму и анаэробный посев на чашки с кровяным агаром. В гное обнаруживаются «серные гранулы». Серологические тесты не используются.

Лечение

Пенициллин G и хирургический дренаж.

Профилактика

Профилактических вакцин или лекарств не существует.

Nocardia asteroides

Заболевания

Нокардиоз (особенно в легких и абсцессы мозга).

Характеристика

Аэробные грамположительные нитевидные ветвящиеся палочки. Слабо кислотоустойчивые.

Среда обитания и способ передачи

Обитают в почве. Передача осуществляется через частицы почвы в воздухе, которые человек вдыхает в легкие.

Патогенез

Токсины или факторы вирулентности не известны. К инфекции предрасполагают подавление иммунитета и онкологические заболевания.

Лабораторная диагностика

Окраска мазков по Граму и модифицированный метод окраски по Цилю–Нильсену. Аэробный посев на чашках с кровяным агаром. Серологические тесты не используются.

Лечение

Сульфаниламиды.

Профилактика

Вакцин или лекарств не существует.

Микоплазмы (гл. 23)

Mycoplasma pneumoniae

Заболевания

Атипичная пневмония.

Характеристика

Наименьшие по размеру из свободно живущих микроорганизмов. Не выявляются при окрашивании по Граму мазков, потому что не имеют клеточной стенки, в результате чего красители не закрепляются. У всех бактерий этого класса в состав клеточных мембран входит холестерин. Могут культивироваться в лабораторных условиях.

Среда обитания и способ передачи

Обитают в дыхательных путях человека, передаются воздушно-капельным путем.

Патогенез

Экзотоксины не производятся. Эндотоксина также нет, потому что отсутствует клеточная стенка. Бактерии выделяют перекись водорода, которая может вызывать повреждение дыхательных путей.

Лабораторная диагностика

Окраска по Граму не используется. Могут культивироваться на специальных бактериологических средах, но выращивание занимает не менее 10 дней, что

очевидно слишком долго для использования в клинических анализах. Положительный тест на холодовые агглютинины служит косвенным доказательством заражения. Более специфичен тест на связывание комплемента антителами против *Mycoplasma pneumoniae*.

Лечение

Эритромицин или тетрациклин.

Профилактика

Профилактических вакцин или лекарств не существует.

Спирохеты (гл. 24)

Treponema pallidum

Заболевания

Сифилис.

Характеристика

Спирохеты. Не видны при окрашивании мазков по Граму, потому что слишком тонкие. Не культивируются в лабораторных условиях.

Среда обитания и способ передачи

Обитают в половых путях человека. Передача осуществляется половым путем и от матери к плоду через плаценту.

Патогенез

Эти микроорганизмы вначале размножаются в месте попадания в организм человека, а затем широко распространяются по организму через кровь. Многие особенности сифилиса определяются реакцией на наличие микроба в виде васкулита. Первичные (твердый шанкр) и вторичные поражения проходят самостоятельно. Третичные поражения включают гуммы (хронический сифилитический инфильтрат в виде узелка), гранулемы в костях, мышцах и коже, аортит или воспаление центральной нервной системы. Каких-либо токсинов или иных факторов вирулентности не выявлено.

Лабораторная диагностика

Микроскопическая идентификация с помощью микроскопии в темном поле или иммунофлуоресценции. Для диагностики важны также серологические тесты: VDRL (или RPR, серологическая проба на сифилис, разработанная в Лаборатории изучения венерических заболеваний) — нетрепонемный (не-

специфический) тест, используемый для скрининга; FTA-ABS (тест с флуоресцирующими антителами к трепонемам) — наиболее широко используемый специфический тест на бактерии *Treponema pallidum*. В случае VDRL-теста антигеном является кардиолипин; а в случае FTA-ABS-теста антигеном являются бактерии *Treponema pallidum*. Показатели VDRL-теста снижаются в процессе лечения, в то время как при FTA-ABS остаются положительными на всю жизнь.

Лечение

Пенициллин эффективен при лечении всех форм сифилиса. Как в случае первичного, так и при вторичном сифилисе для лечения используется бензатин-бензилпенициллин G (препарат пролонгированного действия), потому что *Treponema pallidum* растут медленно, лекарство должно присутствовать в организме в течение продолжительного времени. Резистентности у этих бактерий не существует.

Профилактика

При контактах с носителями необходимо проводить профилактику бензатин-бензилпенициллином. Вакцин не существует.

Borrelia burgdorferi

Заболевания

Болезнь Лайма.

Характеристика

Спирохеты. Окраска по Граму не применяется. Можно культивировать в пробирке, но обычно это не используется.

Среда обитания и способ передачи

Основным резервуаром является белоногий хомячок. Передача происходит при укусе иксодовых клещей, особенно в трех областях в США: северо-восток (например, штат Коннектикут), средний запад (например, штат Висконсин) и западное побережье (например, Калифорния). До 80% случаев заболеваний приходится на северо-восточные штаты Коннектикут, Нью-Йорк и Нью-Джерси. Наиболее типичные переносчики — очень маленькие личинки-нимфы иксодовых клещей (олений клещ). Клещ должен кормиться в течение по крайней мере 24 ч, чтобы передать инфекционную дозу *Borrelia burgdorferi*.

Патогенез

Микроорганизмы проникают в кожу, возникает сыпь мигрирующего характера, которую называют мигрирующей эритемой. Затем бактерии распространяются с током крови, вовлекая в процесс заболевания, в первую очередь, сердце, су-

ставы и центральную нервную систему. Токсины или факторы вирулентности не идентифицированы.

Лабораторная диагностика

Диагностику проводят обычно серологическими методами, т. е. путем выявления IgM-антител. Подтверждение положительных серологических тестов осуществляют с помощью иммуноблоттинга.

Лечение

На ранних этапах заболевания назначают доксициклин, на поздних стадиях — пенициллин G.

Профилактика

Ранее применяемая вакцина, содержащая белок наружной мембраны бактерий, сейчас не используется. Необходимо избегать укусов клещей. Людям, которых укусил клещ в эндемичных районах, можно принимать доксициклин или амоксициллин профилактически.

Leptospira interrogans

Заболевания

Лептоспироз.

Характеристика

Спирохеты, которые можно обнаружить при микроскопии в темном поле, а не при обычной световой микроскопии. Возможно культивирование в лабораторных условиях.

Среда обитания и способ передачи

Обитают в организме диких и домашних животных, передаются с мочой животного. В США передача осуществляется, главным образом, через мочу собак, домашнего скота и крыс.

Патогенез

Осуществляется в два этапа: начальный этап — бактериемия, затем следует иммунопатологическая фаза с проявлением менингита. Ни токсины, ни факторы вирулентности, образуемые этими бактериями, неизвестны.

Лабораторная диагностика

Возможно использование микроскопии в темном поле, культивирование *in vitro* обычно не применяется. Диагностика часто осуществляется в результате серологического тестирования с выявлением антител в сыворотке пациента.

Лечение

Пенициллин G. Не существует никакой существенной устойчивости этих бактегий к антибиотикам.

Профилактика

Доксициклин эффективен при кратковременной профилактике. Необходимы вакцинация домашнего скота и домашних животных, уничтожение крыс.

Borrelia recurrentis

Вызывает возвратный тиф. Передача осуществляется платяными вшами человека. *Borrelia recurrentis* хорошо известны своей способностью быстро изменять антигенные свойства, что объясняет рецидивирующий характер заболевания. Антигенные изменения связаны с запрограммированной перестройкой бактериальной ДНК, кодирующей белки поверхности.

Хламидии (гл. 25)

Chlamydia trachomatis

Заболевания

Негонококковый уретрит, цервицит, конъюнктивит с включениями (паратрахома), венерическая лимфогранулема и трахома. Также пневмония у детей раннего возраста.

Характеристика

Облигатные внутриклеточные паразиты. Не выявляются при микроскопическом исследовании окрашенных по Граму мазков. Существуют как неактивные элементарные тела при внеклеточной локализации и как метаболически активные, делящиеся, покрытые сетчатым узором тельца при внутриклеточной локализации.

Среда обитания и способ передачи

Обитают в половых путях и глазах человека, передаются при половом контакте и при прохождении новорожденного через родовые пути. При трахоме передача осуществляется главным образом от рук в глаза.

Патогенез

Токсины или факторы вирулентности неизвестны.

Лабораторная диагностика

На мазках, окрашенных по Гимзе или флуоресцентными антителами, можно видеть цитоплазматические включения *Chlamydia trachomatis*. Заполненные гликогеном цитоплазматические включения могут быть визуализированы с помощью йода. Возможен рост в культуре клеток и куриных эмбрионах, но эти методы используются нечасто. Как правило, применяют ПЦР-анализ и ИФА с использованием мочи пациента.

Лечение

Применяют тетрациклин (или доксициклин), а также макролиды (например, азитромицин).

Профилактика

Эритромицин эффективен при лечении инфицированных матерей для профилактики возникновения инфекций у новорожденных. Вакцины не существует.

Chlamydia pneumoniae

Заболевания

Атипичная пневмония.

Характеристика

Та же, что и для *Chlamydia trachomatis*.

Среда обитания и способ передачи

Обитают в дыхательных путях человека, передаются воздушно-капельным путем.

Патогенез

Токсины или факторы вирулентности неизвестны.

Лабораторная диагностика

Серологические тесты на антитела в сыворотке пациента.

Лечение

Тетрациклин или доксициклин.

Профилактика

Вакцин или профилактических лекарств нет.

Chlamydia psittaci

Заболевания

Пситтакоз.

Характеристика

Та же, что и для *Chlamydia trachomatis*.

Среда обитания и способ передачи

Источником заражения являются попугаи и другие птицы. Передача происходит при вдыхании аэрозолей сухих фекалий птиц.

Патогенез

Токсины или факторы вирулентности неизвестны.

Лабораторная диагностика

Диагностика обычно проводится путем тестирования на наличие антител сыворотки пациента. На мазках, окрашенных по Гимзе или флуоресцентными антителами, видны цитоплазматические включения. Микроорганизмы могут быть выделены из мокроты, но этот способ используется редко.

Лечение

Тетрациклин.

Профилактика

Вакцин или профилактических лекарств нет.

Риккетсии (гл. 26)

Rickettsia rickettsii

Заболевания

Пятнистая лихорадка Скалистых гор.

Характеристика

Облигатные внутриклеточные паразиты. На мазках, окрашенных по Граму, не очень хорошо видны. Антигены перекрестно реагируют со штаммами *Proteus vulgaris* (реакция Вейля–Феликса).

Среда обитания и способ передачи

Собачий клещ *Dermacentor* является переносчиком и основным резервуаром. Передача происходит при укусе клеща. Собаки и грызуны также могут служить резервуаром инфекции.

Патогенез

Микроорганизмы внедряются в эндотелиальные клетки капилляров, вызывая васкулит. Токсинов или факторов вирулентности не идентифицировано.

Лабораторная диагностика

Диагностика проводится путем выявления антител в серологических тестах, таких как ИФА. Тест Вейля–Феликса на сегодняшний день не используется. Красители и культуральные методы применяются редко.

Лечение

Тетрациклин.

Профилактика

Применение защитной одежды и быстрое удаление клещей. Тетрациклин эффективен для людей, подвергшихся воздействию облучения. Вакцины не существует.

Rickettsia prowazekii

Заболевания

Тиф.

Характеристика

Такая же, как и для *Rickettsia rickettsii*.

Среда обитания и способ передачи

Человек является резервуаром возбудителя. Передача происходит при укусе человека платяной вошью.

Патогенез

Токсины или факторы вирулентности неизвестны.

Лабораторная диагностика

Серологические тесты для выявления специфических антител в сыворотке пациента.

Лечение

Тетрациклины, например доксициклин.

Профилактика

Убитая вакцина используется в войсковых подразделениях, но не доступна для гражданских целей.

Coxiella burnetii

Заболевания

Ку-лихорадка.

Характеристика

Облигатные внутриклеточные паразиты. Плохо выявляются в мазках, окрашенных по Граму.

Среда обитания и способ передачи

Обитают в организме домашнего скота. Инфицирование происходит при вдыхании аэрозоля мочи, кала, околоплодных вод или плацентарной ткани. Не передаются человеку от членистоногих.

Патогенез

Токсинов или факторов вирулентности не выявлено.

Лабораторная диагностика

С целью диагностики обычно используют серологические тесты. Тест Вейля—Феликса отрицательный. Красители и культуральные методы используются редко.

Лечение

Тетрациклин.

Профилактика

Убитые вакцины для лиц с высоким профессиональным риском. Профилактический прием антибиотиков не применяется.

Менее клинически значимые патогенные бактерии (гл. 27)

В этом разделе представлены только наиболее важные представители редких бактериальных патогенов.

Bartonella henselae

Грамотрицательная палочка. Вызывает лихорадку после кошачьих царапин у иммунокомпетентных лиц и бактериальный ангиоматоз у людей с ослабленным иммунитетом, особенно у пациентов, страдающих СПИДом. Представляет нормальную микрофлору пасти кошек. Передаются человеку при укусе кошки или царапании, от кошки к кошке передаются блохами.

Ehrlichia chaffeensis

Член семейства риккетсий. Вызывает моноцитарный эрлихиоз человека. Природным резервуаром служат собаки. Передача инфекции человеку происходит через клещей от инфицированной собаки, особенно часто собачьим клещом *Dermacentor*. Эндемичен для южных штатов США, например, штата Арканзас. Образуют морулы в цитоплазме моноцитов — включения в форме тутовых ягод, состоящие из многих клеток *Ehrlichia chaffeensis*.

Fusobacterium nucleatum

Анаэробные грамотрицательные палочки с заостренными концами. Входят в состав нормальной микрофлоры полости рта человека, толстой кишки и женских половых органов. Вызывают абсцессы мозга, легких, брюшной полости и таза, как правило, в сочетании с другими анаэробами и факультативно-анаэробными бактериями.

Gardnerella vaginalis

Факультативно-анаэробные грамвариабельные палочки. Участвуют в развитии бактериального вагиноза, наряду с представителями вида *Mobiluncus*, которые являются анаэробами. Клетки *Gardnerella vaginalis* прикрепляются к так называемым «ключевым клеткам» (clue cells), или клеткам вагинального эпителия. При бактериальном вагинозе дает положительный результат тест с KOH (whiff-test — добавление к выделениям из влагалища в пробирке 10%-го раствора KOH).

Haemophilus ducreyi

Грамотрицательные палочки малого размера. Вызывают заболевание, называемое мягким шанкром. Заболевание передается половым путем и сопровождается болезненными язвами на половых органах (в отличие от сифилиса, который протекает безболезненно). Для выращивания в культуре эти бактерии требуют присутствия фактора X (гема), но не фактора V (в отличие от представителей *Haemophilus influenzae*, которым важно присутствие обоих этих факторов).

Moraxella catarrhalis

Коккобациллярные грамотрицательные палочки небольшого размера, напоминающие кокков рода *Neisseria*. Возбудители отита и синусита в первую очередь у детей, бронхита и пневмонии — у людей пожилого возраста с хронической обструктивной болезнью легких. Эти бактерии встречаются только у человека и передаются посредством вдыхания аэрозолей.

Yersinia enterocolitica

Грамотрицательные палочки, вызывающие энтероколит, как и *Shigella* и *Salmonella*. Кроме того, бактерии *Yersinia enterocolitica* — возбудители мезаденита, который может имитировать аппендицит. Обнаруживаются у домашних животных и передаются человеку при загрязнении пищевых продуктов фекалиями.

Краткий обзор вирусов, имеющих клиническое значение

ДНК-содержащие вирусы, покрытые оболочкой (гл. 37)

Вирус простого герпеса 1-го типа

Заболевания

Herpes labialis (лихорадка, образование пузырьков или герпеса), кератит и энцефалит.

Характеристика

Вирус, покрытый оболочкой, имеет икосаэдрический нуклеокапсид и линейную двухцепочечную ДНК. Вирион не содержит полимеразу. Обнаружен только один серотип; имеются перекрестные реакции с ВПГ-2. Группоспецифический антиген отсутствует.

Способ передачи

Через слюну или при непосредственном контакте с вирусом из везикул.

Патогенез

Первоначально везикулярные высыпания возникают во рту или на лице. Затем вирус перемещается по аксонам и становится латентным в сенсорных (тройничных) ганглиях. Рецидивы возникают на участках кожи, иннервируемых пострадавшими сенсорными нервами, и индуцируются лихорадкой, солнечным

светом, стрессом и др. Распространение на внутренние органы происходит у пациентов с ослабленным клеточным иммунитетом с опасными для жизни последствиями. Энцефалит, вызванный ВПГ-1, часто поражает височную долю.

Лабораторная диагностика

Вирус определяют по цитопатическому эффекту (ЦПЭ) в клеточной культуре. Он идентифицируется в реакции нейтрализации антител или реакции с флуоресцентными антителами. Для проведения теста по Цанку делают мазок клеток из основания пузырьков. В случае положительного теста выявляют многоядерные гигантские клетки с внутриядерными включениями. Эти гигантские клетки не специфичны для ВПГ-1. Они обнаруживаются также в везикулярных поражениях, вызываемых ВПГ-2 и вирусом ветряной оспы. Повышение титра антител может быть использовано для диагностики первичной инфекции, но не рецидивов. Энцефалит, вызванный ВПГ, можно диагностировать с помощью ПЦР-анализа для обнаружения ДНК ВПГ-1 в спинномозговой жидкости.

Лечение

Для лечения энцефалита и ограничения распространения инфекции используют ацикловир. Этот препарат не действует на вирус в латентном состоянии. При кератите применяют трифтортимидин. Первичные инфекции и локализованные рецидивы обычно проходят самостоятельно.

Профилактика

Рецидивы заболевания можно предотвратить, избегая провоцирующих факторов, таких как интенсивный солнечный свет. Ацикловир может снизить количество рецидивов. Вакцины нет.

Вирус простого герпеса 2-го типа

Заболевания

Генитальный герпес, асептический менингит и неонатальные инфекции.

Характеристика

Вирус, покрытый оболочкой, с нуклеокапсидом икосаэдрической формы и линейной двухцепочечной ДНК. Вирион не содержит полимеразу. Только один серотип; осуществляется перекрестная реакция с ВПГ-1. Группоспецифического антигена герпеса не существует.

Способ передачи

При половых контактах у взрослых и при прохождении через родовые пути у новорожденных.

Патогенез

Первоначально везикулы возникают на половых органах. Затем вирус перемещается по аксонам и становится латентным в сенсорных клетках ганглиев (поясничных или крестцовых). Рецидивы протекают менее тяжело, чем первичная инфекция. Инфекции ВПГ-2 у новорожденных могут быть опасными для жизни ввиду низкой активности у них клеточного иммунитета. Бессимптомное выделение ВПГ-2 в женских половых путях является важным фактором, способствующим возникновению неонатальных инфекций.

Лабораторная диагностика

Вирус определяют по ЦПЭ в клеточной культуре. Он идентифицируется по нейтрализации антител или реакции с флуоресцентными антителами. Для теста по Цанку делают мазок клеток из основания пузырьков. При этом выявляют многоядерные гигантские клетки, но не специфичные для ВПГ-2. Повышение титра антител может быть использовано для диагностики первичной инфекции, но не рецидивов.

Лечение

Для лечения первичной и рецидивирующей инфекции половых органов, а также неонатальных инфекций используется ацикловир. Но этот препарат не воздействует на вирус в латентном состоянии.

Профилактика

Первичное заболевание можно предотвратить, предохраняясь от заражения вирусом из везикулярных поражений. Количество и частота рецидивов могут быть снижены при продолжительном приеме ацикловира внутрь. Профилактика возникновения инфекции у новорожденных включает родоразрешение с помощью кесарева сечения, если у матери имеются везикулярные высыпания в родовых путях. Вакцины не существует.

Вирус ветряной оспы (варицелла–зостер вирус)

Заболевания

Ветряная оспа (варицелла) у детей и опоясывающий лишай (зостер) у взрослых.

Характеристика

Вирус с внешней оболочкой, нуклеокапсидом икосаэдрической формы и линейной двухцепочечной ДНК. Вирион не содержит полимеразу. Имеется только один серотип.

Способ передачи

Ветряная оспа передается в основном воздушно-капельным путем. Опоясывающий лишай не передается, поскольку это заболевание возникает при реактивации латентного вируса.

Патогенез

Первичное инфицирование происходит в ротоглотке. Распространяется гематогенно во внутренние органы (печень), а затем на кожу. После острого периода ветряной оспы вирус остается в сенсорных ганглиях и может реактивироваться, вызывая опоясывающий лишай много лет спустя, особенно у пожилых и людей с ослабленным иммунитетом.

Лабораторная диагностика

Вирус определяют по ЦПЭ в клеточной культуре. Он идентифицируется с помощью теста с флуоресцентными антителами. В мазках из основания везикул выявляют многоядерные гигантские клетки. В инфицированных клетках имеются внутриядерные включения. Для диагностики используют также определение титра антител в сыворотке крови. В фазе выздоровления отмечается четырехкратное и более увеличение титра антител.

Лечение

Для иммунокомпетентных пациентов, страдающих ветряной оспой или опоясывающим лишаем, противовирусная терапия не показана. У пациентов с ослабленным иммунитетом ацикловир может предотвратить распространение инфекции.

Профилактика

Обе вакцины, против ветряной оспы и против опоясывающего лишая, содержат живые ослабленные вирусы ветряной оспы. Пациенты с ослабленным иммунитетом, контактирующие с вирусом, должны получать пассивную иммунизацию иммуноглобулином против ветряной оспы (VZIG) и ацикловир, чтобы предотвратить возникновение болезни.

Цитомегаловирус

Заболевания

Этот вирус является наиболее типичной причиной врожденных аномалий в США. У новорожденных при заболевании обнаруживают включения цитомегаловируса. При переливании крови у реципиентов возникает мононуклеоз. У пациентов с иммунодефицитом — пневмония и гепатит, у пациентов со СПИДом — ретинит и энтерит.

Характеристика

Вирус имеет оболочку, нуклеокапсид икосаэдрической формы и линейную двухцепочечную ДНК. Вирион не содержит полимеразу. Имеется только один серотип.

Способ передачи

Цитомегаловирус обнаруживается во многих жидкостях организма человека, включая кровь, слюну, сперму, цервикальную слизь, грудное молоко и мочу. Передается через эти жидкости, плаценту, а также при трансплантации органов.

Патогенез

Первичное инфицирование происходит обычно в области ротоглотки. При возникновении инфекций плода вирус распространяется во многие органы, в том числе в центральную нервную систему и почки. У взрослых в механизме передачи могут участвовать лимфоциты. В латентном состоянии встречается в лейкоцитах. У пациентов с ослабленным иммунитетом может возникать диссеминированная инфекция в результате либо первичной инфекции, либо реактивации латентной инфекции.

Лабораторная диагностика

Вирус определяют по ЦПЭ в клеточной культуре. Он идентифицируется с помощью теста с флуоресцентными антителами. Выявляются включения типа «совиного глаза». Диагностическим показателем служит четырехкратное и более увеличение титра антител в сыворотке крови в фазе выздоровления.

Лечение

При лечении пневмонии и ретинита назначают ганцикловир. Ацикловир неэффективен.

Профилактика

Вакцины нет. Ганцикловир применяется для профилактики ретинита. Нельзя переливать новорожденным или пациентам с иммунными нарушениями кровь с антителами к ЦМВ.

Вирус Эпштейна–Барр

Заболевания

Инфекционный мононуклеоз; болезни, связанные с лимфомой Беркитта у детей в Восточной Африке.

Характеристика

Вирус имеет оболочку, нуклеокапсид икосаэдрической формы и линейную двухцепочечную ДНК. Вирион не содержит полимеразу. Имеется только один серотип.

Способ передачи

Вирус обнаруживают в ротоглотке человека и В-лимфоцитах. Передается в основном через слюну.

Патогенез

Вирус внедряется в клетки эпителия глотки, распространяется в шейные лимфатические узлы, а затем перемещается с кровью в печень и селезенку. Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) может находиться в латентном состоянии в В-лимфоцитах.

Лабораторная диагностика

Этот вирус изолируют редко. Характерен лимфоцитоз, в том числе появление атипичных лимфоцитов. Тест на гетерофильные антитела (антитела Форссмана), как правило, положительный (моноспот-тест). Гетерофильные антитела агглютинируют эритроциты овец или лошадей. Диагностическим признаком служит значительный рост ВЭБ-специфических антител к вирусным антигенам капсида.

Лечение

Эффективных лекарственных препаратов не существует.

Профилактика

Вакцин не существует.

Вирус герпеса человека 8-го типа

ВГЧ-8 является причиной возникновения саркомы Капоши, чаще у пациентов со СПИДом. Передается половым путем. Диагностику проводят путем морфологического исследования биопсийного материала из области поражения. Выявляются веретенообразной формы клетки и экстравазация эритроцитов. Области поражения имеют фиолетовый цвет из-за скопления эритроцитов. Специфических противовирусных лекарственных препаратов и вакцин нет.

Вирус натуральной оспы

Заболевание

Оспа, вызываемая данным вирусом, была ликвидирована с помощью вакцинации. Последний известный случай заражения был зарегистрирован в 1977 г. в Сомали.

Характеристика

Вирус натуральной оспы — самый крупный по размерам из всех вирусов. Линейная двухцепочечная ДНК вируса заключена в оболочку. Вирион содержит ДНК-зависимую РНК-полимеразу. Существует только один серологический тип.

Способ передачи

Передается воздушно-капельным путем или при непосредственном контакте с поврежденной вирусом кожей.

Патогенез

Вирус инфицирует клетки слизистой оболочки верхних дыхательных путей, затем попадает в регионарные лимфатические узлы и посредством вирусемии, с током крови, переносится в печень, селезенку и кожу. Поражения на коже возникают в следующем порядке: пятна, папулы, пузырьки, пустулы, корка.

Лабораторная диагностика

Вирус определяют по ЦПЭ в клеточной культуре или по появлению очагов поражения на хориоаллантоисной мембране. При электронной микроскопии выявляются типичные частицы; при световой микроскопии наблюдаются цитоплазматические включения. С помощью преципитационного теста в жидкости везикул могут быть обнаружены вирусные антигены. Диагностическим признаком служит четырехкратное и более увеличение титра антител в сыворотке крови у пациентов в фазе выздоровления.

Лечение

Не существует.

Профилактика

Существует вакцина, содержащая живой ослабленный вирус. В настоящее время эта вакцина не используется, за исключением войсковых частей, так как болезнь была ликвидирована.

Вирус контагиозного моллюска

Вызывает контагиозный моллюск. Для заболевания характерны розоватые папулезные поражения кожи, в центральной части папулы имеется втяжение. Высыпания локализуются на лице, обычно вокруг глаз. Вирус передается при прямом контакте. Диагностируется клинически; лабораторных анализов не проводится. Не существует антивирусной терапии, вакцины нет. При лечении обширных поражений, которые возникают у пациентов с иммунодефицитом, применяют цидофовир.

ДНК-содержащие вирусы без оболочки (гл. 38)

Аденовирус

Заболевания

Респираторные заболевания верхних и нижних дыхательных путей, особенно распространены фарингит и пневмония. Кишечные штаммы вызывают диарею, другие — саркому у животных, но не у человека.

Характеристика

Вирус без внешней оболочки, с нуклеокапсидом икосаэдрической формы и линейной двухцепочечной ДНК. Вирион не содержит полимеразу. Насчитывают 41 серотип вируса, часть из которых связаны с конкретными заболеваниями.

Способ передачи

В первую очередь передается воздушно-капельным путем; возможно ятрогенное заражение глаз, кишечные штаммы вируса передаются фекально-оральным путем.

Патогенез

Вирус инфицирует преимущественно эпителий дыхательных путей и глаза. После первичного заражения непрерывно размножается; медленная продукция вируса без клинических симптомов может происходить в глотке.

Лабораторная диагностика

Вирус определяют по ЦПЭ в клеточной культуре. Идентифицируется с помощью теста с флуоресцентными антителами или реакции связывания комплемента. Диагностическим признаком служит рост титра антител в сыворотке у пациентов в фазе выздоровления.

Лечение

Не существует.

Профилактика

Живая вакцина против серотипов вируса 3, 4 и 7 используется в войсковых частях с целью профилактики воспаления легких.

Вирус папилломы человека

Заболевания

Вирус вызывает папилломы (бородавки), остроконечные кондиломы (генитальные бородавки), связанные с раком шейки матки и полового члена.

Характеристика

Вирус, не покрытый внешней оболочкой, с нуклеокапсидом икосаэдрической формы и кольцевой двухцепочечной ДНК. Вирион не содержит полимеразу. Существует, по крайней мере, 60 типов, которые различаются последовательностью аминокислот ДНК, а не по антигенности. Многие виды инфицируют эпителий и вызывают папилломы в определенных участках тела.

Способ передачи

Прямой контакт кожи с вирусом или слизистой оболочкой гениталий.

Патогенез

Два ранних вирусных гена, *E6* и *E7*, кодируют белки, подавляющие активность белков, кодируемых генами-супрессорами опухолей, например геном *p53* и геном ретинобластомы.

Лабораторная диагностика

Диагноз ставится на основании клинических данных, путем обнаружения койлоцитов в области поражения. Используется ДНК-гибридизация. Выделение вирусов и серологические тесты не проводятся.

Лечение

Наиболее часто используются подофиллин или жидкий азот. Применяется также альфа-интерферон.

Профилактика

Используется вакцина, содержащая капсидные белки четырех типов вируса папилломы человека (6, 11, 16 и 18). Лечение зависит от места поражения: жидкий азот используют для удаления папиллом на коже, подофиллин — на гениталиях, и салициловую кислоту — на подошвах.

Парвовирус B19

Заболевания

Инфекционная эритема (синдром следа пощечины — slapped cheek syndrome), апластическая анемия, артрит и водянка плода.

Характеристика

Вирус, не покрытый внешней оболочкой, с нуклеокапсидом икосаэдрической формы и одноцепочечной ДНК. Вирион не содержит полимеразу. Имеется только один серотип.

Способ передачи

Передается воздушно-капельным путем и трансплацентарно.

Патогенез

Вирус инфицирует преимущественно эритробласты, в результате чего у пациентов с наследственной анемией возникает апластическая анемия; развитие им-

мунных комплексов вызывает появление сыпи и артрита. Вирус может заражать плод и вызвать тяжелую анемию, что приводит к застойной сердечной недостаточности и отекам (водянка плода).

Лабораторная диагностика

Проводятся серологические тесты.

Лечение

Не существует.

Профилактика

Не существует никаких лекарств или вакцин.

РНК-содержащие вирусы, покрытые оболочкой (гл. 39)

Вирусы гриппа

Заболевания

Грипп. Вирус гриппа А является главной причиной эпидемий, распространяющихся по всему миру (пандемий): пандемия в 2009 г. была вызвана штаммом H1N1 вируса гриппа А свиного происхождения.

Характеристика

Вирус имеет внешнюю оболочку (суперкапсид), спиральной формы нуклеокапсид и сегментированную одноцепочечную антисмысловую РНК. Вирион содержит РНК-полимеразу. Двумя основными антигенами (гликопротеинами) являются гемагглютинин (HA) и нейраминидаза (NA), выступающие над мембраной (шипы). Антигенный сдвиг в этих белках в результате рекомбинации сегментов РНК служит основной причиной эпидемий гриппа, вызванных вирусом гриппа А. Вирусы гриппа А у животных являются источником новых сегментов РНК. Антигенный дрейф из-за мутаций также вносит вклад в изменчивость вируса. Результат таких антигенных сдвигов и генетического дрейфа — наличие многих серотипов. Антигенность белка внутреннего нуклеокапсида определяет принадлежность вируса к A, B или C типам вируса гриппа.

Способ передачи

Передается воздушно-капельным путем.

Патогенез

Зона инфекции ограничивается в основном эпителием дыхательных путей.

Лабораторная диагностика

Наиболее часто используется ИФА для выявления антигена вируса гриппа в дыхательных путях. Вирус растет в культуре клеток и куриных эмбрионах, может быть обнаружен с помощью методов гемоадсорбции или гемагглютинации. Он идентифицируется по ингибированию гемагглютинации и по связыванию комплемента. Диагностическим является четырехкратное и более увеличение титра антител в сыворотке пациентов в фазе выздоровления.

Лечение

Препарат выбора — осельтамивир (Тамифлю). Эффективен и занамивир, также являющийся ингибитором нейраминидазы. Амантадин и ремантадин более не используются из-за широко распространившейся устойчивости вирусов.

Профилактика

Доступны два типа вакцин: (1) убитая вакцина (субъединичная), содержащая очищенные антигены гемагглютинина (HA) и нейраминидазы (NA); (2) вакцина, содержащая живой, чувствительный к температуре окружающей среды мутант вируса гриппа. Вирус, содержащийся в живой вакцине, размножается в прохладных условиях носовых ходов, где он вызывает секрецию IgA, но не в дыхательных путях, где температура более высокая. Обе вакцины содержат штаммы вирусов гриппа A и B, которые в настоящее время вызывают заболевание гриппом. Убитая вакцина не обладает высокой иммуногенностью и должна вводиться ежегодно. Вакцина против «сезонного» гриппа состоит из двух штаммов вируса гриппа A (H3N2 и HlN1) и одного штамма вируса гриппа B. Вакцина против «свиного» гриппа содержит только новый штамм HlNl свиного происхождения. Осельтамивир (Тамифлю) можно использовать для профилактики неиммунизированных людей, которые, вероятно, контактировали с вирусом.

Вирус кори

Заболевания

Корь. Редким отдаленным осложнением является подострый склерозирующий панэнцефалит.

Характеристика

Вирус покрыт внешней оболочкой (суперкапсидом), имеет спиральный нуклеокапсид и сегментированную одноцепочечную антисмысловую РНК. Вирион содержит РНК-полимеразу. Имеется только один серотип.

Способ передачи

Передается воздушно-капельным путем.

Патогенез

Первоначально инфекция распространяется в верхних дыхательных путях. Далее вирус попадает в регионарные лимфатические узлы, затем через кровь в другие органы, в том числе в кожу. В гиперплазированных тканях можно обнаружить гигантские ретикулоэндотелиоциты (клетки Уортина–Финкельдея), появление которых коррелирует с развитием пневмонии и энцефалита. Появление макулопапулезной сыпи связано с реакцией клеточного иммунитета, обусловленной цитотоксическими Т-клетками, атакующими инфицированные вирусом эндотелиальные клетки сосудов в коже.

Лабораторная диагностика

Вирус редко удается изолировать. При необходимости используются серологические тесты.

Лечение

Противовирусная терапия не доступна.

Профилактика

Применяемая для профилактики вакцина содержит живой ослабленный вирус. Обычно она назначается в комбинации с вакцинами, содержащими вирусы эпидемического паротита и краснухи.

Вирус эпидемического паротита

Заболевания

Эпидемический паротит (свинка). Редким осложнением является бесплодие из-за возникающего двустороннего орхита.

Характеристика

Вирус заключен во внешнюю оболочку (суперкапсид), имеет нуклеокапсид спиральной формы и сегментированную одноцепочечную антисмысловую РНК. Вирион содержит РНК-полимеразу. Обнаружен только один серотип.

Способ передачи

Передается воздушно-капельным путем.

Патогенез

Первоначальным участком инфекции служат верхние дыхательные пути. Далее вирус распространяется в локальные лимфатические узлы, а затем через кровь в другие органы, особенно околоушные железы, яички, яичники, мозговые оболочки и поджелудочную железу.

Лабораторная диагностика

Вирус эпидемического паротита может быть выделен в клеточной культуре и идентифицирован с помощью гемоадсорбции. Диагноз можно поставить также с помощью серологических методов.

Лечение

Противовирусной терапии не существует.

Профилактика

Применяются комбинированные вакцины, содержащие вирусы кори и краснухи.

Вирус краснухи

Заболевания

Краснуха. Синдром врожденной краснухи характеризуется врожденными пороками развития сердечно-сосудистой и центральной нервной системы, а также длительным выделением вируса. Частота возникновения врожденной краснухи была значительно снижена после широкого использования вакцины.

Характеристика

Вирус заключен во внешнюю оболочку (суперкапсид), имеет нуклеокапсид икосаэдрической формы и несегментированную одноцепочечную смысловую РНК. Вирион не содержит РНК-полимеразу. Обнаружен только один серотип.

Способ передачи

Передается воздушно-капельным путем и через плаценту от матери к плоду.

Патогенез

Первоначальным местом локализации инфекции является носоглотка, откуда вирусы попадают в регионарные лимфатические узлы, затем через кровоток в кожу. Появление сыпи связано как с репликацией вируса, так и с имеющимся иммунным поражением. При инфицировании матери вирус размножается в плаценте и затем распространяется на эмбриональную ткань. Если заражение происходит во время первого триместра беременности, у ребенка наблюдается высокая частота врожденных пороков развития.

Лабораторная диагностика

Вирус растет в клеточной культуре, выявляется интерференцией при образовании скопления вирусов Коксаки (интерференция — процесс, при котором один вирус подавляет репродукцию другого вируса и течение вызываемого им

инфекционного процесса), не вызывает ЦПЭ в клеточной культуре. Для определения того, иммунизирована ли взрослая женщина против вируса краснухи, один из образцов сыворотки крови используется для обнаружения IgG-антител с помощью реакции ингибирования гемагглютинации. Для определения недавнего заражения вирусом может быть использован либо один образец сыворотки для определения IgM, либо парные образцы сыворотки, взятые в острой фазе инфекции и фазе реконвалесценции, определяющей титр специфических IgG-антител.

Лечение

Противовирусная терапия отсутствует.

Профилактика

Применяется вакцина, содержащая живой ослабленный вирус. Обычно она назначается в комбинации с вакцинами против кори и эпидемического паротита.

Вирус парагриппа

Заболевания

Бронхиолит у детей раннего возраста, круп у молодых людей и обычная простуда у взрослых.

Характеристика

Вирус имеет оболочку, нуклеокапсид спиральной формы и несегментированную одноцепочечную антисмысловую РНК. Вирион содержит РНК-полимеразу. В отличие от вирусов гриппа, антигенность гемагглютинина и нейраминидазы вируса парагриппа стабильна. Имеется четыре серотипа.

Способ передачи

Передается воздушно-капельным путем.

Патогенез

Инфицирование и гибель дыхательного эпителия без системного распространения вируса по организму. Отличительным признаком инфицирования парагриппом является наличие многоядерных гигантских клеток (представляющих собой симпласты с 10–20 ядрами), появление которых вызвано вирусным белком слияния.

Лабораторная диагностика

Выделяемый в культуре клеток вирус обнаруживается с помощью гемоадсорбции. Для идентификации вируса используются метод иммунофлуоресценции и четырехкратное и более увеличение титра антител.

Лечение

Не существует.

Профилактика

Профилактических вакцин или лекарств нет.

Респираторный синцитиальный вирус

Заболевания

РСВ является наиболее распространенной причиной бронхиолита и пневмонии у детей раннего возраста, у детей старшего возраста вызывает отит.

Характеристика

Вирус заключен во внешнюю оболочку (суперкапсид), имеет нуклеокапсид спиральной формы и несегментированную одноцепочечную антисмысловую РНК. Вирион содержит РНК-полимеразу. В отличие от других парамиксовирусов, РСВ имеет только белок слияния в шипах на поверхности. Он не содержит гемагглютинин. Обнаружен только один серотип.

Способ передачи

Передается воздушно-капельным путем.

Патогенез

Инфекцией поражаются в первую очередь нижние дыхательные пути у детей без системного распространения вируса. Вносит вклад в патогенез, по всей видимости, иммунный ответ.

Лабораторная диагностика

Антиген РСВ в дыхательных путях обнаруживают с помощью иммуноферментного анализа (экспресс-тест на антиген). Выделяют вирус на культуре клеток. Выявляются также многоядерные гигантские клетки. Для идентификации вируса используется метод иммунофлуоресценции. Для диагностики у детей серологические методы не используют.

Лечение

Для детей старшего возраста применяют препарат рибавирина в форме аэрозоля.

Профилактика

Эффективна пассивная иммунизация, осуществляемая препаратом паливизумаб (моноклональные антитела) или с помощью иммуноглобулинов от детей, кото-

рые контактировали с вирусоносителями. Мытье рук и использование перчаток может предотвратить вспышки нозокомиальных инфекций в родильных домах.

Коронавирус

Заболевания

Простуда и острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) — тяжелый острый респираторный синдром.

Характеристика

Вирус имеет внешнюю оболочку, нуклеокапсид спиральной формы и однофрагментную несегментированную одноцепочечную смысловую РНК. Вирион не содержит РНК-полимеразу. Существует два серотипа.

Способ передачи

Передается воздушно-капельным путем. Коронавирус животных может быть источником инфицирования человека.

Патогенез

Инфекция, как правило, ограничивается клетками слизистой оболочки дыхательных путей. По меньшей мере 50% случаев инфекций протекают бессимптомно. Иммунитет бывает кратковременным, и, как правило, происходит повторное заражение.

Лабораторная диагностика

Диагноз ставится по клиническим признакам. Разработанные тесты на основе антител и ПЦР используются редко.

Лечение

Не существует.

Профилактика

Профилактических вакцин или лекарств нет.

Вирус бешенства

Заболевания

Бешенство (характеризуется развитием тяжелого энцефалита).

Характеристика

Пулевидной (палочковидной) формы вирус, заключенный во внешнюю оболочку (суперкапсид), с нуклеокапсидом спиральной формы и однофрагментной

несегментированной одноцепочечной антисмысловой РНК. Имеется только один серотип.

Способ передачи

Главным резервуаром служат дикие животные — скунсы, еноты и летучие мыши. Передача вируса человеку может происходить при укусе животного или воздушно-капельным путем со слюной летучих мышей. В США собаки редко участвуют в передаче вируса, потому что там хорошо организована иммунизация собак, но в развивающихся странах собаки часто участвуют в распространении вируса.

Патогенез

Вирусный рецептор представлен ацетилхолиновым рецептором. Вирус реплицируется в месте укуса, а затем по аксонам нервов попадает в центральную нервную систему. После репликации в головном мозге он мигрирует на периферию, к слюнным железам, где попадает в слюну. При укусе больного энцефалитом животного инфицированная слюна попадает в рану и может стать причиной заболевания человека.

Лабораторная диагностика

При окрашивании образца тканей флуоресцентными антителами или различными красителями можно обнаружить цитоплазматические включения, называемые тельцами Негри. Вирус культивируется в культуре клеток, но этот метод занимает слишком много времени, чтобы использовать его при определении показаний к вакцинации. Серологические тесты применяют для диагностики только в случае, когда имеется клиническая картина инфекции. Поскольку антитела образуются медленно, их окружение используется для решения вопроса об иммунизации укушенного человека. Для людей, профессия которых связана с высокой степенью риска, серологические тесты также используются для оценки иммунного ответа на профилактическую вакцинацию.

Лечение

Противовирусная терапия недоступна.

Профилактика

Меры профилактики бешенства до контакта людей с зараженными животными включают только применение вакцины. После контакта необходимы: (1) промывание раны; (2) введение антирабического иммуноглобулина (пассивная иммунизация), в основном вокруг раны, и (3) введение инактивированной вакцины, полученной в культуре клеток человека (активная иммунизация). Решение о применении иммунной сыворотки и вакцины зависит от обстоятельств. Профилактика бешенства у собак и кошек с помощью убитой вакцины значительно снизила заболеваемость человека.

РНК-содержащие вирусы без оболочки (гл. 40)

Вирус полиомиелита

Заболевания

Паралитический полиомиелит и асептический менингит. Полиомиелит был ликвидирован в Западном полушарии и во многих других странах.

Характеристика

Вирус имеет нуклеокапсид с одноцепочечной смысловой РНК. Геномная РНК выступает в качестве мРНК и транслируется в один большой полипептид, который расщепляется кодируемой вирусом протеазой для формирования функциональных вирусных белков. Вирион не содержит РНК-полимеразу. Существует три серотипа вируса.

Способ передачи

Передается фекально-оральным путем. Человек является естественным резервуаром вируса.

Патогенез

Вирус размножается в глотке и желудочно-кишечном тракте, может попадать в регионарные лимфатические узлы, а затем с током крови — в центральную нервную систему. Большинство инфекций протекает бессимптомно или нетяжело. Асептический менингит возникает чаще, чем паралитический полиомиелит. Паралич развивается в результате гибели моторных нейронов, преимущественно клеток передних рогов спинного мозга. Патогенез синдрома (постполиомиелитический синдром) не изучен.

Лабораторная диагностика

Выделение вируса из спинномозговой жидкости указывает на инфекцию центральной нервной системы. Выделение вируса из стула указывает на наличие колонизации, но не обязательно на заболевание. Вирус полиомиелита может быть найден в желудочно-кишечном тракте бессимптомных носителей. Вирус определяют по ЦПЭ в клеточной культуре, а также в реакции нейтрализации с типоспецифической антисывороткой. Диагностическим признаком служит и значительный рост титра антител в сыворотке крови пациентов в фазе выздоровления.

Лечение

Противовирусная терапия не доступна.

Профилактика

Заболевание можно предотвратить применением инактивированной вакцины (вакцины Солка) и живой ослабленной вакцины (вакцины Сэбина). Обе эти вакцины вызывают образование гуморальных антител, которые нейтрализуют вирус в крови. Однако только пероральное введение вызывает образование IgA в кишечнике, что прерывает цепь передачи вируса, предотвращая инфекцию желудочно-кишечного тракта. Вакцина Сэбина была предпочтительнее вакцины Солка в течение многих лет по той причине, что она вызывает иммунитет на более длительный срок и вводится перорально, а не путем инъекции. Однако было зафиксировано несколько случаев паралитического полиомиелита, связанного с реактивацией вакцинного штамма вируса. В связи с этим в настоящее время в США рекомендуется использование убитой вакцины.

Вирус Коксаки

Заболевания

Наиболее значимыми заболеваниями являются асептический менингит, герпетическая ангина, плевродиния эпидемическая, миокардит, перикардит, а также ящур. Кроме того, вирус Коксаки B4 может быть причиной юношеского диабета, так как он вызывает это заболевание у мышей.

Характеристика

Вирус имеет нуклеокапсид с одноцепочечной смысловой РНК. Вирион не содержит РНК-полимеразу. Вирусы групп A и B определяются по различию их патогенности у мышей. В каждой группе вируса существует несколько серотипов.

Способ передачи

Передается фекально-оральным путем.

Патогенез

Первоначальным местом возникновения инфекции является ротоглотка, но в основном поражается желудочно-кишечный тракт. Вирус распространяется кровью в различные органы.

Лабораторная диагностика

Вирус определяют по ЦПЭ в клеточной культуре, а также посредством реакции нейтрализации с использованием типоспецифической антисыворотки. Диагностическим признаком служит также значительный рост титра антител в сыворотке крови пациентов в фазе выздоровления.

Лечение

Противовирусная терапия не доступна.

Профилактика

Вакцин нет.

Риновирусы

Заболевания

Обычная простуда (ОРВИ).

Характеристика

Вирус имеет нуклеокапсид с одноцепочечной смысловой РНК. Вирион не содержит РНК-полимеразу. Существует более 100 серотипов, что объясняет столь частое появление простудных заболеваний. Риновирусы разрушаются в кислой среде желудка и, следовательно, не размножаются в желудочно-кишечном тракте, в отличие от других пикорнавирусов, таких как вирус полиомиелита, вирус Коксаки и энтеровирусы (ECHO-вирус), устойчивых к кислой среде желудка.

Способ передачи

Передаются воздушно-капельным путем, а также переносятся руками после контакта со слизистой носа.

Патогенез

Распространение инфекции ограничивается слизистой оболочкой верхних дыхательных путей и конъюнктивой глаз. Вирус лучше размножается при более низкой температуре в носу и хуже при 37 °C, что и объясняет его неспособность поражать нижние отделы дыхательных путей.

Лабораторная диагностика

Лабораторные тесты редко используются в клинике. Вирус может быть выделен из смывов носа или горла и выращен в культуре клеток. Серологические тесты не используются.

Лечение

Противовирусная терапия отсутствует.

Профилактика

Вакцины нет, поскольку существует слишком много серотипов вируса.

Вирус Норуолк (норовирус)

Заболевание

Гастроэнтерит (водянистая диарея).

Характеристика

Вирус не покрыт внешней оболочкой, имеет нуклеокапсид икосаэдрической формы и однофрагментную одноцепочечную смысловую РНК. Вирион не содержит полимеразу. Число серотипов не определено.

Способ передачи

Передается фекально-оральным путем.

Патогенез

Распространение инфекции, как правило, ограничивается клетками слизистой оболочки кишечника. Многие заболевания протекают бессимптомно. Иммунитет часто бывает краткосрочным, и происходит повторное заражение.

Лабораторная диагностика

Диагноз ставится по клиническим данным. ПЦР-тест используется нечасто.

Лечение

Противовирусных препаратов нет. При диарее назначают прием жидкости и электролитов.

Профилактика

Вакцин или лекарств нет.

Ротавирус

Заболевания

Ротавирусная инфекция является причиной возникновения гастроэнтерита (поноса), особенно у маленьких детей.

Характеристика

Вирус не покрыт внешней оболочкой, имеет двухслойный капсид и двухцепочечную РНК, состоящую из 11 сегментов. Вирион содержит РНК-полимеразу. Ротавирус устойчив к кислой среде желудка и может достигать тонкой кишки. Существует по крайней мере шесть серотипов вируса.

Способ передачи

Ротавирусная инфекция передается фекально-оральным путем.

Патогенез

Распространение ротавирусной инфекции ограничивается желудочно-кишечным трактом, в особенности тонким кишечником.

Лабораторная диагностика

Обнаружение ротавирусов в кале методом ИФА. Из клинических образцов выделение вируса не проводится.

Лечение

Противовирусных препаратов не существует.

Профилактика

Имеется две вакцины против ротавируса. Одна — живая ослабленная вакцина, которая содержит наиболее распространенный серотип ротавируса (G1), а другая — живая вакцина, состоящая из пяти штаммов ротавируса.

Вирусы гепатита (гл. 41)

Вирус гепатита A

Заболевания

Гепатит А.

Характеристика

Вирус имеет не покрытый внешней оболочкой нуклеокапсид, одноцепочечную смысловую РНК, не содержит полимеразу. Обнаружен только один серотип.

Способ передачи

Инфекция передается фекально-оральным путем. В отличие от вирусов гепатита В и гепатита С, распространяющихся через кровь, такая передача вируса гепатита А (HAV) происходит достаточно редко, так как вирусемия появляется на короткое время и с низким титром.

Патогенез

Вирус размножается в желудочно-кишечном тракте, а затем попадает в печень в течение краткого периода вирусемии. Вирус не обладает цитопатическим эф-

фектом для гепатоцитов. Гепатоцеллюлярные повреждения обусловлены иммунной атакой цитотоксических Т-клеток.

Лабораторная диагностика

Наиболее часто для диагностики острого вирусного гепатита А используют определение IgM-антител. Выделение вируса из клинических образцов не производится.

Лечение

Противовирусных препаратов не существует.

Профилактика

Имеется вакцина, содержащая убитый вирус. Введение иммуноглобулина в течение инкубационного периода в ряде случаев смягчает течение болезни.

Вирус гепатита В

Заболевания

Гепатит В; может быть причиной развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Характеристика

Вирус заключен во внешнюю оболочку, имеет неполную кольцевую двухцепочечную ДНК, т. е. в одной из цепей утеряна примерно одна треть нуклеотидов, а другая цепь «никирована» (ковалентно не связана). Вирион содержит ДНК-полимеразу. Закодированная в геноме вируса гепатита В (HBV) полимераза функционирует в качестве обратной транскриптазы, используя вирусную мРНК как матрицу для синтеза геномной ДНК. Существует три важных антигена: поверхностный антиген, коровый (ядерный) антиген и е-антиген. В сыворотке пациента преобладают длинные палочковидные и сферические формы, состоящие исключительно из поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg). Имеется только один серотип, который определяется поверхностным антигеном.

Способ передачи

Передается через кровь, во время родов и при половом акте.

Патогенез

В результате иммунной атаки цитотоксических (CD8) Т-клеток происходит гепатоцеллюлярное поражение. Образование комплексов антиген–антитело служит причиной развития артрита, сыпи и гломерулонефрита. Около 5% заболеваний, вызваных вирусом гепатита В, приводят к хроническому носительству. В результате у пациентов возникают хронический гепатит, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома. Гепатоцеллюлярная карцинома нередко связана с интеграцией части вирусной ДНК в ДНК гепатоцитов.

Лабораторная диагностика

HBV невозможно вырастить в культуре клеток. Для диагностики обычно используются три серологических теста: определение поверхностного антигена (HBsAg), определение антител к поверхностному антигену (HBsAb), и определение антител к коровому антигену (HBcAb). Обнаружение поверхностного антигена HbsAg в течение более 6 месяцев свидетельствует о состоянии хронического носительства. Наличие е-антигена указывает на хроническое носительство, при котором воспроизводится контагиозный вирус. Кроме того, е-антиген служит важным показателем заразности. Человек, инфицированный вирусом гепатита В, у которого не обнаруживаются ни антигены вируса HBV, ни антитела к HBV, находится в скрытой (бессимптомной) фазе заболевания. Диагноз у такого пациента ставится путем обнаружения антител против корового антигена (HBcAb). Результаты этих тестов обсуждаются в гл. 41.

Лечение

Альфа-интерферон и ламивудин, ингибитор обратной транскриптазы, могут уменьшить воспаление, связанное с хроническим гепатитом В, но не устраняют хроническое носительство.

Профилактика

Существует три основных профилактических подхода: (1) использование вакцины, содержащей HBsAg в качестве иммуногена, (2) использование гипериммунных сывороточных глобулинов, полученных от доноров с высокими титрами HBsAb, и (3) информирование хронических носителей о необходимости соблюдения мер предосторожности.

Вирус гепатита С

Заболевания

Вирус вызывает гепатит С; может быть связан с развитием гепатоцеллюлярной карциномы. В США вирус гепатита С (HCC) — наиболее распространенный возбудитель, передающийся через кровь.

Характеристика

Вирус заключен во внешнюю оболочку (суперкапсид), имеет однофрагментную одноцепочечную смысловую РНК. Вирион не содержит РНК-полимеразу. Вирус гепатита С имеет несколько серотипов.

Способ передачи

Передается преимущественно через кровь, а также, вероятно, половым путем и от матери к ребенку.

Патогенез

Гепатоцеллюлярное поражение, по всей вероятности, вызвано воздействием цитотоксических Т-клеток. Репликация HCV сама по себе не убивает клетки, т. е. не вызывает цитопатический эффект. Более 50% случаев инфицирования приводит к хроническому носительству. Хроническое носительство предрасполагает к развитию хронического гепатита и гепатоцеллюлярной карциномы.

Лабораторная диагностика

При серологическом тестировании обнаруживаются антитела к HCV. Для оценки того, присутствует ли активная инфекция, может быть использован ПЦР-анализ определения концентрации вируса в крови.

Лечение

Альфа-интерферон и рибавирин смягчают проявления хронического гепатита, но не устраняют хронического носительства.

Профилактика

Посттрансфузионный гепатит можно предотвратить путем выявления антител в донорской крови. Ни вакцины, ни гипериммунные глобулины недоступны.

Вирус гепатита D

Заболевание

Гепатит D (гепатит дельта).

Характеристика

Дефектный вирус, который использует поверхностный антиген вируса гепатита B в качестве белковой оболочки. Вирус гепатита D (HDV) способен воспроизводиться только в клетках, уже инфицированных вирусом гепатита B, т. е. HBV является вспомогательным для HDV. Геном этого вируса представлен однофрагментной одноцепочечной кольцевой антисмысловой РНК. Вирион не содержит РНК-полимеразу. HDV имеет один серотип (поскольку HBV тоже имеет только один серотип).

Способ передачи

Передается преимущественно через кровь, а также половым путем и от матери к ребенку.

Патогенез

Гепатоцеллюлярное поражение, по всей вероятности, вызвано воздействием цитотоксических Т-клеток. Как правило, развиваются хронический гепатит и состояние хронического носительства.

Лабораторная диагностика

При серологическом тестировании обнаруживаются либо дельта-антиген, либо антитела к дельта-антигену.

Лечение

Альфа-интерферон смягчает течение хронического гепатита, но не устраняет хронического носительства.

Профилактика

Профилактика инфекции, вызванной HBV, с помощью вакцины против гепатита B и применение гипериммунных глобулинов предохраняет и от заражения HDV.

Вирус гепатита E

Вызывает вспышки гепатита, в первую очередь в развивающихся странах. Как и вирус гепатита A, вирус гепатита E передается фекально-оральным путем, не вызывает ни состояния хронического носительства, ни цирроза печени, ни гепатоцеллюлярной карциномы. Противовирусной терапии не существует, вакцины против гепатита E нет.

Арбовирусы (гл. 42)

Все арбовирусы передаются через членистоногих (*Arthropoda*), таких как комары и клещи, от резервуара диких животных на человека.

Восточный вирус лошадиного энцефалита

Член семейства тогавирусов. Вызывает развитие энцефалита в районах, расположенных вдоль восточного побережья США. Энцефалит протекает очень тяжело, но развивается достаточно редко. Передается человеку (и лошадям) комарами от мелких диких птиц, таких как воробьи. Люди и лошади являются «тупиковыми хозяевами», поскольку уровень виремии низкий. Противовирусной терапии и вакцины для человека нет.

Западный вирус лошадиного энцефалита, вирус энцефалита Сент-Луиса, вирус калифорнийского энцефалита и вирус лихорадки Западного Нила

Способы передачи всех этих вирусов энцефалита схожи, т. е. они попадают к человеку от комаров и от мелких диких птиц. Однако имеются небольшие различия: вирусы принадлежат к разным семействам и вызывают заболевания в разных географических районах. Более подробную информацию см. в гл. 42.

Вирус желтой лихорадки

Член семейства флавивирусов. Вызывает желтую лихорадку у жителей тропических районов Африки и Южной Америки. Вирус желтой лихорадки «джунглей» передается от обезьян к человеку через комаров. Вирус желтой лихорадки «городов» передается от человека к человеку через комаров рода *Aedes*, т. е. человек служит резервуаром для «городской» формы желтой лихорадки. Человек не является тупиковым хозяином, поскольку уровень виремии достаточно высок. Противовирусной терапии нет. Применяется живая ослабленная вакцина для человека.

Вирус денге

Член семейства флавивирусов. Вызывает лихорадку денге у жителей Карибского региона и других тропических областей. Передается комарами рода *Aedes* от одного человека к другому. Предполагается, что резервуаром являются обезьяны. Вторичное заражение этим вирусом может привести к развитию геморрагической лихорадки денге, имеющей опасные для жизни осложнения. Противовирусной терапии и вакцины для человека нет.

Вирусы, вызывающие опухоли (гл. 43)

Т-клеточный лимфотропный вирус человека

Заболевания

Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых и связанная с Т-клеточным лимфотропным вирусом человека (HTLV) миелопатия (также известна как тропический спастический парапарез или хроническая прогрессирующая миелопатия).

Характеристика

HTLV относится к семейству ретровирусов. Заражение этим вирусом приводит к злокачественной трансформации CD4+ Т-клеток (в отличие от ВИЧ, при котором эти клетки гибнут). HTLV состоит из трех структурных генов, общих для всех ретровирусов (*gag*, *pol* и *env*), плюс два регуляторных гена (*tax* и *rex*). Тах-белок задействован в злокачественной трансформации. Он активизирует синтез ИЛ-2 (который является фактором роста Т-клеток) и рецепторов ИЛ-2. ИЛ-2 способствует быстрому росту Т-клеток, что предрасполагает к злокачественной трансформации.

Способ передачи

HTLV передается главным образом при внутривенном введении наркотиков, половым путем и при кормлении грудью. Передача в результате переливания донорской крови заметно сократилась в США, потому что донорская кровь,

содержащая антитела к HTLV, отбраковывается. Инфекция, вызванная HTLV, эндемична для некоторых географических зон, а именно Карибского региона, включая южную Флориду, для востока Южной Америки, для Западной Африки и южной Японии.

Патогенез

HTLV вызывает злокачественную трансформацию CD4+ Т-лимфоцитов путем активации синтеза ИЛ-2, как описано выше. Кроме того, он вызывает HTLV-связанную миелопатию, демиелинизирующее заболевание головного и спинного мозга. Заболевание возникает под воздействием или аутоиммунной перекрестной реакции, при которой в результате иммунной реакции на HTLV повреждаются нейроны, или под действием цитотоксических Т-клеток, которые убивают HTLV-инфицированные нейроны.

Лабораторная диагностика

Обнаружение анти-HTLV-антител в сыворотке пациента с использованием теста ИФА. Для подтверждения положительного результата ИФА-теста используется вестерн-блоттинг. С помощью ПЦР можно обнаружить РНК или ДНК HTLV в инфицированных клетках.

Лечение и профилактика

Специфическая терапия, противовирусные препараты и вакцины против HTLV отсутствуют. Превентивные меры включают отбраковывание донорской крови в случае присутствия в ней антител против HTLV, использование презервативов для предотвращения передачи инфекции половым путем и предупреждение женщин, имеющих антитела против HTLV, о необходимости воздерживаться от грудного вскармливания детей.

Вирус папилломы человека

См. раздел «ДНК-содержащие вирусы без оболочки» (с. 946).

Медленные вирусные инфекции и прионы (гл. 44)

Вирус JC (полиомавирус человека)

Член семейства паповавирусов. Вызывает прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию (ПМЛ). Заражение полиомавирусом человека широко распространено, но ПМЛ встречается только у пациентов с иммунодефицитом, например у страдающих СПИДом. Это заболевание неизменно фатально. Противовирусной терапии и вакцины нет.

Прионы

Заболевания

Болезнь Крейтцфельдта–Якоба (БКЯ); вариант болезни Крейтцфельдта–Якоба и куру, относящиеся к трансмиссивным губчатым энцефалопатиям (ТГЭ). Существует наследственная форма БКЯ, называемая синдромом Герстмана–Штраусслера–Шейнкера.

Характеристика

Прионы состоят только из белка. В их составе не обнаружены нуклеиновые кислоты, и они обладают высокой устойчивостью к ультрафиолетовому излучению, воздействию формальдегида и нагреванию. Белки прионов кодируются генами клеток хозяина. Патогенные формы увеличиваются в размерах и количестве путем агрегации, при индуцировании конформационных изменений в нормальных формах. Нормальной конформацией является альфа-спираль, ненормальной — бета-складчатая конформация. При синдроме Герстмана–Штраусслера–Шейнкера происходит мутация, увеличивающая вероятность возникновения конформационных переходов в бета-складчатую форму.

Способ передачи

В большинстве случаев БКЯ способ заражения неизвестен. Возможна передача с экстрактом гипофиза, через электроды, вживляемые в мозг, и трансплантацию роговицы глаза. Куру передается оральным путем, при проглатывании или при инъекции тканей мозга человека. В случае варианта БКЯ передача, вероятно, осуществляется алиментарным путем, во время поедания тканей мозга коровы при недостаточной их термообработке.

Патогенез

Внутри нейронов происходит агрегация прионовых волокон, накопление прионов в вакуолях (вторичных лизосомах) и их разрастание внутри нейронов, что приводит к спонгиоформной дистрофии нейронов и необратимым изменениям в мозге. Однако при этом не отмечается каких-либо процессов воспаления или иммунной реакции.

Лабораторная диагностика

При биопсии мозга выявляются губчатые изменения. Серологические тесты не используются. Прионы не могут быть выращены в культуре клеток.

Лечение

Лечения не существует.

Профилактика

Лекарственных препаратов или вакцин нет.

Вирус иммунодефицита человека (гл. 45)

Заболевания

Синдром приобретенного иммунодефицита.

Характеристика

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) заключен во внешнюю оболочку (суперкапсид). Геном состоит из двух копий (диплоид) одноцепочечной смысловой РНК. РНК-зависимая ДНК-полимераза (обратная транскриптаза) производит ДНК-копию генома, которая интегрируется в ДНК клетки хозяина. Предшественники полипептидов должны расщепляться с помощью кодируемой вирусом протеазы для производства функциональных вирусных белков. Ген *tat* кодирует белок, который активирует транскрипцию вируса. Антигенность белка gp120 подвержена быстрым изменениям, поэтому существует много серотипов.

Способ передачи

Передается с жидкостями организма, например, кровью и спермой. Кроме того, существуют трансплацентарный и перинатальный способы передачи.

Патогенез

Для внедрения ВИЧ в клетку необходимы два рецептора. Одним из этих рецепторов является CD4-белок, который в первую очередь выявляется на поверхности хелперных Т-клеток. ВИЧ поражает и убивает Т-клетки, которые предрасположены к поражению оппортунистическими инфекциями. Инфицируются также другие клетки, несущие CD4-белок на своей поверхности, например астроциты. Вторым рецептором для проникновения ВИЧ служит рецептор хемокинов (CCR5). Важным фактором вирулентности является белок NEF. Он снижает синтез белков MHC класса I, тем самым уменьшая способность цитотоксических Т-клеток уничтожать ВИЧ-инфицированные клетки. Цитотоксические Т-клетки — основная защита организма от вируса иммунодефицита человека.

Лабораторная диагностика

ВИЧ может быть выделен из крови или спермы, но обычно такой метод не применяется. Диагностика, как правило, проводится путем обнаружения антител с помощью метода ИФА в качестве тест-скрининга, а также иммуноблоттинга в качестве подтверждающего теста. Определение концентрации РНК вируса ВИЧ в плазме крови (вирусной нагрузки) производится с использованием ПЦР. В случае высокой вирусной нагрузки прогнозируется более скорое развитие СПИДа, чем при низкой вирусной нагрузке. С помощью анализа на основе ПЦР можно также обнаружить вирусную РНК в инфицированных клетках, что используют для раннего выявления инфекции, до появления антител.

Лечение

Аналоги нуклеозида, такие как зидовудин (AZT), ламивудин (Эпивир, 3TC), ставудин (Зерит, d4T), диданозин (ddI) и зальцитабин (ddC), подавляют репликацию ВИЧ, ингибируя активность обратной транскриптазы. Кроме того, используются также ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, такие как невирапин и ифавиренц. Ингибиторы протеазы, например индинавир, ритонавир и саквинавир, предотвращают расщепление предшественников полипептидов. Высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ) заключается в применении двух нуклеозидных ингибиторов и одного ингибитора протеазы. При этом происходит клиническое улучшение, но вирус сохраняется. Препарат энфувиртид, или «ингибитор слияния», блокирует процесс слияния ВИЧ с клеткой. Используется также препарат маравирок, подавляющий связывание белка gp120 оболочки вируса ВИЧ с корецептором клетки CCR-5. Эффективность лечения оппортунистических инфекций зависит от ослабленности организма и стадии развития заболевания.

Профилактика

Обязательно проводится скрининг крови на наличие антител к ВИЧ. Профилактикой станут также безопасные половые контакты. ВИЧ-инфицированным матерям и их новорожденным детям следует назначать азидотимидин (AZT) в комбинации с ингибитором протеазы или без него. При возможности случайного заражения при уколе иглой во время проведения манипуляций с инфицированными пациентами должны назначаться зидовудин (AZT), ламивудин (3TC) и ингибитор протеазы. Вакцины не существует.

Редкие вирусные патогены (гл. 46)

В данном разделе представлены только наиболее важные из редко встречающихся вирусных патогенов.

Вирус Эбола

Член семейства филовирусов. Вызывает геморрагическую лихорадку Эбола с очень высоким уровнем летальности. Животные, являющиеся резервуаром, и способ передачи инфекции человеку неизвестны. Передача вируса Эбола от человека к человеку, особенно в больницах, осуществляется с кровью и другими жидкостями организма. Диагностика проводится, как правило, на основе клинических показаний. Серологических тестов не проводится. В электронный микроскоп можно видеть длинные «нитевидные» вирионы. Культивирование вируса очень опасно и должно проводиться только в специальных лабораториях. Лекарств для противовирусной терапии, а также вакцин не существует.

Хантавирус (вирус Син Номбре)

Член семейства буниавирусов. Вызывает хантавирусный легочный синдром. Вирус Син Номбре принадлежит к робовирусам и характерен для грызунов. Ре-

зервуаром этого вируса олений хомячок, заражение происходит при вдыхании высушенных мочи и фекалий. Диагностика проводится путем обнаружения вирусной РНК в ткани легких или с помощью серологических тестов. Препаратов для противовирусной терапии и вакцины не существует.

Вирус японского энцефалита

Член семейства флавивирусов. Вызывает вспышки энцефалита у жителей стран Азии. Передается человеку комарами от зараженных птиц и свиней. Противовирусной терапии не существует. Имеется инактивированная вакцина.

Краткий обзор грибов, имеющих клиническое значение

Грибы, вызывающие кожные и подкожные микозы (гл. 48)

Дерматофиты (*Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*)

Заболевания

Эти грибы вызывают дерматофитозы головы, паховой области, стоп.

Характеристика

Представляют собой плесневые грибы, использующие кератин в качестве пищевого источника. Не являются диморфными. Большинство дерматофитов, вызывающих болезни человека, обитают на коже, за исключением *Microsporum canis*, который поражает также собак и кошек.

Способ передачи

Прямой контакт с кожей.

Патогенез

Эти грибы растут только в поверхностных ороговевших слоях кожи. Они не проникают в нижележащие ткани. Повреждения развиваются из-за воспалительной реакции на присутствие грибов. Частота инфекции повышается под воздействием влаги и тепла, например, внутри обуви. Важным элементом защиты организма являются жирные кислоты, вырабатываемые в сальных железах. Воспаление возникает в результате реакции гиперчувствительности, проявляющейся на одном участке кожи, например в области пальцев, на присутствие микроорганизмов в другом участке, например на стопах.

Лабораторная диагностика

Микроскопически при использовании препаратов, обработанных KOH, исследуются частички кожи на наличие гиф грибов. Микромицеты определяются по виду мицелия и бесполых спор после выращивания на агаре Сабуро. Серологические тесты не используются.

Кожный тест

Для определения состояния клеточного иммунитета пациента может быть использован антиген трихофитин. Не используется для диагностики дерматофитии.

Лечение

Применяют местно действующие препараты, такие как миконазол, клотримазол или толнафтат. Против дерматофитии стоп эффективна ундециленовая кислота. При лечении грибковой инфекции ногтей и дерматофитии волосистой части головы применяют гризеофульвин.

Профилактика

Необходимо следить, чтобы кожа была сухой и прохладной.

Sporothrix schenckii

Заболевания

Споротрихоз.

Характеристика

Характерен температурный диморфизм: в почве микроорганизмы имеют вид плесени, а в организме при 37 °C — вид дрожжеподобных клеток. Обитают в почве или на растительности.

Способ передачи

Споры плесневых грибов попадают в кожу при ранениях, таких как укусы, и уколах, например, шипами роз и другими острыми предметами в саду.

Патогенез

Возникают местные абсцессы или язвы с увеличением дренирующих эти зоны лимфатических узлов.

Лабораторная диагностика

В гное обнаруживаются сигарообразной формы делящиеся дрожжевые клетки. В культуре на агаре Сабуро выявляются клетки с типичной морфологией.

Внутрикожная проба

Не применяется.

Лечение

Назначают итраконазол.

Профилактика

При работе человека в саду его кожа должна быть защищена.

Грибы, вызывающие системные микозы (гл. 49)

Histoplasma capsulatum

Заболевание

Гистоплазмоз.

Характеристика

Характерен температурный диморфизм: микромицеты выглядят как дрожжи при температуре тела и в виде плесени в почве при температуре окружающей среды. Плесневые формы растут преимущественно в почве, обогащенной птичьим пометом. Эндемичны для долин рек Огайо и Миссисипи.

Способ передачи

Путем вдыхания с воздухом бесполых спор (микроконидий).

Патогенез

Микроконидии проникают в легкие и дифференцируются в клетки дрожжей. Дрожжевые клетки поглощаются альвеолярными макрофагами и размножаются в них. Постепенно возрастает иммунный ответ, и образуется гранулема. Развитие инфекции может ограничиваться этим уровнем, но при подавлении клеточного иммунитета может возникать реактивация заболевания.

Лабораторная диагностика

Мокрота или ткани должны быть исследованы с помощью микроскопии, кроме того, микромицеты можно культивировать на агаре Сабуро. Внутри макрофагов под микроскопом выявляются дрожжеподобные клетки. Диагностическим признаком служит наличие бугорчатых хламидоспор в культуре при 25 °C. Повышение титра антител в плазме крови полезно для диагностики, однако могут происходить перекрестные реакции с другими грибами (например, *Coccidioides*).

Внутрикожная проба

Антигеном является гистоплазмин, экстракт мицелия, весьма эффективный при эпидемиологической оценке распространенности инфекций. Положительный результат означает только наличие контакта с возбудителем и не может быть использован для диагностики активной инфекции. Поскольку кожная проба может индуцировать образование антител, серологические тесты должны быть сделаны в первую очередь.

Лечение

Амфотерицин B назначают при диссеминированном поражении, итраконазол — при заболевании легких.

Профилактика

Вакцин нет. Для хронического подавления у пациентов со СПИДом можно использовать итраконазол.

Coccidioides immitis

Заболевания

Кокцидиоидомикоз.

Характеристика

Характерен температурный диморфизм. При 37 °C в организме гриб образует сферулы, содержащие эндоспоры. При 25 °C в почве или на агаре в лаборатории он растет как плесень. Клетки, расположенные на кончиках гиф, дифференцируются в бесполые споры (артроспоры). Естественной средой обитания служит почва засушливых регионов, например долина Сан-Хоакин в Калифорнии и часть территории Аризоны и Нью-Мексико.

Способ передачи

Передается путем вдыхания воздушных артроспор.

Патогенез

В легких артроспоры дифференцируются в сферулы. Сферулы разрываются и выпускают эндоспоры, которые формируют новые сферулы, тем самым распространяя инфекцию в организме. Клеточная иммунная реакция сдерживает развитие инфекции у большинства людей, но при снижении иммунитета риск диссеминации заболевания повышен.

Лабораторная диагностика

Микроскопические исследования мокроты или ткани для выявления сферул и культивирование на агаре Сабуро. Рост антител типа IgM (с использованием

преципитинового теста) указывает на наличие недавней инфекции. Повышение титра IgG-антител, определяемое с помощью реакции связывания комплемента, указывает на распространение инфекции; уменьшение титра IgG-антител свидетельствует о том, что есть ответ на терапию.

Внутрикожная проба

Антигеном является либо кокцидиоидин, экстракт мицелия, либо сферулин, экстракт сферул. Проба используется для определения того, был ли пациент инфицирован. Положительный тест указывает на то, что пациент действительно был инфицирован, но не обязательно на болезнь в активной форме.

Лечение

При диссеминированном заболевании применяют амфотерицин B или итраконазол; при ограниченном заболевании легких назначают кетоконазол.

Профилактика

Вакцины и профилактических препаратов нет.

Blastomyces dermatitidis

Заболевания

Бластомикоз.

Характеристика

Характерен температурный диморфизм: микроорганизмы имеют вид плесени в почве и приобретают вид дрожжевых клеток, находясь в организме при 37 °C. В дрожжеподобной форме имеют одиночную почку с широким основанием и толстую рефрактильную стенку. Природные места обитания — богатые почвы (например, возле бобровых плотин), особенно в северных районах Среднего Запада США.

Способ передачи

При вдыхании спор (конидий).

Патогенез

Попавшие в организм вместе с вдыхаемым воздухом конидии дифференцируются в дрожжи, которые первоначально вызывают абсцесс с последующим образованием гранулемы. Диссеминированные заболевания развиваются редко, наиболее часто при этом поражаются кожа и кости.

Лабораторная диагностика

Мокроту или повреждения кожи исследуют микроскопически для выявления дрожжеподобных форм микромицетов, имеющих почкующиеся клетки с одной округлой основной клеткой большего размера. Применяется также метод посева на среду Сабуро. Серологические тесты не используются.

Внутрикожная проба

Эффективность применения внутрикожной пробы незначительна.

Лечение

Препарат выбора — итраконазол.

Профилактика

Вакцины и профилактических препаратов нет.

Paracoccidioides brasiliensis

Заболевание

Паракокцидиомикоз.

Характеристика

Характерен температурный диморфизм: имеют вид плесени в почве и приобретают форму дрожжевых клеток в организме при 37 °C. В дрожжеподобной форме микромицеты имеют вид почкующихся клеток, каждая из которых с несколькими почками (напоминают штурвал корабля).

Способ передачи

Передаются при вдыхании воздушных спор (конидий).

Патогенез

Попавшие в организм вместе с вдыхаемым воздухом конидии дифференцируются в легких в дрожжеподобные формы. Могут распространяться во многих органах.

Лабораторная диагностика

При микроскопическом исследовании дрожжеподобные клетки с несколькими почками обнаруживаются в гное или тканях. Культуры, выращенные на агаре Сабуро, имеют типичные морфологические признаки.

Внутрикожная проба

Не используется.

Лечение

Итраконазол.

Профилактика

Вакцины и профилактических препаратов нет.

Грибы, вызывающие оппортунистические микозы (гл. 50)

Candida albicans

Заболевания

Молочница, диссеминированный кандидоз и хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек.

Характеристика

Микромицеты *Candida albicans* имеют вид дрожжей, являясь частью нормальной микрофлоры слизистых оболочек, но образуют псевдогифы и гифы при внедрении в ткани. При инкубировании в сыворотке при 37 °С микромицеты в форме дрожжей образуют зародышевые трубки. Не проявляют температурного диморфизма.

Способ передачи

Представители *Candida albicans* являются частью нормальной микрофлоры кожи, слизистых оболочек и желудочно-кишечного тракта. От человека к человеку не передаются.

Патогенез

Оппортунистический патоген. Предрасполагающими факторами являются снижение клеточного иммунитета, изменения кожи и слизистых оболочек, подавление нормальной микрофлоры, наличие инородных тел. Молочница чаще всего встречается у детей раннего возраста, пациентов с ослабленным иммунитетом и людей, получающих антибактериальную терапию. Поражения кожи часто возникают на влажных поврежденных участках. Диссеминированные инфекции, такие как эндокардит и эндофтальмит, происходят у пациентов, страдающих иммунодефицитом, и у тех, кто употребляет наркотики в виде инъекций. Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек наблюдается у детей с дефектом Т-клеток, обусловливающих иммунитет к грибам рода *Candida*.

Лабораторная диагностика

При микроскопическом исследовании ткани выявляются дрожжи и псевдогифы. В случае, если обнаруживаются только дрожжи, предполагается их колонизация. Дрожжи относятся к грамположительным микроорганизмам, которые образуют колонии на агаре Сабуро. Образование зародышевых трубок и продукция хламидоспор отличают *Candida albicans* практически от всех других видов рода *Candida*. Серологические тесты не используются.

Внутрикожная проба

Используется для определения компетенции клеточного иммунитета, а не для диагностики кандидозного заболевания.

Лечение

Заболевания кожи и слизистых оболочек можно лечить перорально с помощью либо противогрибковых препаратов, таких как нистатин, либо миконазолом. При диссеминированном заболевании необходимо применять амфотерицин В. Хронический кожно-слизистый кандидоз можно лечить кетоконазолом.

Профилактика

Необходимо сократить или ликвидировать предрасполагающие факторы. Молочница ротовой полости может быть предотвращена с помощью пастилок клотримазола или нистатина для «полоскания и проглатывания». Вакцины не существует.

Cryptococcus neoformans

Заболевания

Криптококкоз, особенно криптококковый менингит.

Характеристика

Крупные инкапсулированные дрожжи. Не обладают диморфизмом. Обитают в почве, особенно там, где она обогащена голубиным пометом.

Способ передачи

Вдыхание с воздухом дрожжевых клеток.

Патогенез

Эти микроорганизмы вызывают гриппоподобный синдром или пневмонию. Они распространяются через кровоток к мозговым оболочкам. Снижение клеточного иммунитета предрасполагает к тяжелому заболеванию, но иногда случаи криптококкового менингита отмечаются и у иммунокомпетентных людей.

Лабораторная диагностика

Проводится микроскопическая визуализация инкапсулированных дрожжей в препаратах спинномозговой жидкости с помощью индийской туши. При посеве мокроты или спинномозговой жидкости на среду Сабуро в культуре вырастают колонии дрожжей. С помощью латекс-агглютинационного теста в спинномозговой жидкости обнаруживается полисахаридный капсульный антиген.

Внутрикожная проба

Не доступна.

Лечение

При менингите назначают амфотерицин В плюс флуцитозин.

Профилактика

У пациентов со СПИДом криптококковый менингит можно предотвратить с помощью перорального применения флуконазола. Вакцины не существует.

Aspergillus fumigatus

Заболевания

Основным заболеванием является инвазивный аспергиллез. Нередки аллергический бронхолегочной аспергиллез и аспергиллема (грибные шары).

Характеристика

Плесневые грибы с септированными гифами, которые разветвляются под углом, имеющим V-форму (малый угол ветвления). Диморфизм не характерен. Обитают в почве.

Способ передачи

Передаются при вдыхании воздушных спор (конидий).

Патогенез

Оппортунистический патоген. У пациентов с ослабленным иммунитетом развиваются инвазивные заболевания. Микроорганизмы врастают в кровеносные сосуды, вызывая тромбоз и инфаркт. У пациентов, имеющих полости в легких, например при туберкулезе, могут развиться «грибные шары» (аспергиллема). У людей, страдающих аллергическими заболеваниями, такими как астма, может развиться аллергический бронхолегочный аспергиллез, опосредованный IgE-антителами.

Лабораторная диагностика

Септированные гифы, врастающие в ткани, обнаруживаются под микроскопом. Внедрение гиф в ткани отличает болезнь от колонизации. При культивировании на агаре Сабуро мицелий образует характерные формы. Наблюдаются цепочки конидий, исходящие от центрального стебля. Серологические тесты обнаруживают IgG-преципитины у пациентов с аспергиллемой и IgE-антитела у пациентов с аллергическим бронхолегочным аспергиллезом.

Внутрикожная проба

Не доступна.

Лечение

При инвазивном аспергиллезе используется амфотерицин B. Некоторые поражения (грибные шары) удаляются хирургически. При аллергическом бронхолегочном аспергиллезе рекомендуется стероидная терапия.

Профилактика

Вакцины и профилактических препаратов нет.

Mucor и *Rhizopus*

Заболевание

Мукоромикоз.

Характеристика

Плесневые грибы, образующие несептированные гифы, которые обычно ветвятся под углом 90° (широкоугольное ветвление). Диморфизм не характерен. Обитают в почве.

Способ передачи

Передаются при вдыхании воздушных спор.

Патогенез

Являются оппортунистическими патогенами. Вызывают заболевания в первую очередь у пациентов с диабетом и кетоацидозом, у пациентов с лейкозом. Инфекцией поражаются, как правило, синусы и окружающие ткани. Гифы сначала проникают в слизистую, затем распространяются в нижележащие ткани и сосуды, что приводит к некрозам и инфарктам.

Лабораторная диагностика

Проводится микроскопическое исследование тканей на наличие несептированных гиф, которые ветвятся под прямым углом. При культивировании на среде

Сабуро образуется мицелий характерной формы. При микроскопическом исследовании выявляются споры, находящиеся в сумке, называемой спорангием. Серологические тесты не доступны.

Внутрикожная проба

Не используется.

Лечение

Амфотерицин B и хирургическая санация.

Профилактика

Вакцины и профилактических препаратов нет. Контроль основного заболевания, например сахарного диабета, как правило, предотвращает развитие мукоромикоза.

Pneumocystis carinii

Несмотря на то что по молекулярным свойствам *Pneumocystis jeroveci* относится к грибам, он описан в этой книге в разделе о простейших. Организм является причиной инфекций крови и тканей (см. с. 667).

Краткий обзор паразитов, имеющих клиническое значение

Простейшие кишечного тракта и мочеполовой системы (гл. 51)

Entamoeba histolytica

Заболевания

Амебная дизентерия и абсцесс печени.

Характеристика

Entamoeba histolytica является возбудителем заболевания кишечника. Подвижные амебы (трофозоиты) образуют цисты с четырьмя ядрами. Жизненный цикл включает несколько стадий: человек проглатывает цисты, которые превращаются в трофозоиты в тонком кишечнике; трофозоиты попадают в толстый кишечник и размножаются; в толстом кишечнике образуются новые цисты, которые затем попадают в фекалии.

Способ передачи и эпидемиология

Цисты передаются фекально-оральным путем. Человек является резервуаром. Инфицирование простейшими происходит во всем мире, особенно распространено в тропиках.

Патогенез

Трофозоиты внедряются в эпителий толстого кишечника и способствуют образованию колбовидной язвы. Поражение может распространяться на печень и вызывать амебный абсцесс.

Лабораторная диагностика

В стуле обнаруживаются трофозоиты или цисты. При инвазивном заболевании (например, печени) серологическое тестирование (непрямой гемагглютинационный тест) дает положительные результаты.

Лечение

При симптоматическом заболевании применяют метронидазол или тинидазол. Для бессимптомных носителей цист назначают йодохинол (дийодогидроксихин) или паромомицин.

Профилактика

Правильная утилизация отходов жизнедеятельности человека. Очистка воды. Мытье рук.

Giardia lamblia

Заболевания

Лямблиоз, особенно распространена диарея.

Характеристика

Кишечные простейшие. Трофозоит грушевидной формы имеет жгутики, цисты с четырьмя ядрами. Жизненный цикл включает несколько стадий: человек проглатывает цисты, которые образуют трофозоиты в двенадцатиперстной кишке; трофозоиты инкапсулируются и передаются с калом.

Среда обитания и пособ передачи

Цисты передаются фекально-оральным путем. Резервуарами служат человек и животные. Встречаются повсеместно.

Патогенез

Трофозоиты прикрепляются к стенке двенадцатиперстной кишки, но не внедряются в ткани. Они нарушают всасывание жиров и белков.

Лабораторная диагностика

Трофозоиты или цисты выявляются в стуле. При необходимости берут пробу из верхнего отдела тонкого кишечника.

Лечение

Метронидазол.

Профилактика

Очистка воды. Мытье рук.

Cryptosporidium parvum

Заболевания

Криптоспоридиоз, особенно распространена диарея.

Характеристика

Возбудители кишечных заболеваний. Жизненный цикл включает несколько стадий: из ооцисты высвобождаются спорозоиты; они образуют трофозоиты. Затем образуются шизонты и мерозоиты; производятся микро- и макрогаметы, которые объединяются, образуя зиготу, а затем ооцисту.

Среда обитания и способ передачи

Цисты передаются фекально-оральным путем. Резервуарами служат человек и животные. Распространены повсеместно.

Патогенез

Трофозоиты прикрепляются к стенке тонкой кишки, но не внедряются в ткани.

Лабораторная диагностика

Ооцисты выявляются в стуле при окрашивании по Цилю–Нельсену.

Лечение

Эффективной терапии не существует, однако применение паромомицина может уменьшить симптомы.

Профилактика

Профилактических мер нет.

Trichomonas vaginalis

Заболевания

Трихомониаз.

Характеристика

Возбудители урогенитальных инфекций. Имеют грушевидную форму, трофозоиты обладают жгутиками. Ни цист, ни других форм нет.

Среда обитания и способ передачи

Передаются половым путем. Человек является единственным резервуаром. Встречаются повсеместно.

Патогенез

Трофозоиты прикрепляются к стенке влагалища, вызывая воспаление и выделения.

Лабораторная диагностика

Выявление трофозоитов в секрете влагалища.

Лечение

Метронидазол назначают обоим половым партнерам.

Профилактика

Использование презервативов ограничивает передачу инфекции.

Протозойные инфекции крови и тканей (гл. 52)

Plasmodium (*Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* и *Plasmodium falciparum*)

Заболевания

Малярия.

Характеристика

Протозойные организмы инфицируют эритроциты и ткани печени, почек и мозга. Жизненный цикл состоит из нескольких стадий: половой цикл включает образование гаметогония (производство гамет) в организме человека и спорогония (производство спорозоитов) в организме комаров; бесполый

цикл (шизогония) происходит в организме человека. При укусе самки комаров *Anopheles* спорозоиты проникают в организм человека. С кровотоком они попадают в гепатоциты (экстраэритроцитарная фаза). Там размножаются и образуют мерозоиты (*Plasmodium vivax* и *Plasmodium ovale* также образуют гипнозоиты, латентная форма). Мерозоиты покидают гепатоциты и инфицируют эритроциты (эритроцитарная фаза). В эритроцитах образуются шизонты, которые выпускают еще больше мерозоитов, заражающих синхронно другие эритроциты (3 дня для *Plasmodium malariae* и 2 дня для других плазмодиев). Некоторые мерозоиты становятся соответственно мужскими и женскими гаметоцитами, которые при попадании в организм самки комара *Anopheles* высвобождают мужские и женские гаметы. Последние объединяются, чтобы произвести зиготу, в которой образуются ооцисты, содержащие много спорозоитов. Далее эти клетки освобождаются и мигрируют в слюнные железы.

Среда обитания и способ передачи

Плазмодии передаются через самок малярийных комаров. Малярия распространена в основном в тропических районах Азии, Африки и Латинской Америки.

Патогенез

Мерозоиты разрушают эритроциты, что приводит к анемии. Из-за периодического созревания мерозоитов возникает циклическая лихорадка. *Plasmodium falciparum* могут заражать эритроциты и вызывать их агрегацию, что приводит к закупорке капилляров. В результате возникает гипоксия тканей, особенно головного мозга (церебральная малярия) и почек (гемоглобинурическая лихорадка, или «лихорадка черной воды»). Гипнозоиты могут вызывать рецидивы.

Лабораторная диагностика

Плазмодии видны в мазке крови. Толстый мазок используется для обнаружения плазмодиев в крови, а тонкий мазок — для установления биологического вида.

Лечение

В случае чувствительности к препарату назначают хлорохин. При резистентности *P. falciparum* к хлорохину применяют мефлохин или хинин в сочетании с доксициклином. Примахин против гипнозоитов *Plasmodium vivax* и *Plasmodium ovale*. В тяжелых случаях используются хинидин или хинин парентерально.

Профилактика

Для профилактики в регионах, где микроорганизм чувствителен, используют хлорохин. Для плазмодиев, которые обитают в районах с высоким риском развития устойчивости к хлорохину, применяют мефлохин или доксициклин. Для

предотвращения рецидивов используют примахин. Профилактика также включает защиту от укусов комаров. Контроль численности комаров осуществляют с помощью инсектицидов и осушением мест размножения.

Toxoplasma gondii

Заболевания

Токсоплазмоз, в том числе врожденный токсоплазмоз.

Характеристика

Возбудители инфекций различных тканей. Тканевые простейшие. Жизненный цикл включает несколько стадий: цисты попадают в организм человека с фекалиями кошек или с мясом и дифференцируются в кишечнике в формы, которые вторгаются в стенку кишечника. Они заражают макрофаги и образуют трофозоиты (тахизоиты), которые быстро размножаются, убивают клетки и инфицируют другие. Цисты, содержащие брадизоиты, формируются позже. Кошки заглатывают цисты с сырым мясом, образуются брадизоиты, из которых развиваются мужские и женские гаметоциты. Последние сливаются, образуя ооцисты в кишечнике кошки, которые выделяются с калом кошки.

Среда обитания и способ передачи

Передается при поглощении цист в сыром мясе и в пищевых продуктах, загрязненных фекалиями кошек. Кроме того, заражение возможно при прохождении трофозоитов через плаценту от матери к плоду. Заражение плода происходит, только если мать была инфицирована во время беременности и если она инфицирована в первый раз, т. е. у нее еще не образовалось защитных антител. Кошки являются окончательными хозяевами, человек и другие млекопитающие — промежуточными. Встречаются повсеместно.

Патогенез

Трофозоиты попадают и вызывают инфекции разных органов, чаще головного мозга, глаз и печени. Цисты сохраняются в тканях, увеличиваются в размерах и приводят к возникновению симптомов. У пациентов с дефицитом клеточного иммунитета болезнь протекает тяжело, например энцефалит у пациентов со СПИДом.

Лабораторная диагностика

Как правило, используют серологические тесты на IgM- и IgG-антитела. Трофозоиты или цисты выявляются в тканях.

Лечение

В случае врожденного или диссеминированного заболевания применяют сульфадиазин плюс пириметамин.

Профилактика

Мясо должно быть хорошо проварено или прожарено. Беременные женщины не должны общаться с кошками, прикасаться к кошачьему туалету и употреблять в пищу сырое мясо.

Pneumocystis jeroveci

Заболевания

Пневмония.

Характеристика

Респираторный патоген. В 1988 г. была проведена реклассификация, и *Pneumocystis jeroveci* определены как дрожжи на основании молекулярных доказательств, но с медицинской точки зрения микроорганизм имеет целый ряд свойств простейших. Жизненный цикл не определен.

Среда обитания и способ передачи

Передаются при вдыхании. Резервуаром является человек. Встречается повсеместно. Большинство инфекций протекает бессимптомно.

Патогенез

Заражение простейшими вызывает воспаление альвеол. Подавление иммунитета предрасполагает к заболеванию.

Лабораторная диагностика

Микроорганизмы выявляются при микроскопировании в результате окрашивания серебром тканей легких или промывной жидкости.

Лечение

Триметоприм-сульфаметоксазол и пентамидин.

Профилактика

Триметоприм-сульфаметоксазол, а для пациентов с ослабленным иммунитетом применяют пентамидин в виде аэрозолей.

Trypanosoma cruzi

Заболевание

Болезнь Шагаса (американский трипаносомоз).

Характеристика

Простейшие, обитающие в крови и тканях организма. Жизненный цикл включает несколько стадий: циркулирующие в крови хозяина, являющегося резервуаром, трипомастиготы поглощаются клопами рода *Reduviidae*, и там образуются эпимастиготы, а затем, в кишечнике, трипомастиготы. Во время укусов клопы испражняются, и фекалии, содержащие трипомастиготы, загрязняют рану. Простейшие попадают в кровь и внутри клеток образуют амастиготы, которые затем превращаются в трипомастиготы.

Среда обитания и способ передачи

Передаются клопами рода *Reduviidae*. Резервуарами служат человек и многие животные. Встречаются в сельских районах Латинской Америки.

Патогенез

Амастиготы убивают клетки, особенно сердечной мышцы, что приводит к миокардиту. Кроме того, повреждение нейронов приводит к патологическому расширению толстой кишки (мегаколону) и мегаэзофагусу (увеличению размеров пищевода).

Лабораторная диагностика

Трипомастиготы видны в образцах крови, но в ряде случаев может потребоваться биопсия костного мозга, культивирование в пробирке, ксенодиагностика или серологические тесты.

Лечение

В случае острого заболевания применяют нифуртимокс или бензнидазол. Для лечения хронической формы эффективного препарата нет.

Профилактика

Защита от укусов насекомых. Борьба с насекомыми. При переливании крови не следует использовать кровь, в которой выявляются антитела к *T. cruzi*.

Trypanosoma gambiense и *Trypanosoma rhodesiense*

Заболевания

Сонная болезнь (африканский трипаносомоз).

Характеристика

Простейшие, обитающие в крови и тканях. Жизненный цикл включает несколько стадий: циркулирующие в крови хозяина, являющегося резервуаром,

трипомастиготы при укусе мухой цеце попадают в кишечник. Далее трипомастиготы дифференцируются в кишечнике насекомого с образованием эпимастигот, а затем в слюнных железах превращаются в метациклические трипомастиготы. Во время укусов мух цеце трипомастиготы попадают в кровь человека. Поверхностный антиген трипаносом претерпевает периодические изменения конформации, что позволяет этим простейшим избежать иммунного ответа организма человека.

Среда обитания и способ передачи

Передаются при укусе мухой цеце. Резервуаром для *Trypanosoma gambiense* служит человек. Встречаются в основном в Западной Африке. Резервуаром для *Trypanosoma rhodesiense* являются животные (особенно дикие антилопы). Встречаются в основном в Восточной Африке.

Патогенез

Трипомастиготы инфицируют мозг и вызывают энцефалит.

Лабораторная диагностика

Трипомастиготы выявляются при микроскопировании в крови на ранних стадиях и в спинномозговой жидкости на поздних стадиях развития. Используются также серологические тесты.

Лечение

На ранних стадиях заболевания применяют сурамин. Если трипаносомы проникли в центральную нервную систему, используют сурамин в сочетании с меларсопролом.

Профилактика

Защита от укусов насекомых. Борьба с насекомыми.

Leishmania donovani

Заболевания

Кала-азар (висцеральный лейшманиоз).

Характеристика

Простейшие, обитающие в крови и тканях. Жизненный цикл включает несколько стадий: макрофаги человека, содержащие амастиготы, попадают к москитам при укусе. В кишечнике москитов амастиготы дифференцируются в промастиготы, которые затем мигрируют к глотке. При укусах москитов промастиготы инфицируют макрофагов крови, и там образуются амастиготы. Последние мо-

гут заражать другие клетки ретикулоэндотелиальной системы, особенно в селезенке и печени.

Среда обитания и способ передачи

Передаются москитами (*Phlebotomus* или *Lutzomyia*). Природным резервуаром для *Leishmania donovani* в Африке, на Ближнем Востоке и в некоторых районах Китая служат в основном собаки, мелкие хищники и грызуны. Резервуаром лейшмании в Индии является человек.

Патогенез

Амастиготы убивают ретикулоэндотелиальные клетки, особенно в печени, селезенке и костном мозге.

Лабораторная диагностика

Амастиготы выявляются микроскопически в мазках костного мозга. Используются также серологические тесты. Внутрикожные пробы помогают выявить первоначальную инфекцию.

Лечение

Стибоглюконат натрия.

Профилактика

Защита от укусов насекомых. Борьба с насекомыми.

Leishmania tropica, *Leishmania mexicana* и *Leishmania braziliensis*

Простейшие *Leishmania tropica* и *Leishmania mexicana* вызывают кожный лейшманиоз, *Leishmania braziliensis* вызывает кожно-слизистый лейшманиоз. *Leishmania tropica* распространена в основном на Ближнем Востоке, в Азии и Индии, в то время как *Leishmania mexicana* и *Leishmania braziliensis* — в Центральной и Южной Америке. Все виды лейшманий передаются москитами. Основным резервуаром служат лесные грызуны. Диагноз ставится на основании выявления амастигот в мазках из пораженных участков кожи. Лечение проводится стибоглюконатом натрия. Специфических средств профилактики нет.

Редкие возбудители протозойных инфекций (гл. 53)

Acanthamoeba castellanii

Амеба, вызывающая менингоэнцефалит, а также кератит у тех, кто носит контактные линзы. Жизненный цикл включает стадии трофозоитов и цист. Пред-

ставители *Acanthamoeba castellanii* обнаружены в пресноводных озерах и в почве. Передаются при повреждении кожи или глаз. Болезнь возникает в первую очередь у пациентов с ослабленным иммунитетом. Диагностика основана на выявлении амеб в спинномозговой жидкости. Лечение пентамидином, кетоконазолом или флуцитозином в ряде случаев эффективно. Специфических средств профилактики нет.

Naegleria fowleri

Амеба, вызывающая менингоэнцефалит. Обнаружена в пресноводных озерах и почве. Жизненный цикл включает стадии трофозоита и цисты. Заражение происходит во время купания или дайвинга в загрязненных озерах. Болезнь возникает в основном у здоровых людей. Диагностика основана на обнаружении амеб в спинномозговой жидкости. Иногда эффективно лечение амфотерицином В. Специфических средств профилактики нет.

Babesia microti

Споровики, вызывающие бабезиоз. Эндемичны у грызунов, обитающих вдоль северо-восточного побережья США. Передаются человеку иксодовыми клещами. Инфицируют эритроциты, вызывая их лизис, что приводит к анемии. У пациентов с асплинией развиваются тяжелые заболевания. Диагноз ставится на основании выявления микроорганизмов в эритроцитах. Лечение проводят комбинацией хинина и клиндамицина. Специфических средств профилактики нет.

Balantidium coli

Заболевание у человека (диарею) вызывают только простейшие, обладающие ресничками. Передаются фекально-оральным путем от домашних животных, особенно свиней. Диагноз ставится на основании обнаружения трофозоитов или цист в кале. Лечение проводят тетрациклином. Специфических средств профилактики нет.

Cyclospora cayetanensis

Относятся к отряду кокцидиевых простейших. Вызывают диарею, особенно у пациентов с ослабленным иммунитетом (например, СПИДом). Передаются фекально-оральным путем. Нет данных о животных, являющихся резервуаром. Диагноз ставится на основании обнаружения ооцитов в препаратах кала окрашенных по Цилю–Нельсену. Лечение проводят триметоприм-сульфаметоксазолом. Специфических средств профилактики нет.

Isospora belli

Относятся к отряду кокцидиевых. Вызывают диарею, особенно у пациентов с ослабленным иммунитетом (например, СПИДом). Передаются фекально-оральным путем от человека или животного. Диагноз ставится на основании обнаружения ооцитов в препаратах кала, окрашенных по Цилю–Нельсену. Лечение проводят триметоприм-сульфаметоксазолом. Специфических средств профилактики нет.

Microsporidia

Группа спорообразующих облигатных внутриклеточных простейших. Существует два имеющих клиническое значение вида: *Enterocytozoon bieneusi* и *Septata intestinalis*. Являются причиной диареи, особенно у пациентов с ослабленным иммунитетом, например со СПИДом. Прередаются фекально-оральным путем от человека к человеку. Диагноз ставится на основании обнаружения спор внутри клеток в кале или кишечнике (биопсийные образцы). Лечение альбендазолом. Специфических средств профилактики нет.

Цестоды (гл. 54)

Diphyllobothrium latum

Заболевания

Дифиллоботриоз.

Характеристика

Представитель цестод (широкий лентец). Сколекс имеет две удлиненные присасывательные бороздки (ботрии). Круговые присоски или крючья отсутствуют. Беременная матка принимает форму розетки. Овальные яйца имеют крышечку на одном из концов. Жизненный цикл включает несколько стадий: человек потребляет в пищу недоваренную рыбу, в которой содержатся личинки червя (спарганум). Личинки прикрепляются к стенке кишечника и становятся взрослыми особями, содержащими беременные членики (проглоттиды). Яйца передаются с калом. В пресной воде из яиц выходят эмбрионы, которых поедают рачки. После того как рачки будут съедены пресноводной рыбой, в мышечной ткани рыб формируются личинки.

Среда обитания и способ передачи

Передаются при употреблении в пищу сырой или плохо термически обработанной пресноводной рыбы. Человек является окончательным хозяином; рачки — первыми, а рыбы, соответственно, вторыми промежуточными хозяевами. Встречаются повсеместно, но эндемичны для Скандинавии, Японии, северной и центральной части США.

Патогенез

В кишечнике солитер причиняет незначительный ущерб.

Лабораторная диагностика

Проводится выявление яиц в стуле.

Лечение

Празиквантел.

Профилактика

Необходимо употреблять правильно приготовленную рыбу, утилизировать отходы жизнедеятельности человека.

Echinococcus granulosus

Заболевания

Эхинококкоз.

Характеристика

Цестоды (собачий цепень). Сколекс имеет четыре присоски и два круга крючков. Взрослый червь имеет только три проглоттиды. Жизненный цикл включает несколько стадий: собаки заражаются при поедании внутренностей овец, например печени, которая содержит эхинококковую (гидатидную) кисту. Взрослые черви развиваются в кишечнике, и яйца передаются с калом. Яйца попадают в организм овец (и человека), и из них в кишечнике вылупляются личинки (онкосферы), которые мигрируют с током крови в различные органы, чаще в печень и мозг. Личинки образуют большие одиночные эхинококковые кисты, содержащие много протосколексов и дочерних цист.

Среда обитания и способ передачи

Передаются при употребления в пищу продуктов, загрязненных калом собак и содержащих яйца эхинококка. Собаки являются основными и окончательными хозяевами, овцы — промежуточными хозяевами, а человек — тупиковым хозяином. Эхинококки эндемичны для регионов разведения овец, например Средиземноморья, Ближнего Востока, некоторых западных штатов США.

Патогенез

Гидатидная (эхинококковая) киста обладает масс-эффектом. Кроме того, если киста разрывается, выходящие в жидкости организма антигены могут вызвать анафилактический шок.

Лабораторная диагностика

Используют серологические тесты, такие как реакция непрямой (пассивной) гемагглютинации. Проводят патологическое исследование удаленной кисты.

Лечение

Назначают альбендазол или проводят хирургическое удаление кисты.

Профилактика

Внутренности овец не должны скармливаться собакам.

Taenia saginata

Заболевания

Тениоз.

Характеристика

Цестоды (бычий цепень). Сколекс имеет четыре присоски, но крючки отсутствуют. Его проглоттида на дистальном конце, наполненная оплодотворенными яйцами, имеет от 15 до 25 маточных ответвлений. Жизненный цикл включает несколько стадий: человек употребляет в пищу недоваренную говядину, содержащую цистицерки. Личинки прикрепляются к стенке кишечника и превращаются во взрослых червей с проглоттидами, содержащими оплодотворенные яйца. Проглоттиды, расположенные на заднем конце, отделяются, переходят в кал и поедаются скотом. В кишечнике онкосферы вылупляются из яиц, проникают в кровеносные сосуды и мигрируют в скелетные мышцы, где они развиваются в цистицерки.

Среда обитания и способ передачи

Передается при употреблении в пищу сырого или плохо приготовленного мяса. Окончательным хозяином является человек, промежуточным хозяином — крупный рогатый скот. Тениоз возникает повсеместно, но эндемичен для стран Азии, Латинской Америки и Восточной Европы.

Патогенез

Солитер не вызывает существенного повреждения кишечника. В отличие от *Taenia solium*, цистицеркоз, вызванный *Taenia saginata*, не имеет характерных клинических признаков.

Лабораторная диагностика

Проглоттиды, наполненные оплодотворенными яйцами, выявляются в стуле. Яйца обнаруживаются не так часто.

Лечение

Празиквантел.

Профилактика

Говядина перед употреблением должна быть хорошо проварена или прожарена. Необходима правильная утилизация отходов жизнедеятельности человека.

Taenia solium

Заболевания

Тениоз и цистицеркоз.

Характеристика

Относится к цестодам (свиной цепень). Сколекс имеет четыре присоски и крючки, расположенные по окружности. Проглоттиды, наполненные оплодотворенными яйцами, имеют от 5 до 10 маточных ответвлений — яйцеводов. Жизненный цикл включает несколько стадий: человек употребляет в пищу недоваренную свинину, содержащую цистицерки. Личинки прикрепляются к стенке кишечника, и происходит их развитие во взрослых червей с проглоттидами, содержащими яйца. Концевые проглоттиды отделяются, переходят в кал, который поедается свиньями. В кишечнике шестикрючный зародыш (онкосфера) проникает в кровеносные сосуды и мигрирует в скелетные мышцы, где развивается в цистицерка. После употребления человеком в пищу продуктов, загрязненных человеческими фекалиями, которые содержат яйца *Taenia solium*, онкосферы проникают в кровеносные сосуды и распространяются по органам (например, мозг, глаза), где инкапсулируются и образуют цистицерки.

Среда обитания и способ передачи

Тениоз развивается при употреблении в пищу сырой или плохо проваренной или прожаренной свинины. Цистицеркоз возникает только при попадании яиц с фекалиями в загрязненной пище или воде. Человек служит окончательным хозяином, свиньи или человек — промежуточным. *Taenia* встречается повсеместно, эндемична для районов Азии, Латинской Америки и Южной Европы.

Патогенез

Солитер в кишечнике не приводит к тяжелому повреждению. Цистицерки могут распространяться и быть причиной очаговых поражений, чаще в головном мозге.

Лабораторная диагностика

Проводят выявление в стуле проглоттид, наполненных оплодотворенными яйцами. Яйца выявляются реже.

Лечение

При поражении кишечными червями и при цистицеркозе мозга назначают празиквантел.

Профилактика

Необходимо хорошо проваривать или прожаривать свинину и правильно утилизировать отходы жизнедеятельности человека.

Hymenolepis nana

В США гельминтоз, вызванный *Hymenolepis nana*, наиболее распространен. Инфекция, как правило, протекает бессимптомно. Эндемичны для юго-восточных штатов США и поражают в основном детей. Этого червя еще называют карликовым солитером из-за небольшого размера. *Hymenolepis nana* также отличается от других ленточных червей способностью яиц непосредственно инфицировать человека без необходимости использования промежуточного животного-хозяина. Диагноз ставится на основании выявления яиц в фекалиях. Лечение проводят празиквантелом. Специфических средств профилактики нет.

Трематоды (гл. 55)

Schistosoma mansoni, *S. japonicum* и *S. haematobium* (шистосомы)

Заболевания

Шистосомоз.

Характеристика

Взрослые особи трематод (шистосом, паразитирующих в просвете кровеносных сосудов) двуполые, но прикреплены друг к другу. Яйца разных видов отличаются шипами: *Schistosoma mansoni* имеет большие боковые остистые отростки; у *Schistosoma japonicum* — очень маленькие, едва заметные боковые остистые отростки; *Schistosoma haematobium* имеет концевые остистые отростки. Жизненный цикл включает несколько стадий: человек заражается церкариями, проникающими в кожу. Из церкариев образуются личинки, которые проникают в кровеносные сосуды и переносятся в печень, где становятся взрослыми. Ретроградно сосальщики мигрируют к воротной вене, достигают брыжеечных венул (*Schistosoma mansoni* и *Schistosoma japonicum*) или венул мочевого пузыря (*Schistosoma haematobium*). Яйца проникают через стенку кишечника или мочевого пузыря, откуда выделяются в среду и вылупляются в пресной воде. Личинки, обладающие ресничками (мирацидий), проникают

в улиток и размножаются, производя новое поколение свободноплавающих церкарий.

Среда обитания и способ передачи

Передаются при пенетрации церкариями кожи. Человек служит окончательным хозяином, улитки — промежуточным. Трематоды эндемичны для тропических районов: *Schistosoma mansoni* в Африке и Латинской Америке, *Schistosoma haematobium* — в Африке и на Ближнем Востоке, *Schistosoma japonicum* — в Азии.

Патогенез

Яйца, попавшие в ткани, вызывают воспаление, гранулемы, фиброз, тромбозы, обтурации и окклюзии, преимущественно в печени и селезенке. *S. mansoni* наносит повреждения в толстой кишке (нижние брыжеечные венулы), *S. japonicum* — в тонкой кишке (верхние брыжеечные венулы), а *S. haematobium* — в мочевом пузыре. Повреждения мочевого пузыря предрасполагают к развитию карциномы.

Лабораторная диагностика

Выявление яиц шистосом в кале или моче. Появление эозинофилии.

Лечение

Назначают празиквантел.

Профилактика

Необходима правильная утилизация отходов жизнедеятельности человека. Следует избегать купания в эндемичных районах.

Clonorchis sinensis (китайская двуустка)

Заболевания

Клонорхоз.

Характеристика

Относятся к трематодам (печеночным двуусткам). Жизненный цикл включает несколько стадий: человек проглатывает инцистированные личинки (метацеркарии) при употреблении в пищу недоваренной рыбы, содержащей паразитов. В двенадцатиперстной кишке незрелые сосальщики внедряются в желчные протоки, становятся взрослыми и выделяют яйца, которые попадают в кал. Яйца поедаются улитками; из яиц вылупляются и формируются мирацидии. Последние размножаются (редии), в результате образуется много свободноплавающих церкариев, которые инкапсулируются под чешуйками рыб и затем попадают в пищу человека.

Среда обитания и способ передачи

Передаются при употреблении в пищу сырой или плохо приготовленной пресноводной рыбы. Человек служит окончательным хозяином, улитки и рыбы, соответственно, первыми и вторыми промежуточными хозяевами. Эндемичны для Азии.

Патогенез

Воспаление желчных протоков.

Лабораторная диагностика

Выявление яиц *Clonorchis sinensis* в кале.

Лечение

Назначают празиквантел.

Профилактика

Употребление в пищу хорошо проваренной или прожаренной рыбы. Правильная утилизация отходов жизнедеятельности человека.

Paragonimus westermani

Заболевание

Парагонимоз.

Характеристика

Относятся к трематодам (легочные сосальщики). Жизненный цикл включает несколько стадий: человек заглатывает инцистированные личинки (метацеркарии) при употреблении в пищу недоваренного мяса пресноводных крабов, содержащего паразитов. В кишечнике незрелые сосальщики проникают в брюшную полость, и затем проходят через диафрагму в легочную паренхиму. Там они становятся взрослыми особями. Яйца попадают в бронхиолы, распространяются в окружающей среде при кашле или вновь проглатываются. В пресной воде яйца проклевываются, выпуская мирацидии, которые внедряются в улиток, размножаются в течение нескольких поколений (редии), а затем образуют много церкариев, которые заражают крабов и инкапсулируются в них.

Среда обитания и способ передачи

Передаются при употреблении в пищу сырого или плохо приготовленного мяса крабов. Человек служит окончательным хозяином, улитки и крабы, соответственно, первыми и вторыми промежуточными хозяевами. Эндемичны для Азии и Индии.

Патогенез

Воспаление и вторичная бактериальная инфекция легких.

Лабораторная диагностика

Обнаружение яиц в мокроте или кале.

Лечение

Назначают празиквантел.

Профилактика

Употребление в пищу хорошо проваренных крабов. Необходима правильная утилизация отходов жизнедеятельности человека.

Нематоды (гл. 56)

1. Кишечные инфекции

Ancylostoma duodenale и *Necator americanus*

Заболевания

Нематодоз.

Характеристика

Относятся к кишечным нематодам. Жизненный цикл включает несколько стадий: личинки проникают в организм через кожу, попадают в кровь и мигрируют в легкие. Там выходят в альвеолы, затем продвигаются вверх по трахее, попадают в глотку и проглатываются. В тонком кишечнике личинки становятся взрослыми и прикрепляются к стенкам с помощью зубов (*Ancylostoma*) или режущих пластин (*Necator*). Яйца попадают в фекалии, где образуют неинфекционные формы рабдитиформных личинок, которые затем дают начало инфекционным филяриевидным личинкам, напоминающим филярии.

Среда обитания и способ передачи

Филяриевидные личинки переходят в почву и оттуда проникают в кожу ног. Человек является единственным хозяином. Эндемичны в тропиках.

Патогенез

Вследствие кровопотери из желудочно-кишечного тракта развивается анемия («анкилостомная анемия»).

Лабораторная диагностика

Обнаружение яиц в кале. Нередко появляется эозинофилия.

Лечение

Назначают мебендазол или пирантела памоат.

Профилактика

Необходимо ношение обуви. Правильная утилизация отходов жизнедеятельности человека.

Ascaris lumbricoides (аскариды)

Заболевания

Аскаридоз.

Характеристика

Кишечные нематоды. Жизненный цикл включает несколько стадий: человек инфицируется аскаридами при заглатывании яиц червя с пищей или водой, загрязненных человеческими фекалиями. Затем в кишечнике образуются личинки. Личинки мигрируют через кровь в легкие, где они проникают в альвеолы, перемещаются вверх до бронхов и трахеи и проглатываются. В тонком кишечнике они развиваются во взрослых особей и откладывают яйца, которые переходят в кал. После попадания в теплую влажную почву в яйцах развиваются эмбрионы. Такие оплодотворенные яйца в почве становятся заразными.

Среда обитания и способ передачи

Передаются через пищевые продукты, загрязненные почвой, содержащей яйца аскарид. Человек является единственным хозяином. Эндемичны в тропиках.

Патогенез

Наличие личинок аскарид в легких может привести к пневмонии. Поскольку питание червей происходит в просвете кишечника, скопление большого количества паразитов может привести к непроходимости кишечника или хроническому недоеданию.

Лабораторная диагностика

Обнаружение яиц аскарид в кале. Часто появляется эозинофилия.

Лечение

Применяют мебендазол или пирантела памоат.

Профилактика

Правильная утилизация отходов жизнедеятельности человека.

Enterobius vermicularis (острицы)

Заболевания

Энтеробиоз.

Характеристика

Относятся к кишечным нематодам. Жизненный цикл включает несколько стадий: человек проглатывает яйца остриц, которые развиваются во взрослых особей в кишечнике. Ночью самки мигрируют из ануса и откладывают много яиц на коже и в окружающей среде. Эмбрион, развивающийся в яйце, становится возбудителем инфекции в течение 4–6 ч. Часто возникает реинфекция.

Среда обитания и способ передачи

Передаются при заглатывании яиц аскарид. Человек является единственным хозяином. Распространены повсеместно.

Патогенез

Черви и их яйца являются причиной перианального зуда.

Лабораторная диагностика

Яйца выявляются с помощью техники микромеханического расслоения («скотч-тэйп» метод). Взрослые черви обнаруживаются в пеленках у детей.

Лечение

Назначают мебендазол или пирантела памоат.

Профилактика

Профилактических мер нет.

Strongyloides stercoralis (нематоды)

Заболевания

Стронгилоидоз.

Характеристика

Относятся к кишечным нематодам. Жизненный цикл включает несколько стадий: личинки проникают в кожу человека, попадают в кровь и мигрируют в лег-

кие. Там они проникают в альвеолы, доходят до гортани и заглатываются. В тонком кишечнике личинки линяют и превращаются во взрослых особей, которые внедряются в слизистую, где самки откладывают яйца. В слизистой оболочке толстого кишечника из яиц обычно вылупляются рабдитовидные (незаразные) личинки, которые выводятся с каловыми массами. Часть из них линяет, и появляются филяриевидные личинки, которые проникают непосредственно в стенки кишечника, не покидая организм хозяина, и перемещаются с кровотоком в легкие (аутоинфекция). Неинфекционные личинки, попадающие в фекалии, образуют инфекционные филяриевидные личинки в почве. Последние могут либо проникать в кожу, либо образовывать взрослые особи. В почве взрослые особи могут пройти несколько полных жизненных циклов. Этот свободный образ жизни может быть прерван, когда филяриевидные личинки контактируют с кожей человека.

Среда обитания и способ передачи

Обитающие в почве филяриевидные личинки проникают в кожу человека. Эндемичны для тропиков.

Патогенез

Эти нематоды оказывают слабое влияние на организм иммунокомпетентных лиц. У пациентов с нарушенным иммунитетом может произойти массивная суперинфекция, которая обычно сопровождается вторичной бактериальной инфекцией.

Лабораторная диагностика

Обнаружение личинок в стуле. Часто выявляется эозинофилия.

Лечение

Препарат выбора — ивермектин. В качестве альтернативы назначают тиабендазол.

Профилактика

Правильная утилизация отходов жизнедеятельности человека.

Trichinella spiralis (трихинелла)

Заболевания

Трихинеллез.

Характеристика

Относится к кишечным нематодам, которые инцистируются в тканях. Жизненный цикл включает несколько стадий: человек употребляет в пищу

недоваренное мясо, содержащее инцистированные личинки, которые созревают во взрослые особи в тонком кишечнике. Личинки вылупляются из яиц непосредственно в организме взрослых самок. Эти личинки выходят на свободу и распространяются через кровяное русло по многим органам, например, мигрируют в скелетные мышцы или головной мозг, где они инкапсулируются.

Среда обитания и способ передачи

Передаются при употреблении в пищу сырого или плохо приготовленного мяса, как правило, свинины. Резервуаром служат в основном свиньи и крысы. Человек является тупиковым хозяином. Распространены по всему миру, но эндемичны для Восточной Европы и Западной Африки.

Патогенез

Личинки инкапсулируются в поперечнополосатых мышцах внутри так называемых «клеток-нянек», вызывая воспаление мышц.

Лабораторная диагностика

Обнаружение инцистированных личинок трихинелл в мышечном биопсиийном материале. Часто выявляется эозинофилия. Серологические тесты дают положительные результаты.

Лечение

На ранних стадиях против взрослых червей эффективен тиабендазол. При тяжелом течении можно назначить стероиды в сочетании с мебендазолом.

Профилактика

Правильное приготовление свинины.

Trichuris trichiura (власоглав)

Заболевания

Инфицирование власоглавом.

Характеристика

Относится к кишечным нематодам. Жизненный цикл включает несколько стадий: вместе с пищей человек заглатывает яйца власоглава, которые в кишечнике созревают во взрослые особи. Вместе с калом яйца переходят в почву, где они оплодотворяются, и становятся заразными.

Среда обитания и способ передачи

Передается при употреблении пищи или воды, загрязненных почвой, содержащей яйца. Человек является единственным хозяином. Встречается повсеместно, особенно рвспространен в тропиках.

Патогенез

Обитая в кишечнике, власоглав обычно наносит незначительный ущерб.

Лабораторная диагностика

Выявление яиц в кале.

Лечение

Назначают мебендазол.

Профилактика

Правильная утилизация отходов жизнедеятельности человека.

2. Тканевые нематоды

Dracunculus medinensis (ришта)

Заболевания

Дракункулез.

Характеристика

Относится к тканевым нематодам. Жизненный цикл включает несколько стадий: с питьевой водой человек проглатывает рачков, содержащих инвазионные личинки. Личинки попадают в кишечник, мигрируют в полости организма, созревают и спариваются. Оплодотворенные самки мигрируют в подкожную ткань и вызывают образование папул, которые изъязвляются. Подвижные личинки попадают в воду, где их поедают рачки, и там образуются заразные формы.

Среда обитания и способ передачи

Человек заражается при проглатывании с питьевой водой крошечных ракообразных (веслоногих), содержащих инвазионные личинки волосатика *Dracunculus*. Основным и окончательным хозяином является человек. Резервуаром служат многие домашние животные. Эндемичны для регионов тропической Африки, Ближнего Востока и Индии.

Патогенез

Взрослые особи червей в коже вызывают воспаление и изъязвление.

Лабораторная диагностика

Не используется.

Лечение

Назначают тиабендазол или метронидазол. Проводится извлечение червей из кожных язв.

Профилактика

Необходима очистка питьевой воды.

Loa (лоа)

Заболевания

Лоаоз.

Характеристика

Относится к тканевым нематодам. Жизненный цикл включает несколько стадий: при укусе оленьего слепня (манговой мухи) на кожу попадают заразные личинки, проникают в кожу и развиваются во взрослых особей, которые мигрируют в подкожную клетчатку. Взрослые черви порождают микрофилярии, которые попадают в кровь. Эти микрофилярии снова попадают в организм мух при укусе и дифференцируются в заразных личинок, которые продолжают жизненный цикл.

Среда обитания и способ передачи

Передается через укус оленьего слепня. Человек является единственным и окончательным хозяином. Ни одно животное не служит резервуаром. Эндемичны для регионов Центральной и Западной Африки.

Патогенез

Гиперчувствительность к присутствию взрослых особей червей вызывает отек кожи. Симптомы заболевания отмечаются также при передвижении взрослого червя через конъюнктиву глаз.

Лабораторная диагностика

Выявление микрофилярий червя в мазках крови.

Лечение

Назначают диэтилкарбамазин.

Профилактика

Необходим контроль численности оленьего слепня (манговой мухи).

Onchocerca volvulus (онхоцерк)

Заболевания

Онхоцеркоз (речная слепота).

Характеристика

Относится к тканевым нематодам. Жизненный цикл включает несколько стадий: человек заражается, когда самка мошки *Simulium* откладывает инвазионные личинки во время укусов в подкожных тканях, где они развиваются во взрослых особей червя внутри узелков на коже. Самки онхоцерков производят микрофилярии, которые мигрируют в интерстициальные жидкости и при укусе вновь попадают в организм мошек, в которых образуются инвазионные личинки.

Среда обитания и способ передачи

Передается самками мошки. Человек является единственным и окончательным хозяином. Ни одно животное не служит резервуаром. Эндемичны для прибрежных регионов рек тропической Африки и Центральной Америки.

Патогенез

Микрофилярии, попавшие в глаза, в конечном итоге могут привести к слепоте («речная слепота»). Взрослые особи онхоцерка вызывают образование воспалительных узелков в коже. При этом наблюдаются проявления дерматита, часто называемого «кожа ящерицы». Потеря подкожных эластичных волокон приводит к появлению морщинистой кожи («обвислый пах»).

Лабораторная диагностика

Обнаружение микрофилярий в биопсийных образцах кожи, но не в крови.

Лечение

При лечении ивермектином повреждаются микрофилярии, но не взрослые черви. Сурамин назначают против взрослых червей.

Профилактика

Необходимо контролирование численности мошки и применение ивермектина.

Wuchereria bancrofti

Заболевания

Филяриоз.

Характеристика

Относится к тканевым нематодам. Жизненный цикл включает несколько стадий: люди заражаются личинками при укусе самки комара. Личинки проникают в кожу, развиваются в зрелых особей, которые производят микрофилярии. Последние циркулируют в крови, и при укусе комаров, преимущественно ночью, вновь попадают в организм комара, где опять образуются заразные личинки.

Среда обитания и способ передачи

Передача личинок паразитов происходит при укусе самок комаров нескольких родов, особенно *Anopheles* и *Culex* (в зависимости от географического положения). Человек является единственным и окончательным хозяином. Эндемичны для многих тропических районов.

Патогенез

Взрослые черви вызывают воспаление, при котором поражаются лимфатические сосуды (слоновость). Симптомы заболевания появляются при хронических, повторных инфекциях.

Лабораторная диагностика

Обнаружение микрофилярий *Wuchereria bancrofti* в мазках крови.

Лечение

Диэтилкарбамазин повреждает микрофилярии. Лекарственных препаратов против взрослых червей нет.

Профилактика

Необходима борьба с комарами.

3. Нематоды, у которых заболевание вызывают личинки

Toxocara canis

Заболевания

Токсокароз или висцеральная форма синдрома лярва мигранс.

Характеристика

Заболевание вызывают личинки нематод. Жизненный цикл включает несколько стадий: яйца токсокары передаются с фекалиями собак и попадают в организм человека с пищей. В тонком кишечнике из яиц вылупляются личинки, которые попадают в кровь и мигрируют в органы, преимущественно в печень, головной мозг и глаза. Личинки в конечном итоге инкапсулируются и умирают.

Среда обитания и способ передачи

Передаются фекально-оральным путем через пищу или воду, загрязненные фекалиями собак. Собаки являются окончательными хозяевами, человек — тупиковым хозяином.

Патогенез

Вокруг мертвых личинок формируются гранулемы. Гранулемы в сетчатке глаза могут привести к слепоте.

Лабораторная диагностика

Обнаружение личинок в тканях. Используются серологические тесты.

Лечение

Назначают альбендазол или мебендазол.

Профилактика

Необходима дегельминтизация собак.

Ancylostoma caninum и *Ancylostoma braziliense*

Филяриевидные личинки анкилостом *Ancylostoma caninum* (собачьих нематод) и *Ancylostoma braziliense* (кошачьих нематод) вызывают кожную форму синдрома лярва мигранс. Личинки, обитающие в почве, проникают в кожу человека, затем мигрируют в подкожную ткань, вызывая воспалительную реакцию — зудящие высыпания, называемые «ползучая сыпь», с характерным сильным зудом. Эти черви не могут завершить жизненный цикл в организме человека. Диагноз ставится на основании клинической картины. Для лечения эффективен тиабендазол.

Anisakis simplex

Личинки анизакид *Anisakis simplex* вызывают анизакиоз. Они попадают в организм человека с сырыми морепродуктами, такими как сашими и суши, и мигрируют в подслизистую оболочку кишечного тракта. Острая инфекция напоминает приступ аппендицита. Диагноз не зависит от результатов клинической лаборатории. Эффективной терапии нет. Профилактические меры включают рекомендацию воздерживаться от употребления в пищу сырой рыбы.

Краткий обзор эктопаразитов, имеющих клиническое значение

Эктопаразиты, вызывающие заболевания человека (гл. 69)

1. Вши

Pediculus humanus и *Phthirus pubis*

Заболевания

Педикулез.

Характеристика

Вши хорошо видны. Платяная вошь *Pediculus humanus* имеет удлиненное тело, у лобковой вши *Phthirus pubis* тело короткое и напоминает краба. Гниды, или яйца вшей, часто прикрепляются к основанию волос или к одежде.

Среда обитания и способ передачи

И головные, и платяные вши передаются от человека к человеку при контакте, особенно через предметы, бывшие в контакте с паразитами, такие как головные уборы, расчески и полотенца. Лобковые вши передаются при половом контакте.

Патогенез

Зуд обусловлен реакцией гиперчувствительности на слюну вшей.

Лабораторная диагностика

Не проводится.

Лечение

Назначают перметрин.

Профилактика

Личные вещи необходимо соответствующим образом обработать или выбросить.

2. Мухи

Dermatobia hominis

Заболевания

Миаз.

Характеристика

Заболевание вызывают личинки мух (безногая личинка, червь), а не взрослые особи.

Среда обитания и способ передачи

Взрослые мухи откладывают яйца в области повреждений кожи. Из яиц вылупляются и образуются личинки. *Dermatobia* откладывают яйца на комаров, и при укусе комара яйца попадают в кожу.

Патогенез

Личинки вызывают воспалительную реакцию.

Лабораторная диагностика

Не применяется.

Лечение

Хирургическое удаление личинок.

Профилактика

Необходимо ограничение контакта с мухами и комарами.

3. Зудни

Sarcoptes scabiei

Заболевания

Чесотка.

Характеристика

Зудни имеют округлое тело с восемью короткими ногами. Обладают слишком малыми размерами, чтобы их можно было обнаружить невооруженным глазом.

Среда обитания и способ передачи

Передаются от человека к человеку при тесном контакте или через предметы, например одежду.

Патогенез

Зуд обусловлен реакцией гиперчувствительности в ответ на контакт с фекалиями клеща.

Лабораторная диагностика

Микроскопическое выявление зудней и их экскрементов.

Лечение

Назначают перметрин.

Профилактика

Тщательная обработка предметов, бывших в употреблении (например, одежды) или выбрасывание.

4. Клещи

Dermacentor

Заболевания

Клещевой паралич.

Характеристика

Некоторые виды клещей производят нейротоксины.

Среда обитания и способ передачи

Клещи живут в травянистых областях леса, и их привлекает выделение углекислого газа и тепла от людей. К коже человека клещи прикрепляются с помощью хоботка.

Патогенез

Самка клеща питается кровью. В слюнных железах клеща производится нейротоксин. При укусе он вводится в кожу со слюной клеща. Нейротоксин блокирует высвобождение ацетилхолина в нервно-мышечном соединении. Подобное же воздействие оказывает ботулинический токсин.

Лабораторная диагностика

Не используется.

Лечение

Удаление клещей приводит к дезинтоксикации и разрешению паралича.

Профилактика

Необходимо своевременное удаление клещей и использование защитной одежды.

5. Пауки

Latrodectus mactans (черная вдова)

Заболевания

Укус паука.

Характеристика

Паук «черная вдова» имеет характерный оранжево-красный рисунок песочных часов на вентральной поверхности.

Патогенез

Нейротоксин вызывает боль в конечностях и животе. Кроме того, могут возникать онемение, лихорадка и рвота.

Лабораторная диагностика

Не используется.

Лечение

В тяжелых случаях необходимо вводить противоядие (антидот).

Loxosceles reclusa (коричневый отшельник)

Заболевания

Укус паука.

Характеристика

Паук «коричневый отшельник» имеет характерный скрипкообразный рисунок на спинке.

Патогенез

Болезненные некротические поражения вызывает протеолитический фермент дермотоксин.

Лабораторная диагностика

Не используется.

Лечение

В США используется противоядие.

ЧАСТЬ X. КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Клинические случаи представляют собой короткие описания типичных проявлений наиболее часто встречающихся инфекционных заболеваний. Знание вероятного микроорганизма-возбудителя в этих классических случаях поможет вам ответить на вопросы USMLE и повысит ваши навыки в диагностике. Эти случаи представлены в случайном порядке, так же, как на экзамене. Важные особенности случая выделены жирным шрифтом.

Случай 1

Женщина 22 лет ощущает сильные боли в горле. При клиническом обследовании обнаружено, что горло воспалено, увеличены шейные лимфатические узлы и селезенка. **Тест на гетерофильные агглютинины (тест одного пятна, Монспот) положителен**.

Диагноз: инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна–Барр. Другие вирусы и бактерии, особенно *Streptococcus pyogenes*, тоже могут вызывать фарингит и шейную лимфаденопатию, но увеличенная селезенка и положительный тест Монсопот с большой вероятностью указывают на инфекционный мононуклеоз. Дополнительную информацию можно найти на с. 464.

Случай 2

У мальчика 5 лет с диабетическим кетоацидозом имеется птоз правого века, отек периорбитальной клетчатки и черное некротическое поражение кожи под этим глазом. При биопсии кожи из этого поражения обнаружены **несептированные гифы с широкоугольным ветвлением**.

Диагноз: мукоромикоз, вызванный видами *Mucor* и *Rhizopus*. Диабетический кетоацидоз и почечный кетоацидоз предрасполагают к мукоромикозу. Поражение на лице формируют споры грибов, попавшие в синусы при дыхании. Дополнительную информацию можно найти на с. 640.

Случай 3

Мужчина 40 лет жалуется на водянистую зловонную диарею и метеоризм в течение последних 2 недель. Пил некипяченую воду во время похода около месяца назад. В стуле обнаружены **грушевидные трофозоиты со жгутиками**.

Диагноз: лямблиоз, вызванный *Giardia lamblia*. Среди простейших, наиболее часто вызывающих диарею, представители *Giardia* и *Cryptosporidium* вызывают ее водную форму, *Entamoeba* — кровавую диарею. Дополнительную информацию по *Giardia* можно найти на с. 651, по *Cryptosporidium* — на с. 652 и по *Entamoeba* — на с. 645.

Случай 4

Мужчина 35 лет с положительной реакцией на наличие антител к ВИЧ жалуется на персистирующие головные боли и умеренное повышение температуры (около 38 °С) в течение последних двух недель. В пробе спинномозговой жидкости, **окрашенной индийскими чернилами (тушью)**, **обнаружены почкующиеся дрожжевые грибы с широкой капсулой**.

Диагноз: менингит, вызванный *Cryptococcus neoformans*. Латекс-агглютинационный тест, который выявляет полисахаридный антиген капсулы *Cryptococcus* в спинномозговой жидкости, более чувствителен и специфичен, чем тест с индийскими чернилами. Дополнительную информацию можно найти на с. 635. Если в спинномозговой жидкости обнаруживаются **кислотоустойчивые палочки**, следует подозревать *Mycobacterium tuberculosis*. Дополнительную информацию можно найти на с. 304.

Случай 5

Мальчик 12 лет жалуется на боли в руке, которую, по его мнению, он повредил при броске во время игры в бейсбол. Боль усилилась через 2 недели, в настоящее время температура тела около 38 °С. При рентгеновском исследовании плечевой кости выявлено возвышение надкостницы. В аспирате из зоны поражения обнаружены **грамположительные кокки в кластерах**.

Диагноз: остеомиелит, вызванный *Staphylococcus aureus*. Этот микроорганизм — **наиболее распространенная причина остеомиелита у детей**. Остеомиелит в искусственных суставах часто вызывает *Staphylococcus epidermidis*. Дополнительную информацию можно найти на с. 194.

Случай 6

У женщины 50 лет, проходящей курс химиотерапии через подключичный катетер по поводу острой лейкемии, внезапно развилась слепота на правый глаз. Общее количество лейкоцитов — 120/мкл. В посевах крови обнаружены **почкующиеся дрожжевые грибы**, **образующие трубки роста**.

Диагноз: эндофтальмит (внутриглазная инфекция), вызванный *Candida albicans*. Обусловленная катетером инфекция привела к образованию эмболов, содержащих микроорганизмы, которые с кровотоком достигли глаза. *C. albicans* входит в состав нормальной микрофлоры кожи и проникла в результате нарушения целостности кожи в месте стояния катетера. Дополнительную информацию можно найти на с. 632.

Наличие в посеве крови колоний грамположительных коагулазоотрицательных кокков в кластерах может свидетельствовать о присутствии *Staphylococcus epidermidis*, еще одного компонента нормальной микрофлоры кожи, часто вызывающего инфекции, связанные с установкой катетера.

Случай 7

Мужчина 60 лет в течение недели жаловался на непродуктивный кашель и повышение температуры тела до 38,5 °С. Шесть недель назад он перенес опера-

цию по пересадке почки, после чего возник эпизод отторжения, потребовавший увеличения дозы преднизона. Прием эритромицина эффекта не дал, что указывает на невысокую вероятность развития *Legionella* и *Mycoplasma* в качестве причины. В инфицированных клетках жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже, **внутри ядер обнаружены тельца включения в виде «глаза совы»**.

Диагноз: цитомегаловирусная пневмония. Эти внутриядерные включения типичны для ЦМВ-инфекции. К диссеминации ЦМВ-инфекций предрасполагает иммуносупрессия. Дополнительную информацию см. на с. 461.

Случай 8

Женщина 45 лет жалуется на нарастающую слабость в правой руке в течение последних нескольких дней. Сегодня утром у нее развились генерализованные судороги. Недавно она закончила курс химиотерапии по поводу рака. При МРТ обнаружено поражение мозга, похожее на абсцесс. В биоптате мозга обнаружены **грамположительные палочки со жгутиками**. Микроорганизм **слабо кислотоустойчив**.

Диагноз: абсцесс мозга, вызванный *Nocardia asteroides*. *N. asteroides* сначала инфицирует легкие, где у людей с нормальным иммунитетом может вызывать симптоматику. Диссеминация в мозг обычно происходит у иммунокомпрометированных пациентов. Дополнительную информацию см. на с. 318.

Случай 9

Мужчина 20 лет жалуется на тяжелую головную боль и рвоту, которые начались накануне. Уровень сознания в настоящий момент — оглушенность. При обследовании температура тела составила 39 °C, обнаружена напряженность шейных мышц. В спинномозговой жидкости при окраске по Граму бактерий нет, но обнаружены 25 клеток лимфоцитов, уровень белка и сахара нормальный. При посеве спинномозговой жидкости на кровяной агар роста колоний не зафиксированно.

Диагноз: вирусный менингит, **чаще всего вызываемый вирусом Коксаки.** Этот вирус можно выделить из спинномозговой жидкости. Дополнительную информацию см. на с. 519.

Случай 10

Мужчина 60 лет с туберкулезом в анамнезе в настоящее время имеет продуктивный кашель с кровавой мокротой. При рентгенографии грудной клетки обнаруживается округлое затемнение с полостью в верхушке левого легкого. Посев мокроты дает рост микроорганизма с **септированными гифами с прямыми параллельными стенками**. Гифы демонстрируют **ветвление под острым углом**.

Диагноз: «грибковый шар», вызванный *Aspergillus fumigatus*. Грибковые споры, попадающие при дыхании в легкие, начинают там расти в уже существующих полостях, образовавшихся в результате инфекции *Mycobacterium tuberculosis*. Дополнительную информацию см. на с. 637.

Случай 11

У трехмесячной девочки наблюдается водянистая без примеси крови диарея. В посевах кала обнаружена только нормальная кишечная микрофлора.

Диагноз: подозрение на **ротавирусную инфекцию**, **наиболее распространенную причину диареи у грудных детей**. Результаты теста ELISA на антиген ротавируса в кале положительны, что подтверждает диагноз. Дополнительную информацию см. на с. 525.

Случай 12

У женщины 30 лет безболезненная язва на языке. Результат анализа на ВИЧ-антитела положителен, и количество CD+ клеток равно 25. Реакция плазмы на VDRL-тест отсутствует. При биопсии зоны поражения обнаружены **дрожжевые клетки внутри макрофагов**.

Диагноз: диссеминированный гистоплазмоз, вызванный *Histoplasma capsulatum*. У пациентов с низким уровнем CD4 значительно снижен клеточный иммунитет, что предрасполагает к диссеминированному заболеванию, вызываемому диморфными грибами. Отрицательный VDRL-тест указывает на то, что появление язвы не было вызвано *Treponema pallidum*. Дополнительную информацию по *Histoplasma* см. на с. 625.

Случай 13

У мужчины 20 лет отечная гиперемированная горячая напряженная лодыжка, температура тела 38 °C в течение последних двух дней. Травм в анамнезе нет. В аспирированной из сустава жидкости обнаружены **грамотрицательные оксидазоположительные диплококки**.

Диагноз: артрит, вызванный *Neisseria gonorrhoeae*, **наиболее распространенной причиной инфекционных артритов у сексуально активных взрослых**. Для идентификации таких микроорганизмов, как *N. gonorrhoeae*, применяется тест на ферментацию сахара. Дополнительную информацию см. на с. 223.

Случай 14

У женщины 40 лет нечеткое зрение и нарушенная речь. Гипертермии нет. Увлекается консервированием овощей и фруктов.

Диагноз: ботулизм, вызванный *Clostridium botulinum*. Ботулинический токсин — причина нисходящего паралича, начинающегося с черепных нервов, что обычно проявляется диплопией. Токсин представляет собой **протеазу**, **расщепляющую белки**, **участвующие в выбросе ацетилхолина** в нейромышечных синапсах. Немедленно должно быть начато лечение антисывороткой. **Подтверждают диагноз мышиным защитным тестом**, для которого используют пробы продуктов, подозрительных на содержание токсина. Более детальную информацию см. на с. 238.

Раневой ботулизм может развиваться у наркоманов, употребляющих героин (например, черный смоляной героин), особенно при подкожном введении. Споры бактерий, содержащихся в героине, прорастают в анаэробных условиях тканей кожи.

Случай 15

Ребенок родился с маленькой головой (микроцефалия), желтухой и гепатоспленомегалией. Моча содержит **многоядерные гигантские клетки с внутриядерными включениями**.

Диагноз: цитомегаловирусная инфекция, приобретенная внутриутробно. Цитомегаловирус служит **основной причиной врожденных аномалий**. Инфицирование плода происходит в том случае, если мать во время беременности впервые инфицирована: у нее нет антител для нейтрализации вируса до того, как он инфицирует плаценту и плод. Дополнительную информацию см. на с. 461.

Случай 16

У девочки 14 лет быстро распространяющаяся болезненная эритематозная сыпь на ноге. Пораженная сыпью кожа теплая и напряженная, температура тела 38 °С. В аспирате, взятом из области поражения, обнаружены **цепочки грамположительных кокков**. Посев аспирата на кровяной агар дает рост колоний, вокруг которых наблюдается зона **чистого β-гемолиза**. Рост микроорганизма **ингибируется бацитрацином**.

Диагноз: целлюлит, вызванный *Streptococcus pyogenes*. Целлюлит, вызванный *S. pyogenes*, быстро распространяется благодаря гиалуронидазе (распространяющий фактор), разрушающей гиалуроновую кислоту подкожной клетчатки. За инфицированием кожи, вызванным *S. pyogenes*, может последовать **острый гломерулонефрит**. Это иммунологическое заболевание вызывается **комплексами антиген–антитело**. Дополнительную информацию см. на с. 213.

Случай 17

Четырехлетний мальчик просыпается по ночам из-за зуда в заднем проходе. В **препарате «Скотч тэйп» обнаружены яйца червей**.

Диагноз: инфицирование острицами (энтеробиоз), вызванное *Enterobius vermicularis*. Это наиболее распространенный в США гельминтоз. Дополнительную информацию см. на с. 706.

Случай 18

У женщины 25 лет болезненная воспаленная отечная кисть. Около 8 ч назад она была укушена кошкой. В экссудате из зоны поражения видны **мелкие грамотрицательные палочки**.

Диагноз: целлюлит, вызванный *Pasteurella multocida*. Микроорганизм входит в состав **нормальной микрофлоры пасти кошек**. Дополнительную информацию см. на с. 302.

Случай 19

У семилетней девочки кровавая диарея и лихорадка (до 38 °С), тошнота и рвота отсутствуют. На EMB-агаре наблюдаются только сбраживающие лактозу колонии.

Диагноз: следует подозревать инфицирование *Campylobacter jejuni* или энтерогеморрагическими штаммами *Escherichia coli* (*E. coli* O157:H7). Если причина в инфицировании *Campylobacter*, необходимо искать колонии на кампилобактерном агаре, содержащие **изогнутые грамотрицательные палочки**; колонии на EMB-агаре, скорее всего, будут принадлежать непатогенной *E. coli*. Сбраживающие лактозу колонии *E. coli* O157:H7 на EMB-агаре **не способны сбраживать сорбитол**. Отсутствие не сбраживающих лактозу колоний указывает на то, что ни *Shigella*, ни *Salmonella* не являются причиной заболевания. Дополнительную информацию по *Campylobacter* см. на с. 273, а по *E. coli* O157:H7 — на с. 261.

Случай 20

У девочки 15 лет наблюдается непродуктивный кашель и температура около 38 °C в течение последних 5 дней. Симптоматика развивалась постепенно. При аускультации легких выявлены рассеянные хрипы. На рентгенограмме грудной клетки видны пятнистые инфильтраты в левой нижней доле, но не сливные. **Холодовой агглютинационный тест положителен**.

Диагноз: атипичная пневмония, вызванная *Mycoplasma pneumoniae*. Этот микроорганизм является наиболее частой причиной атипичной пневмонии у подростков и молодых взрослых. При холодовом агглютинационном тесте антитела в плазме пациента агглютинируют эритроциты человека в холоде (4 °C). Эти антитела не вступают в реакцию с *Mycoplasma*. Дополнительную информацию см. на с. 322.

Случай 21

Мужчина 45 лет получил перелом черепа в автомобильной аварии. На следующий день он обратил внимание на прозрачную жидкость, выделяющуюся у него из носа, но медицинскому персоналу об этом не сообщил. На следующий день поднялась температура до 39 °C и появилась тяжелая головная боль. При клиническом обследовании обнаружена ригидность шейных мышц. В анализе спинномозговой жидкости выявлено 5200 лейкоцитов/мкл, из которых 90% — нейтрофилы. При окраске по Граму обнаружены грамположительные диплококки.

Диагноз: менингит, вызванный *Streptococcus pneumoniae*. Пациенты **с переломом решетчатой пластинки с истечением спинномозговой жидкости через нос** предрасположены к менингиту, вызываемому этим микроорганизмом. Пневмококки могут колонизировать слизистую оболочку носа и проникать в субарахноидальное пространство через разрушенную решетчатую пластинку. Дополнительную информацию см. на с. 204.

Случай 22

Девочка 7 лет около трех недель назад на фоне вполне благополучного состояния начала жаловаться на постоянную усталость. При обследовании выявлены температура 38 °C и болезненность ниже правого колена. Гемоглобин: 10,2; лейкоциты: 9600 с повышением количества нейтрофилов. В пробе на серповидные

эритроциты обнаружены признаки серповидноклеточности. При посеве крови получены **грамотрицательные палочки**.

Диагноз: остеомиелит, вызванный видами *Salmonella*. **Серповидноклеточная анемия предрасполагает к остеомиелиту, вызванному видами *Salmonella***. Серповидные клетки аномальной формы застревают в мелких капиллярах костей и вызывают микроинфаркты. Эти микроинфаркты повышают вероятность инфицирования видами *Salmonella*. Дополнительную информацию см. на с. 262.

Случай 23

У трехмесячного мальчика наблюдается персистирующий кашель и тяжелые хрипы в течение последних двух дней. Температура при обследовании достигала 39 °С, с обеих сторон выслушивалось грубое бронхиальное дыхание. На рентгенограмме грудной клетки — двусторонние интерстициальные инфильтраты. Диагноз был выставлен при помощи теста **ELISA**, **который выявил вирусный антиген в отделяемом из носа**.

Диагноз: следует подозревать пневмонию, вызванную респираторным синцитиальным вирусом (РСВ), **наиболее типичной причиной пневмонии и бронхита у грудных детей**. РСВ вызывает формирование **гигантских клеток (синцитий)**, которые можно найти в продуктах респираторной секреции и в культуре клеток. Дополнительную информацию см. на с. 497.

Случай 24

Мужчина 34 лет чувствовал себя нормально вплоть до последней ночи, когда развились лихорадка, потрясающий озноб и затруднение дыхания в покое. Температура 39 °С, АД 110/60, ЧСС 104, ЧДД 18. Рассеянные хрипы выслушиваются над обоими основаниями. Выслушиваются вновь появившиеся шумы в сердце, предположительно связанные с трикуспидальной недостаточностью. На обоих предплечьях «дорожки» от внутривенных инъекций. В посеве крови растут **грамположительные кокки в кластерах**.

Диагноз: острый эндокардит, вызванный *Staphylococcus aureus*. Этот микроорганизм является наиболее типичной причиной острого эндокардита у лиц, принимающих внутривенные наркотики. Часто поражены клапаны правых отделов сердца. Дополнительную информацию см. на с. 194.

Случай 25

Двухнедельный новорожденный до выписки домой 10 дней назад оставался здоровым до прошлой ночи, когда стал сонлив, появилась гиперемия. Кожа на ощупь горячая. Для обследования ребенка было очень трудно разбудить, но других признаков неблагополучия не наблюдалось. Температура 40 °С. В посеве крови обнаружены **грамположительные кокки в цепочках**. Вокруг колоний наблюдается узкая зона **чистого β-гемолиза**. Тест на **гиппуратный гидролиз положителен**.

Диагноз: сепсис новорожденного, вызванный *Staphylococcus agalactiae* (стрептококк группы В). Стрептококки группы В — наиболее распространен-

ная причина сепсиса новорожденных. Если выявляются грамотрицательные палочки, следует заподозрить их принадлежность к *Escherichia coli* или *Listeria monocytogenes*. Дополнительную информацию по стрептококкам группы B см. на с. 211, по *Escherichia coli* — на с. 257, по *Listeria monocytogenes* — на с. 247.

Случай 26

Женщина 70 лет перенесла пересадку тазобедренного сустава в связи с тяжелым дегенеративным заболеванием. В течение года чувствовала себя хорошо, но в результате падения получила перелом бедренной кости, и потребовалась замена ранее установленного протеза. Через три недели отмечено появление кровянистой жидкости из области раны. Повышения температуры не наблюдалось, и остальные результаты обследования также были ничем не примечательны. Еще через два дня, в связи с увеличением объема отделяемого из раны, рана была вскрыта, получен гной. Окраска образцов гноя по Граму оказалась отрицательной, но при **кислотоустойчивой окраске были обнаружены красные палочки**.

Диагноз: инфекция протеза тазобедренного сустава, вызванная комплексом *Mycobacterium fortuitum-chelonei*. При выявлении грамположительных кокков в кластерах следует подозревать их принадлежность к *Staphylococcus epidermidis*. Дополнительную информацию по комплексу *Mycobacterium fortuitum-chelonei* см. на с. 315, по *Staphylococcus epidermidis* — на с. 123.

Случай 27

Мужчина 80 лет жалуется на болезненную сыпь на лбу слева. Сыпь везикулярная и расположена только с одной стороны. Пациент прошел курс химиотерапии по поводу лейкемии. В мазке из материала, взятого в основании везикулы, обнаружены **многоядерные гигантские клетки с внутриядерными включениями**.

Диагноз: опоясывающий лишай, вызванный вирусом ветряной оспы. При этом сыпь следует вдоль дерматома нейрона, хранившего латентную инфекцию. Похожую картину вызывает вирус простого герпеса 1-го типа. Различить эти вирусы позволяет анализ с помощью флуоресцентных антител. Дополнительную информацию см. на с. 458.

Случай 28

У женщины 55 лет воспаленная язва на правой кисти и несколько болезненных узлов по внутренней поверхности правого предплечья. Пациентка увлечена разведением роз. При биопсии повреждения обнаружены почкующиеся дрожжевые клетки.

Диагноз: споротрихоз, вызванный *Sporothrix schenckii*. Этот микроорганизм обитает в почве в мицелиальной форме и в организме человека в виде дрожжевых грибов, т. е. является **диморфным**. При попадании спор, вырабатываемых плесенью, в пенетрирующие повреждения кожи развивается инфекция. Дополнительную информацию см. на с. 620.

Случай 29

У мальчика 15 лет несколько недель назад в результате удара кулаком был сломан зуб. В настоящее время у него имеется зона воспаления кожи над сломанным зубом, в центре которой открылся свищ. При окраске оттекающей жидкости по Граму обнаружены **жгутиковые грамположительные палочки**.

Диагноз: актиномикоз, вызванный *Actinomyces israelii*. В свищевом ходу обнаружены **«серные гранулы»** — частицы, состоящие из переплетенных жгутиков бактерий. Дополнительную информацию см. на с. 319.

Случай 30

У женщины 24 лет внезапно развились высокая лихорадка, миалгия, рвота и диарея. По результатам обследования, температура 40 °С, АД 70/30, ЧСС 140, ЧДД 30. На большей части тела появилась сыпь, похожая на солнечные ожоги. Результаты посевов крови и стула отрицательны. Пациентка находилась в периоде восстановления после операции на синусе верхней челюсти, во время которой пришлось останавливать кровотечение при помощи назального тампона. В крови, прилежащей к тампону, обнаружены грамположительные кокки в кластерах.

Диагноз: синдром токсического шока, вызванный *Staphylococcus aureus*. Токсин синдрома токсического шока является **суперантигеном**, **стимулирующим выброс большого количества цитокинов из множества Т-клеток хелперов**. Дополнительную информацию см. на с. 198.

Случай 31

У девочки 8 лет жалобы на зудящую сыпь в области груди. Поражения круглой формы или овальные, с воспаленным краем и чистой центральной частью. В воспаленной части присутствуют как везикулы, так и папулы. В соскобе с зоны поражения **в препарате с КОН** обнаружены **гифы**.

Диагноз: *Tinea corporis* (стригущий лишай), часто вызываемый одним из дерматофитов *Microsporum*, *Trichophyton* или *Epidermophyton*. В качестве источника питания дерматофиты используют **кератин**, в связи с чем поражение ограничивается кожей. Дополнительную информацию см. на с. 618.

Случай 32

У женщины 25 лет жалобы на папулезную сыпь по телу, на руках и ладонях. По ее словам, сыпь не вызывает зуд. При влагалищном исследовании обнаружены два ровных, влажных, слегка возвышающихся поражения на половой губе. При **микроскопии в темном поле** материала из поражения на половой губе **обнаружены спирохеты**.

Диагноз: вторичный сифилис, вызванный *Treponema pallidum*. Сыпь на ладонях в сочетании с вагинальным поражением (широкая кондилома) свидетельствует о вторичном сифилисе. **Серологические тесты**, **такие как неспецифический тест (VDRL) и специфический тест (FTA-ABS)**, **положительны**. Дополнительную информацию см. на с. 326.

Случай 33

Девочка 5 лет предъявляет жалобы на боль в ухе в течение последних двух дней. По результатам обследования температура 39 °С, в правом наружном слуховом проходе засохшая кровь, барабанная перепонка перфорирована, видно небольшое количество гнойной жидкости. Окраска гноя по Граму выявила **грамположительные диплококки**. **На кровяном агаре** колонии наблюдается зона **зеленого (альфа) гемолиза**. Рост микроорганизмов ингибировался **оптохином**.

Диагноз: отит среднего уха, вызванный *Streptococcus pneumoniae*. Если обнаружены небольшие грамотрицательные палочки, заболевание может быть вызвано *Haemophilus influenzae*. Эти микроорганизмы колонизируют ротоглотку и проникают в среднее ухо через евстахиеву трубу. Дополнительную информацию по *Streptococcus pneumoniae* см. на с. 217, по *Haemophilus influenzae* — на с. 287.

Случай 34

Женщина 25 лет на фоне нормального самочувствия ощутила внезапное развитие лихорадки (температура 40 °С) в сочетании с тяжелыми пурпурными поражениями кожи (экхимозы, пурпура). Поражения разбросаны по телу, неправильной формы, не выступают над кожей. АД 60/10, ЧСС 140. В посеве крови рост **грамотрицательных диплококков**.

Диагноз: менингококцемия, вызванная *Neisseria meningitidis*. Эндотоксин (липополисахарид, или ЛПС) микроорганизма способствует выбросу ИЛ-1, ФНО и оксида азота из макрофагов. Это вызывает высокую лихорадку и гипотензию. Пурпурные поражения служат признаком **диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС)**. Эндотоксин активирует каскад свертывания и вызывает ДВС. **Липид А** — токсическая часть ЛПС. Дополнительную информацию см. на с. 222.

Случай 35

Женщина 40 лет два дня назад на фоне нормального самочувствия ощутила внезапное развитие лихорадки, потрясающего озноба и профузного потоотделения. В настоящий момент она предъявляет жалобы на головную боль и боли в животе без тошноты, рвоты или диареи. Напряжение мышц шеи, сыпь или нарушение сознания отсутствуют. Согласно анамнезу, неделю назад она вернулась из длительного путешествия по нескольким странам Центральной Африки. В мазке крови обнаруживаются **кольцевидные трофозоиты внутри эритроцитов**.

Диагноз: малярия, вызванная видами *Plasmoides*. Если в мазке крови обнаруживаются **бананновидные гаметоциты**, заболевание может быть вызвано *Plasmoides falciparum*. *P. falciparum* относится к видам, вызывающим осложнения малярии, такие как церебральная малярия, которые могут угрожать жизни. Лихорадка и озноб, испытываемые пациенткой, сопровождаются выбросом мерозоитов из инфицированных эритроцитов и проходят либо тройным, либо четверным циклом. Дополнительную информацию см. на с. 256.

Случай 36

Мужчина 35 лет осмотрен в шоковой палате отделения неотложной помощи по поводу жалоб на тяжелую головную боль и рвоту, которые начались прошедшей ночью. Температура тела достигает 40 °C. Во время пребывания в отделении неотложной помощи нарастала агрессивность и развился большой судорожный припадок. Имеется «пена изо рта», пациент не способен ничего пить. В анализе спинномозговой жидкости отклонений не выявлено, при окраске по Граму микроорганизмов не обнаружено. Через два дня, несмотря на поддерживающее лечение, пациент скончался. При патологическом исследовании в тканях мозга найдены **эозинофильные тельца включения в цитоплазме нейронов**.

Диагноз: бешенство (энцефалит), вызванное вирусом бешенства. Включения представляют собой **тельца Негри**. Диагноз можно подтвердить анализом при помощи флуоресцентых антител. Пациент был занят в сельском хозяйстве, приблизительно за месяц до развития симптоматики **укушен летучей мышью**. Обратите внимание на продолжительность инкубационного периода, который может длиться до 6 месяцев. Лица, укушенные летучей мышью (или любым диким животным), должны получить антирабическую иммунизацию, состоящую из инактивированной вакцины в сочетании с антирабическими иммуноглобулинами (пассивно-активная иммунизация). Дополнительную информацию см. на с. 506.

Случай 37

Мужчина 70 лет был госпитализирован с обширными ожогами третьей степени. Через три дня у него подскочила температура, в повязках обнаружен **гной зеленоголубоватого цвета**. Окраска гноя по Граму выявила **грамотрицательные палочки**.

Диагноз: раневая инфекция, вызванная *Pseudomonas aeruginosa*. Зелено-голубоватый цвет гноя обусловлен **пиоцианином**, пигментом, продуцируемым этим микроорганизмом. Дополнительную информацию см. на с. 280.

Случай 38

Женщина 65 лет сообщает о нескольких эпизодах оглушения и потери памяти за последние несколько недель. При обследовании у нее отмечена нормотермия, но выявлены расстройство походки и признаки миоклонуса. Через несколько месяцев состояние ухудшилось, и наступила смерть. После аутопсии при микроскопическом исследовании ткани мозга были обнаружены **множественные вакуоли** без каких-либо телец включения.

Диагноз: болезнь Крейтцфельдта–Якоба, вызванная прионами. Представляет собой **губчатую энцефалопатию**. Вакуоли придают мозгу вид губки. Дополнительную информацию см. на с. 571.

Случай 39

Мужчина 20 лет жалуется на несколько эпизодов появления крови в моче. Дизурии или выделений из уретры нет. Сексуально пациент не активен. Обследо-

вание не выявило никаких поражений полового члена. В анализе мочи обнаружено множество эритроцитов, лейкоциты отсутствуют, имеется несколько больших **яиц с терминальными шипами**.

Диагноз: шистосомоз, вызванный *Schistosoma haematobium*. Яйца шистосом в венулах стенки мочевого пузыря повреждают его эпителий и вызывают кровотечение; экскретируются с мочой. Дополнительную информацию см. на с. 696.

Случай 40

Мужчина 35 лет предъявляет жалобы на появление ночного пота, озноб и слабость с разными интервалами в течение двух месяцев. Эти эпизоды появились во время путешествия по Латинской Америке. Удалось установить, что среди любимых продуктов пациента — сыры, особенно непастеризованные сорта. При обследовании температура составила 39 °С, пальпируются печень и селезенка. Гематокрит 30%, лейкоциты 5000. В посеве крови выявлен рост **мелких грамотрицательных палочек**.

Диагноз: бруцеллез, вызванный видами *Brucella*. Основным резервуаром *Brucella* служат **домашние животные**, такие как коровы и козы, передача инфекции часто происходит с **непастеризованными молочными продуктами**. У этого пациента также возможен брюшной тиф, вызываемый *Salmonella typhi*, но ***S. typhi*** является патогеном только для человека, т. е. не имеет резервуара среди животных. Дополнительную информацию по видам *Brucella* см. на с. 297, по *Salmonella typhi* — на с. 262.

Случай 41

У девочки 6 лет жалобы на сыпь на лице, которая появилась накануне. Сыпь макулярная, **эритематозного характера**, **расположена над скуловыми дугами с обеих сторон**, папулы, везикулы или пустулы отсутсвуют. За несколько дней до появления жалоб отмечались насморк и анорексия.

Диагноз: синдром следа пощечины, вызванный парвовирусом B19. Этот вирус вызывает также **апластическую анемию**, **поскольку предпочтительно инфицирует и убивает эритробласты**. Он может **инфицировать плод**, **вызывая водянку плода**, и служит причиной обусловленных иммунокомплексами **артритов**, особенно у взрослых женщин. Дополнительную информацию см. на с. 478.

Случай 42

У мужчины 20 лет произошел перелом бедра в результате падения с мотоцикла. Перелом был хирургически сопоставлен, рана санирована. Через 48 ч температура у пациента возросла до 40 °С, в зоне раны обозначились некрозы. Появились крепитация и зловонный запах из раны. Были выявлены значительная анемия и лейкоцитоз 22 800. При окраске экссудата по Граму обнаружены **большие грамположительные палочки**. Получен рост колоний на кровяном агаре, инкубированном в **анаэробных** условиях. В аэробных условиях роста нет.

Диагноз: газовая гангрена (мионекроз), вызванная *Clostridium perfringes*. Основной фактор вирулентности, продуцируемый этим микроорганизмом, — **экзотоксин лецитиназа**. Он вызывает некроз тканей и лизис эритроцитов (гемолитическую анемию). Споры этого микроорганизма обитают в почве и проникают через рану. Зловонный запах экссудата характерен для инфекций, вызванных анаэробными бактериями. Дополнительную информацию см. на с. 239.

Случай 43

Женщина 30 лет жалуется на ощущение жжения во рту и боль при глотании. При уточнении анамнеза выяснилось, что по роду своей деятельности она имела незащищенные половые контакты (вагинальные, оральные и анальные) с множеством партнеров. При обследовании выявлены белесоватые поражения на языке, нёбе и глотке. Везикул нет. Тест на антитела к ВИЧ положителен, количество CD4-клеток равно 65. При окраске материала из зон поражения по Граму обнаружены **почкующиеся дрожжевые грибы и псевдогифы**.

Диагноз: кандидоз, вызванный *Candida albicans*. Проникнув в ткани, этот микроорганизм формирует псевдогифы. Отсутствие везикул указывает на то, что данная симптоматика не вызвана вирусом простого герпеса 2-го типа. Дополнительную информацию см. на с. 632.

Случай 44

Вы работаете врачом в лагере беженцев в Южной Сахаре, в котором началась вспышка диареи. У пациентов обильный водянистый стул без примеси крови. При окраске кала по Граму видны **изогнутые грамотрицательные палочки**.

Диагноз: холера, вызванная *Vibrio cholerae*. Существуют три семейства изогнутых грамотрицательных палочек: *Vibrio*, *Campylobacter* и *Helicobacter*. *Vibrio cholerae* вызывает водянистую, не кровавую диарею, тогда как *Campylobacter jejuni* обычно вызывает кровавую диарею. *Helicobacter pylori* служит причиной гастрита и пептической язвы, но не диареи. Энтеротоксигенная *Escherichia coli* вызывает водянистую диарею, продуцируя экзотоксин, имеющий то же самое действие, что и экзотоксин, вырабатываемый *Vibrio cholerae*. Однако *E. coli* относится к прямым грамотрицательным палочкам (неизогнутым). Если в лагере беженцев возникает вспышка кровавой диареи, наиболее вероятной причиной следует считать *Shigella dysenteriae*. Дополнительную информацию по *Vibrio* см. на с. 131, *Campylobacter* — на с. 273, *Helicobacter* — на с. 274, *Escherichia* — на с. 257, *Shigella* — на с. 267.

Случай 45

У мужчины 40 лет субфебрильная лихорадка и ночной пот в течение последних четырех недель, в настоящее время отмечает усиление слабости и одышки. Пациент жалуется на затруднения при подъеме на один лестничный пролет на пути к себе в квартиру. В анамнезе обращают на себя внимание ревматизм, перенесенный в возрасте 15 лет, и удаление двух зубов мудрости приблизи-

тельно за 3 недели до развития симптоматики. Во время стоматологических процедур никакой химиопрофилактики не проводилось. Наркотики не употребляет. Температура 38,5 °С, в прекордиальной области выслушивается громкий голосистолический шум. Пальпируется селезенка. Имеется анемия, лейкоцитоз составляет 13 500. В посеве крови выявлен рост **грамположительных кокков в цепочках и зеленый (альфа) гемолиз на кровяном агаре**. **Оптохин этот рост не ингибирует**.

Диагноз: подострый бактериальный эндокардит, вызванный одним из группы зеленящих стрептококков, таких как *Streptococcus sanguis*. Лабораторные данные также соответствуют представителям *Enterococcus faecalis*, но стоматологическая операция в анамнезе делает вероятность причастности зеленящих стрептококков более высокой. Эндокардит, вызванный *E. faecalis*, ассоциируется с операциями на ЖКТ или органах мочеполовой системы. Дополнительную информацию по обоим стрептококкам зеленящей группы и *E. faecalis* см. на с. 208, 212.

Случай 46

У женщины 60 лет, не имеющей никакой симптоматики, на рентгенограмме грудной клетки обнаружен узел в легких. В анамнезе обращают на себя внимание привычка к курению (две пачки в день в течение последних 40 лет) и ее занятия археологией, в частности участие в раскопках в Аризоне и Нью-Мексико. В связи с опасением о злокачественной природе узла последний был хирургически удален. При гистологическом исследовании были выявлены **большие (25 мкм) округлые структуры с толстыми стенками и множеством круглых спор внутри**. Злокачественных клеток не обнаружено.

Диагноз: кокцидиоидомикоз, вызванный *Coccidioides immitis*. Выявленные структуры называются **сферулами**, они патогномоничны для данного заболевания. Мицелиальная форма микроорганизма обнаружена в почве юго-западных регионов США, а к человеку микроорганизм попадает при вдыхании артроспор, продуцируемых плесенью. После вдыхания артроспоры образуют сферулы в легких. *C. immitis* характеризуется диморфностью и способностью формировать сферулы при 37 °С. Дополнительную информацию см. на с. 622.

Случай 47

У женщины 20 лет на 30-й неделе беременности при УЗИ обнаружены задержка развития плода с увеличением головки (указывающим на гидроцефалию) и кальцификаты в мозге плода. При посеве крови из пупочной вены получен рост **трофозоитов полулунной формы**.

Диагноз: токсоплазмоз, вызванный *Toxoplasma gondii*. Для диагностики также можно использовать определение IgM-антител при окраске по Сабину–Фельдману. Основной резервуар — домашние кошки. Домашние сельскохозяйственные животные, такие как крупный рогатый скот, поражаются этим микроорганизмом при случайном поедании кошачьих экскрементов. Беременные женщины **не должны иметь контакт с кошачьими принадлежностями или мусором, а также употреблять мясо без достаточной температурной обработки**. Дополнительную информацию см. на с. 664.

Случай 48

У новорожденного возрастом 10 дней имеются везикулы на скальпе и вокруг глаз. В мазке материала из основания везикулы, окрашенного по Гимзе, обнаружены **многоядерные гигантские клетки с внутриядерными включениями**.

Диагноз: неонатальная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса 2-го типа. Инфекция приобретена при прохождении через родовые пути. Кроме того, имеется подозрение на угрожающие жизни энцефалит и диссеминированную инфекцию новорожденного. Дополнительную информацию см. на с. 453.

Случай 49

У женщины 40 лет произошел большой судорожный припадок. В анамнезе головная боль в течение последней недели и один эпизод головокружения, но судорог ранее не отмечалось. Нормотермия. Пациентка родом из Гондураса, но последние 5 лет живет в США. При МРТ обнаружено объемное образование в теменной доле, которое хирургически удалили. Это образование оказалось **кистозным мешком с личинками внутри**.

Диагноз: цистицеркоз, вызванный личинками *Taenia solium*. Инфицирование произошло при проглатывании яиц ленточного червя, но *не* плохо прожаренной свинины. Такая клиническая картина также характерна при абсцессе или опухоли мозга, а также гранулемы, например туберкулезной. Дополнительную информацию см. на с. 683.

Случай 50

У новорожденного в возрасте одной недели в уголках глаз выявлен желтоватый экссудат. В остальном ребенок здоров, лихорадка отсутствует, аппетит хороший. При окраске экссудата по Граму выявлены грамотрицательные диплококки. В мазке экссудата, окрашенном по Гимзе, обнаружено **большое цитоплазматическое включение**.

Диагноз: конъюнктивит, вызванный *Chlamydia trachomatis*. Диагноз можно подтвердить при помощи теста с первичными флуоресцентными антителами. Инфицирование произошло при прохождении через родовые пути. Включение содержит большое количество **внутриклеточных реплицирующихся форм, называемых ретикулярными тельцами**. Дополнительную информацию см. на с. 336.

ЧАСТЬ XI. ИЗБРАННОЕ

На многие экзаменационные вопросы можно ответить, понимая значение эпидемиологической информации, представленной в описании случая. Для этого студентам следует помнить резервуар микроорганизма, способ его передачи и значение таких факторов, как поездки, род занятий и контакт с домашними, сельскохозяйственными или дикими животными. Знание микроорганизмов, часто вызывающих заболевания у лиц со специфическими вариантами иммунодефицита, также будет полезно.

Кроме того, что эта информация важна для сдачи экзаменов, она будет ценной для диагностики инфекционных заболеваний в вашей клинической практике.

Избранное представлено следующими таблицами:

Таблица XI–1. Сельскохозяйственные и домашние животные, служащие резервуаром клинически значимых микроорганизмов.

Таблица XI–2. Дикие животные, служащие резервуаром клинически значимых микроорганизмов.

Таблица XI–3. Насекомые, служащие переносчиками (векторами) клинически значимых микроорганизмов.

Таблица XI–4. Резервуары клинически значимых микроорганизмов в окружающей среде.

Таблица XI–5. Основная географическая локализация клинически значимых микроорганизмов.

Таблица XI–6. Профессиональная и любительская деятельность, повышающая вероятность контакта с клинически значимыми микроорганизмами.

Таблица XI–7. Внутригоспитальные события, предрасполагающие к инфицированию клинически значимыми микроорганизмами.

Таблица XI–8. Микроорганизмы, наиболее часто вызывающие заболевания у пациентов с иммунодефицитом или снижением защитных сил.

Таблица XI–9. Важные факторы, предрасполагающие к инфицированию специфическими микроорганизмами.

Таблица XI–10. Инфекции беременных, представляющие значительный риск для плода или новорожденного.

Таблица XI–11. Важные поражения кожи, вызываемые микроорганизмами.

Таблица XI–1. Сельскохозяйственные и домашние животные, служащие резервуаром клинически значимых микроорганизмов

Животное	Способ передачи	Важные микроорганизмы	Заболевание
Крупный рогатый скот/коровы	1. Употребление в пищу мяса[1]	1. *Escherichia coli* O157	Энтероколит, гемолитико-уремический синдром
		2. *Salmonella enterica*	Энтероколит
		3. Прионы	Вариант БКЯ
		4. *Taenia saginata*	Тениоз (кишечный ленточный червь)

Окончание

Животное	Способ передачи	Важные микроорганизмы	Заболевание
		5. *Toxoplasma gondii*	Токсоплазмоз
	2. Употребление молочных продуктов[2]	1. *Listeria monocytogenes*	Сепсис новорожденных
		2. Виды *Brucella*	Бруцеллез
		3. *Mycobacterium bovis*	Кишечный туберкулез
	3. Контакт со шкурами животных	*Bacillus anthracis*	Сибирская язва
Овцы	Вдыхание амниотической жидкости	*Coxiella burnetii*	Ку-лихорадка
Козы	Употребление молочных продуктов[2]	Виды *Brucella*	Бруцеллез
Свиньи	Употребление в пищу мяса[1]	1. *Taenia solium*	Тениоз (кишечный ленточный червь)[3]
		2. *Trichinella spiralis*	Трихиноз
Домашняя птица (куры, индейки)	Употребление в пищу мяса или яиц[1]	1. *Salmonella enterica*	Энтероколит
		2. *Campylobacter jejuni*	Энтероколит
Собаки	1. Проглатывание собачьих фекалий	1. *Echinococcus granulosus*	Эхинококкоз
		2. *Toxocara canis*	Висцеральные мигрирующие личинки
	2. Проглатывание собачьей мочи	*Leptospira interrogans*	Лептоспироз
	3. Укус собаки	Вирус бешенства	Бешенство
Кошки	1. Проглатывание кошачьих фекалий	*Toxoplasma gondii*	Токсоплазмоз
	2. Кошачьи укусы/царапины	1. *Pasteurella multocida*	Целлюлит
		2. *Bartonella henselae*	Лихорадка кошачьих царапин, бациллярный ангиоматоз
		3. Вирус бешенства	Бешенство

[1] Сырого или неадекватно приготовленного.
[2] Непастеризованных.
[3] Проглатывание яиц с человеческими фекалиями, не свинины, которое влечет цистицеркоз.

Таблица XI–2. Дикие животные, служащие резервуаром клинически значимых микроорганизмов

Животное	Способ передачи	Важные микроорганизмы	Заболевание
Крысы	1. Укус блохи	*Yersinia pestis*	Чума
	2. Проглатывание мочи	*Leptospira interrogans*	Лептоспироз
Мыши	1. Укус клеща	*Borrelia burgdorferi*	Болезнь Лайма
	2. Вдыхание помета	Хантавирус	Хантавирусный легочный синдром
Летучие мыши, скунсы, еноты и лисы	Укус	Вирус бешенства	Бешенство
Кролики	Контакт	*Frandsella tularensis*	Туляремия

Окончание

Животное	Способ передачи	Важные микроорганизмы	Заболевание
Виверры, летучие мыши	Вдыхание аэрозоля	Коронавирус — ТОРС	Пневмония
Обезьяны	Укус москита	Вирус желтой лихорадки	Желтая лихорадка
Птицы			
1. Семейство попугаев	Вдыхание аэрозоля	*Chlamydia psittaci*	Пситтакоз
2. Куры	Вдыхание аэрозоля	Вирус гриппа	Грипп
3. Голуби	Вдыхание аэрозоля	*Cryptococcus neoformans*	Менингит, пневмония
4. Скворцы	Вдыхание аэрозоля	*Histoplasma capsulatum*	Гистоплазмоз
5. Воробьи	Укус москита	Вирусы энцефалита (например, вирус Западного Нила)	Энцефалит
Змеи, черепахи	Фекально-оральный	*Salmonella enterica*	Энтероколит
Рыба	Употребление рыбы в пищу[1]	*Anisakis simplex*	Анизакиаз
		Diphyllobothrium latum	Дифиллоботриоз

[1] Сырой или неадекватно приготовленной.

Таблица XI–3. Насекомые, служащие переносчиками (векторами) клинически значимых микроорганизмов

Насекомые	Важные микроорганизмы	Резервуар	Заболевание
Клещи			
1. *Ixodes* (олений клещ)	1. *Borrelia burgdorferi*	Мыши	Болезнь Лайма
	2. *Babesia microti*	Мыши	Бабезиоз
2. *Dermacentor* (собачий клещ)	1. *Rickettsia rickettsii*	Грызуны, собаки	Пятнистая лихорадка Скалистых гор
	2. *Ehrlichia chaffeensis*	Собаки	Эрлихиоз
Вши	*Rickettsia prowazekii*	Люди	Тиф
Москиты			
1. *Anopheles*	*Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*	Люди	Малярия
2. *Aedes*	Вирус желтой лихорадки	Люди и обезьяны	Желтая лихорадка
3. *Aedes*	Вирус денге	Люди	Лихорадка денге
4. *Culex*	Вирусы энцефалита (например, вирус Западного Нила)	Птицы	Энцефалит
5. *Anopheles* и *Culex*	*Wuchereria bancrofti*	Люди	Филяриоз, особенно слоновость
Блохи			
Крысиные блохи	*Yersinia pestis*	Крысы	Чума
Мухи			
1. Песчаная муха	*Leishmania donovani*	Различные животные	Лейшманиоз
2. Муха цеце	*Trypanosoma brucei*	Люди и различные животные	Сонная болезнь
3. Черная муха	*Onchocerca volvulus*	Люди	Онхоцеркоз

Окончание

Насекомые	Важные микроорганизмы	Резервуар	Заболевание
Клопы			
Клоп *Reduviidae*	*Trypanosoma cruzi*	Различные животные	Болезнь Шагаса

Таблица XI–4. Резервуары клинически значимых микроорганизмов в окружающей среде

Источник во внешней среде	Важные микроорганизмы	Способ передачи	Заболевание
Вода	1. *Legionella pneumophila*	Вдыхание аэрозоля	Пневмония
	2. *Pseudomonas aeruginosa*	Вдыхание аэрозоля или прямой контакт	Пневмония, инфекция ран и ожогов
	3. *Mycobacterium marinum*	Повреждения кожи	Гранулема плавательных бассейнов
	4. *Vibrio vulnificus*	Повреждения кожи	Целлюлит
	5. *Schistosoma mansoni*, *S.hematobium*	Церкарии проникают через кожу	Шистозомоз
	6. *Naegleria fowleri*	Амеба проникает через нос при купании	Менингоэнцефалит
Почва	1. *Clostridium tetani*	Споры из почвы попадают в рану	Столбняк
	2. *Clostridium botulinum*	Неадекватное консервирование пищи, контаминированной спорами из почвы	Ботулизм
	3. *Clostridium perfringens*	Споры из почвы попадают в рану	Газовая гангрена
	4. *Bacillus anthracis*	Споры из почвы попадают в рану	Сибирская язва
	5. Атипичные микобактерии (например, *M. avium-intracellulare*)	Вдыхание аэрозоля	Туберкулезоподобное заболевание
	6. *Nocardia asteroids*	Вдыхание аэрозоля	Нокардиоз
	7. *Cryptococcus neoformans*	Вдыхание дрожжей в аэрозоле, связанном с голубями	Менингит, пневмония
	8. *Histoplasma capsulatum*	Вдыхание спор в аэрозоле, связанном со скворцами	Гистоплазмоз
	9. *Coccidioides immitis*	Вдыхание спор в аэрозоле с грунтовой пылью	Кокцидиодомикоз
	10. *Sporothrix schenkii*	Споры из почвы попадают в рану	Споротрихоз
	11. *Ancylostoma duodenale* и *Necator americanus*	Филяриевидные личинки проникают в кожу	Круглый червь вызывает анемию
	12. *Strongyloides stercolaris*	Филяриевидные личинки проникают в кожу	Стронгилоидоз
	13. *Ancylostoma caninum*	Филяриевидные личинки проникают в кожу	Личинки, мигрирующие в коже

Таблица XI–5. Основная географическая локализация клинически значимых микроорганизмов

Основная географическая локализация	Микроорганизмы	Заболевание
В США		
1. Южные, центральные штаты (например, Северная Каролина и Вириния)	*Rickettsia rickettsii*	Пятнистая лихорадка Скалистых гор
2. Северо-восточные штаты (например, Коннектикут, Нью-Йорк и Нью-Джерси)	*Borrelia burgdorferi*	Болезнь Лайма
3. Штаты среднего запада в долинах рек Огайо и Миссисипи (например, Миссури и Иллинойс)	*Histoplasma capsulatum*	Гистоплазмоз
4. Юго-западные штаты (например, Калифорния и Аризона)	*Coccidioides immitis*	Кокцидиодомикоз
За пределами США		
1. Тропические зоны Африки, Азии и Южной Америки	Виды *Plasmodium*	Малярия
2. Центральная Америка	*Trypanosoma cruzi*	Болезнь Шагаса
3. Карибские острова и Африка	Вирус денге	Лихорадка денге
4. Западная Африка	Вирус Эбола	Геморрагическая лихорадка Эбола
5. Тропические зоны Африки и Южной Америки	Вирус желтой лихорадки	Желтая лихорадка
6. Африка южнее Сахары	*Neisseria meningitidis*	Менингококковый менингит
7. Центральная Африка	*Trypanosoma brucei*	Африканская сонная болезнь
8. Средний Восток, Африка и Индия	*Leishmania donovani*	Висцеральный лейшманиоз (кала-азар)
9. Средний Восток, Африка и Индия	*Leishmania tropica*	Кожный лейшманиоз
10. Центральная и Южная Америка	*Leishmania braziliensis*	Слизисто-кожный лейшманиоз

Таблица XI–6. Профессиональная и любительская деятельность, повышающая вероятность контакта с клинически значимыми микроорганизмами

Вид деятельности	Предрасполагающий фактор	Микроорганизмы	Заболевание
Туризм/кемпинг	Контакт с клещами	*Borrelia burgdorferi*	Болезнь Лайма
Работники ферм/ранчо	Контаминация ран почвой	*Bacillus anthracis*	Сибирская язва
Сантехники	Контакт с крысиной мочой	*Leptospira interrogans*	Лептоспироз
Спелеологи (в пещерах, населенных летучими мышами)	Контакт с аэрозолем, содержащим слюну летучих мышей	Вирус бешенства	Бешенство
Спелеологи или рабочие-монтажники	Контакт с аэрозолем, содержащим помет летучих мышей	*Histoplasma capsulatum*	Гистоплазмоз

Окончание

Вид деятельности	Предрасполагающий фактор	Важные микроорганизмы	Заболевание
Археологи и землекопы	Контакт с грунтовой пылью, содержащей споры	*Coccidioides immitis*	Кокцидиодомикоз
Любители голубей	Контакт с аэрозолем, содержащим помет птиц	*Cryptococcus neoformans*	Криптококкоз
Охотники на медведей на Аляске	Употребление в пищу медвежатины	*Trichinella spiralis*	Трихинеллез
Персонал, обслуживающий аквариумы/плавательные бассейны	Повреждения кожи	*Mycobacterium marinum*	Гранулема плавательных бассейнов

Таблица XI–7. Внутригоспитальные события, предрасполагающие к инфицированию клинически значимыми микроорганизмами

События	Важные микроорганизмы	Заболевание
Операции	*Staphylococcus aureus*	Раневая инфекция
Мочевой катетер	1. *Escherichia coli* в основном, а также другие грамотрицательные палочки (*Proteus*, *Serratia* и *Pseudomonas*)	Инфекция мочевыводящих путей
	2. *Enterococcus faecalis*	Инфекция мочевыводящих путей
Внутривенный катетер	*Staphylococcus epidermidis*, *Candida albicans*	Связанная с катетером инфекция, бактериемия
Искусственные протезы (например, тазобедренного сустава или клапанов сердца)	1. *Staphylococcus epidermidis*	Остеомиелит или эндокардит
	2. *Mycobacterium fortuitum-cheloni*	Остеомиелит
Респираторная терапия	*Pseudomonas aeruginosa*	Пневмония
Лечение ожогов	*Pseudomonas aeruginosa*	Раневая инфекция
Внутримозговые электроды	Прион	Болезнь Крейтцфельдта–Якоба
Повреждение инъекционной иглой	1. Вирусы гепатита B и C	Гепатит B или C
	2. ВИЧ	СПИД
Уход за недоношенными	Респираторный синцитиальный вирус	Бронхиолит или пневмония

Таблица XI–8. Микроорганизмы, наиболее часто вызывающие заболевания у пациентов с иммунодефицитом или снижением защитных сил

Иммунодефицит или снижение защитных сил	Микроорганизм
Снижение уровня антител (например, агаммаглобулинемия и дефицит IgA)	Инкапсулированные бактерии (например, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* тип b)
Ослабление фагоцитоза (например, хроническая гранулематозная болезнь, химиотерапия рака [нейтропения])	*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Aspergillus fumigatus*

Окончание

Иммунодефицит или снижение защитных сил	Микроорганизм
Снижение комплемента	
1. C3b	*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* тип b, *Staphylococcus aureus*
2. C6–9 (мембраноатакующий комплекс)	*Neisseria meningitidis*
Ослабление клеточного иммунитета	
1. Аплазия вилочковой железы (синдром Ди Джорджи)	*Candida albicans*, *Pneumocystis carinii* Внутриклеточные бактерии (например, *Mycobacterium tuberculosis*, MAI[1], *Listeria*, *Salmonella*)
2. ВИЧ-инфекция (СПИД), прием кортикостероидов	Оппортунистические грибы (например, *Candida*, *Cryptococcus*) Вирусы герпеса (например, вирус простого герпеса, вирус ветряной оспы, цитомегаловирус) Простейшие (например, *Toxoplasma*, *Cryptosporidium*) *Pneumocystis*
Разрушение поверхностного эпителия (например, при ожогах)	*Pseudomonas aeruginosa*
Спленэктомия	*Streptococcus pneumoniae*
Сахарный диабет	*Staphylococcus aureus*, виды *Mucor*

[1] MAI — комплекс *Mycobacterium avium-intracellulare*.

Таблица XI–9. Важные факторы, предрасполагающие к инфицированию специфическими микроорганизмами

Предрасполагающий фактор	Микроорганизм	Заболевание	Патогенетический механизм
Муковисцидоз	*Pseudomonas aeruginosa*	Пневмония	Вязкая мокрота задерживает бактерии в дыхательных путях
Серповидноклеточная анемия	*Salmonella enterica*	Остеомиелит	Эритроциты аномальной формы блокируют кровеносные сосуды костей, задерживая бактерии
	Streptococcus pneumoniae	Сепсис	Эритроциты аномальной формы блокируют кровеносные сосуды селезенки, вызывая ее инфаркты
Прием внутривенных наркотиков	*Staphylococcus aureus*	Правосторонний эндокардит	Представители микрофлоры кожи проникают в кровоток в месте инъекции
Лечение антибиотиками	*Clostridium difficile*	Псевдомембранозный колит	Антибиотики подавляют нормальную микрофлору кишечника, что обеспечивает рост *C. difficile*
Аневризма аорты	*Salmonella enterica*[1]	Инфицирование сосудистого протеза	Не ясен

Окончание

Предрасполагающий фактор	Микроорганизм	Заболевание	Патогенетический механизм
Применение тампонов (как влагалищных, так и назальных)	*Staphylococcus aureus*	Синдром токсического шока	Тампон блокирует кровоток, позволяя *S. aureus* расти и вырабатывать токсин
Стоматологические вмешательства	Группа зеленящих стрептококков	Эндокардит	Эти бактерии относятся к нормальной микрофлоре полости рта и проникают в кровоток в месте хирургической раны
Травма, полученная при езде на мотоцикле	*Clostridium perfringens*	Газовая гангрена (мионекроз)	Споры из почвы попадают в раны
Контактные линзы	*Pseudomonas aeruginosa*, *Acanthamoeba castellani*	Кератит	Повреждения, наносимые линзами, обеспечивают «входные ворота» для микроорганизма

[1] Особенно серотипы *S. enterica cholerae suis* и *Dublin*.

Таблица XI–10. Инфекции беременных, представляющие значительный риск для плода или новорожденного

Микроорганизм	Трансплацентарная (Т) или перинатальная (П) передача плоду	Комментарий
А. Вирусы		
Цитомегаловирус	Т	Важная причина врожденных аномалий
Парвовирус B19	Т	Важная причина врожденных аномалий, включая водянку плода
Вирус краснухи	Т	Вакцинация существенно снизила частоту инфицирования плода
ВИЧ	П	В большинстве случаев передается перинатально, но трансплацентарная передача и передача с грудным молоком также возможны
Вирус гепатита B	П	Неонатальная инфекция HBV значительно повышает риск состояния хронического носительства
Вирус гепатита C	П	Неонатальная инфекция HCV значительно повышает риск состояния хронического носительства
Вирус простого герпеса 2-го типа	П	Важная причина врожденного энцефалита
Б. Бактерии		
Treponema pallidum	Т	Причина врожденного сифилиса
Neisseria gonorrhoeae	П	Важная причина конъюнктивита (*ophthalmia neonatorum*)
Chlamydia trachomatis	П	Важная причина конъюнктивита и пневмонии

Окончание

Микроорганизм	Трансплацентарная (Т) или перинатальная (П) передача плоду	Комментарий
Streptococcus agalacticae (стрептококк группы B)	П	Важная причина менингита и сепсиса
Escherichia coli	П	Важная причина менингита и сепсиса
Listeria monocytogenes	П	Важная причина менингита и сепсиса
В. Дрожжевые грибы		
Candida albicans	П	Вызывает кандидоз ротоглотки
Г. Простейшие		
Toxoplasma gondii	Т	Важная причина врожденных аномалий, особенно глаз и мозга

Таблица XI–11. Важные поражения кожи, вызываемые микроорганизмами

Название или тип поражения	Микроорганизм, вызывающий заболевание	Описание поражения	Комментарий
А. Одиночные или локализованные поражения			
Черные струпья сибирской язвы	*Bacillus anthracis*	Корка над некротической язвой	Вызвано летальным токсином *B. anthracis*
Карбункул	*Staphylococcus aureus*	Группа фурункулов (см. ниже), чаще на шее	Ассоциируется с плохой личной гигиеной
Целлюлит	*Streptococcus pyogenes*	Красное, горячее, быстро распространяющееся, неправильной формы	«Фактор распространения» — гиалуронидаза
Шанкр первичного сифилиса	*Treponema pallidum*	Безболезненная, влажная, неглубокая язва	При микроскопии в темном поле видны подвижные спирохеты
Мигрирующая в коже личинка	*Ancylostoma caninum*	Зудящие ходы, часто на стопах	Личинки собачьих анкилостом мигрируют в коже
Гангренозная эктима	Чаще всего *Pseudomonas aeruginosa*	Некротическая язва с черным струпом	Предрасполагающий фактор — нейтропения
Эризипелоид	*Streptococcus pyogenes*	Возвышенный, красный, напряженный, с четко очерченными границами очаг	Быстро прогрессирует (от минут до часов); предрасполагающим фактором является диабет
Хроническая мигрирующая эритема болезни Лайма	*Borrelia burgdorferi*	Распространяющиеся эритематозные пятна[1]	Поражения локализованы в месте укуса клеща
Фурункул (фолликулит)	А. *Staphylococcus aureus* Б. *Pseudomonas aeruginosa*	Небольшая пустула[1] у волосяного фолликула	А. Содержит нейтрофилы и грамположительные кокки Б. Причина «банного» фолликулита

Продолжение

Название или тип поражения	Микроорганизм, вызывающий заболевание	Описание поражения	Комментарий
Импетиго	*Streptococcus pyogenes* и *Staphylococcus aureus*	Везикулы[1] с корочкой медового цвета	Кожные инфекции *S. pyogenes* предрасполагают к острому гломерулонефриту
Папиллома (бородавки)	Вирус папилломы человека	Возвышенные сухие невоспаленные папулы[1]	Доброкачественные опухоли, за исключением HPV-16 и -18, вызывающих карциному шейки матки
Стригущий лишай	*Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Mycrosporum*	Округлые воспаленные зудящие ободки с чистой центральной частью	См. обработку гиф KOH
Чесотка	*Sarcoptes scabiei*	Зудящие ходы или папулы[1]	*Sarcoptes scabiei* называют чесоточным зуднем
Синдром следа пощечины	Парвовирус B19	Эритематозная макулярная ненапряженная сыпь на щеках	
Зостер (опоясывающий лишай)	Вирус ветряной оспы	Болезненные везикулы[1] по ходу сенсорных нервов	Реактивация латентной инфекции ВВЗ
Б. Множественные или диссеминированные поражения			
Диссеминированная гонококковая инфекция	*Neisseria gonorrhoeae*	Беспорядочно расположенные пустулы и воспаление сухожилий, особенно запястий и пальцев (теносиновит)	—
Узловая эритема	Системные грибы, например *Coccidioides,* и микобактерии, например *M. tuberculosis* и *M. leprae*	Эритематозные напряженные узелки на коже, покрывающей большеберцовую или локтевую кости	Иммунологическая реакция на циркулирующий антиген; в зоне поражения микроорганизмов нет
Болезнь кистей, стоп и рта	Вирус Коксаки	Везикулы этих локализаций	—
Корь	Вирус кори	Макулопапулярная пятнистая (морбилиформная) сыпь, особенно на голове и туловище	Видны пятна Коплика на внутренней поверхности щек; сыпь вызвана атакой цитотоксических Т-клеток на инфицированные вирусом клетки
Петехиальные кровоизлияния	Многие бактерии, например *Neisseria meningitidis*, и вирусы, например вирус Эбола	Небольшие зоны кровоизлияний в кожу	Признак диссеминированного внутрисосудистого свертывания, которое возникает при сепсисе; могут увеличиваться, образуя экхимозное поражение

Окончание

Название или тип поражения	Микроорганизм, вызывающий заболевание	Описание поражения	Комментарий
Пятнистая лихорадка Скалистых гор	*Rickettsia rickettsii*	Петехиальные кровоизлияния, в том числе на подошвах и ладонях	*Rickettsia* инфицирует и убивает сосудистый эндотелий, что влечет за собой кровоизлияния в кожу
Краснуха	Вирус краснухи	Макулопапулярная, не сливающаяся сыпь на лице и туловище	Более легкое заболевание, чем корь
Синдром ошпаренной кожи	*St. aureus*	Десквамация над обширными участками тела	Десквамацию вызывает протеаза, расщепляющая десмоглеин
Скарлатина	*Streptococcus pyogenes*	Диффузная макулярная красная (скарлатинозная) сыпь, клубничного цвета язык и окружающая рот бледность	Вызвана штаммами *Str. pyogenes*, продуцирующими эритрогенный токсин, который является суперантигеном
Вторичный сифилис	*Treponema pallidum*	Макулопапулярная сыпь на туловище, ладонях и стопах	—
Кровоизлияния в виде занозы	Зеленящие стрептококки, *St. aureus* и другие причины эндокардита	Линейные черные «занозы» под ногтями	Признак эмболии с вегетаций на клапанах сердца
Синдром токсического шока	*St. aureus*	Макулярная сыпь, похожая на солнечный ожог, с последующим шелушением	Токсин синдрома токсического шока является суперантигеном
Ветряная оспа (ветрянка)	Вирус ветряной оспы	Зудящие везикулы на лице и туловище	—

[1] Описание некоторых важных поражений кожи: макула — гладкое эритематозное поражение. Папула — возвышенное эритематозное поражение без видимой жидкости внутри; напоминает укус москита. Везикула — возвышенное эритематозное поражение с желтоватой (напоминающей плазму) жидкостью внутри; приблизительно того же размера, что и папула. Пустула — возвышенное эритематозное поражение с мутной жидкостью внутри (гноем); обычно больше папулы или везикулы.

ЧАСТЬ XII. ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ

Эти практические вопросы представлены в формате, применяемом на 1-м этапе экзамена на медицинскую лицензию США (USMLE, от англ. *United States Medical Licensing Examitation*). Обратите внимание, что в компьютерной версии на все вопросы требуется ответ типа «ОДИН ЛУЧШИЙ ОТВЕТ». В ней нет вопросов, требующих ответа типа «ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ» или «НАИМЕНЕЕ ПРАВИЛЬНО», т. е. в которых вас просят определить один неправильный ответ. Тем не менее для целей обучения типы вопросов «ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ» или «НАИМЕНЕЕ ПРАВИЛЬНО» остаются прекрасным инструментом, предоставляя вам несколько правильных утверждений и только одно неправильное, а не несколько неправильных. С учетом этого обучающего преимущества многие практические вопросы в части XII этой книги относятся к типам «ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ» или «НАИМЕНЕЕ ПРАВИЛЬНО». Однако в части XIII вопросы практического экзамена представлены в формате «ОДИН ЛУЧШИЙ ОТВЕТ», а тип вопроса «ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ» не применяется.

После вопросов со специфическим содержанием, например по бактериологии, вирусологии, микологии, паразитологии и иммунологии, есть две дополнительные секции, одна из которых содержит вопросы в расширенном сравнительном формате, а другая — вопросы с использованием случаев инфекционных заболеваний. Вопросы в компьютерной версии USMLE содержат от 4 до 10 вариантов ответа. Хотя формат вопросов в расширенной сравнительной версии этой книги отличается от формата, используемого при USMLE, вопросы в этой секции сформулированы так, чтобы максимально сэкономить время для передачи важной информации.

Основы бактериологии

Указания (вопросы 1–39): в каждом вопросе следует выбрать ОДИН обозначенный буквой НАИЛУЧШИЙ ответ.

1. Все нижеследующие утверждения относительно поверхностных структур бактерий правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ:

(А) Пили осуществляют взаимодействие бактерии со слизистым эпителием

(Б) Полисахаридные капсулы замедляют фагоцитоз

(В) Грамотрицательные палочки и кокки содержат в своей стенке липополисахарид («эндотоксин»)

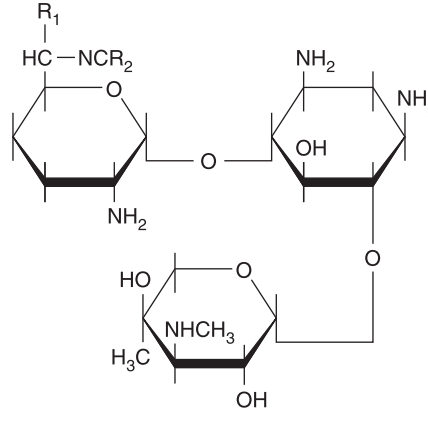
(Г) Жгутики бактерий — не антигены для человека, поскольку очень похожи на жгутики клеток человека по химическому составу

2. Все следующие утверждения относительно пептидогликана правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) У пептидогликана имеется скелет, состоящий из перемежающихся единиц мурамовой кислоты и ацетилглюкозамина
(Б) Поперечные связи между тетрапептидами включают D-аланин
(В) У грамположительных клеток пептидогликан более тонкий, чем у грамотрицательных клеток
(Г) Пептидогликан может быть разрушен лизоцимом

3. Все следующие утверждения относительно спор бактерий правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Их выживаемость основана на повышенной метаболической активности
(Б) Их образуют грамотрицательные палочки
(В) Их можно убить нагреванием до 121 °С в течение 15 мин
(Г) Они образуются в основном при недостаточном поступлении питательных веществ

4. Какое одно из следующих утверждений НАИБОЛЕЕ точно сравнивает клетки человека, бактерий и грибов?
(А) Клетки человека делятся митозом, чего нет ни у бактерий, ни у грибов
(Б) Клетки человека и грибов имеют схожую стенку, в отличие от бактерий, стенка которых содержит пептидогликан
(В) Клетки человека и грибов имеют плазмиды, тогда как у бактерий их нет
(Г) Клетки человека и грибов имеют схожие рибосомы, тогда как рибосомы бактерий от них существенно отличаются

5. Какое одно из следующих утверждений НАИБОЛЕЕ точно характеризует препарат, формула которого приведена на рисунке?
(А) Он ингибирует синтез ДНК
(Б) Он обладает бактериостатическим действием
(В) Он связывается с 30S-рибосомами
(Г) Он препятствует формированию фолиевой кислоты



6. Все следующие утверждения относительно селективного действия антибиотиков правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Хлорамфеникол выводит из строя большие субъединицы бактериальных рибосом, которые отличаются от больших субъединиц рибосом человека
(Б) Изониазид нарушает работу ДНК-полимеразы бактерий, но не клеток человека
(В) Сульфаниламиды нарушают синтез фолиевой кислоты бактерий — этап, отсутствующий в клетках человека
(Г) Пенициллины разрушают в основном бактериальные клетки, поскольку они содержат клеточную стенку, а клетки человека — нет

7. Все следующие утверждения относительно эндотоксинов правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Они менее токсичны (так как менее активны из-за веса), чем экзотоксины
(Б) Они более устойчивы к нагреванию, чем экзотоксины
(В) Они связываются со специфическими рецепторами клеток, тогда как экзотоксины нет
(Г) Они являются частью клеточной стенки бактерий, тогда как экзотоксины — нет

8. ОСНОВНЫМ механизмом защиты от бактериального экзотоксина является:
(А) Секреция протеаз активированными макрофагами
(Б) Антитела IgG и IgM
(В) Хелперные Т-клетки
(Г) Модуляция рецепторов клеток хозяина в ответ на появление токсина

9. В каком одном из следующих процессов участвуют половые пили?
(А) Передача хромосомного гена
(Б) Транспозиция мобильного генетического элемента
(В) Интеграция ослабленного бактериофага
(Г) Конъюгация, например, перенос фактора R (резистентности)

10. Все следующие утверждения относительно нормальной микрофлоры правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Наиболее типичный микроорганизм кожи — *Staphylococcus epidermidis*
(Б) Основной компонент нормальной микрофлоры глотки — *Escherichia coli*
(В) Основная локализация *Bacteroides fragilis* — толстый кишечник
(Г) Одна из основных локализаций *Staphylococcus aureus* — нос

11. Все следующие утверждения относительно механизма действия антимикробных препаратов правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Ванкомицин действует, ингибируя синтез пептидогликана
(Б) Хинолоны, такие как ципрофлоксацин, действуют, ингибируя ДНК-гиразу бактерий
(В) Эритромицин является бактерицидным препаратом, разрушающим клеточные мембраны, действуя как детергент

(Г) Аминогликозиды, такие как стрептомицин, являются бактерицидными препаратами, ингибирующими синтез белков

12. Все следующие утверждения относительно резистентности бактерий к антимикробным препаратам правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ:
(А) Известно, что резистентность к хлорамфениколу — это следствие действия фермента, ацетилирующего препарат
(Б) Известно, что резистентность к пенициллину — это следствие снижения сродства к транспептидазам
(В) Известно, что резистентность к пенициллину — это следствие расщепления его β-лактамазой
(Г) Известно, что резистентность к тетрациклину — это следствие действия фермента, гидролизирующего эфирные связи

13. Среди следующих вариантов НАИБОЛЕЕ важной функцией антител в защитной системе организма является:
(А) Активация лизоцима, разрушающего клеточную стенку
(Б) Ускорение протеолиза экзотоксинов
(В) Усиление фагоцитоза
(Г) Подавление синтеза бактериального белка

14. Какое из приведенных событий с НАИБОЛЬШЕЙ вероятностью является следствием бактериальной конъюгации?
(А) Штамм *Corynebacterium diphtheriae* продуцирует токсин, закодированный в профаге
(Б) Штамм *Pseudomonas aeruginosa* продуцирует β-лактамазу, закодированную в плазмиде, подобно тому, как это происходит в плазмидах других грамотрицательных микроорганизмов
(В) Инкапсулированный штамм *Streptococcus pneumoniae* приобретает ген для формирования капсулы из экстракта ДНК других инкапсулированных штаммов
(Г) Ген, кодирующий резистентность к гентамицину в хромосоме *Escherichia coli*, появляется в геноме вирулентного бактериофага, инфицированного *E. coli*

15. Какое одно из следующих утверждений НАИЛУЧШИМ образом описывает механизм действия эндотоксина?
(А) Деградация лецитина клеточных мембран
(Б) Инактивация фактора элонгации-2
(В) Блокирование выброса ацетилхолина
(Г) Вызывает выброс фактора некроза опухоли

16. Серологическая идентификация бактерий основана на наличии специфических антигенов. Какой один из следующих компонентов бактериальной клетки с НАИМЕНЬШЕЙ вероятностью содержит полезные антигены?
(А) Капсула
(Б) Жгутик
(В) Клеточная стенка
(Г) Рибосомы

17. Все следующие утверждения относительно бактериальных спор правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Споры формируются при неблагоприятных условиях внешней среды, таких как отсутствие источника углерода
(Б) Споры резистентны к кипячению
(В) Споры метаболически не активны и содержат дипиколиновую кислоту, хелатор кальция
(Г) Споры образуют главным образом микроорганизмы рода *Neisseria*

18. Все следующие утверждения относительно механизма действия антибактериальных препаратов правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Цефалоспорины являются бактерицидными препаратами, ингибирующими транспептидазы и препятствующими синтезу клеточной стенки
(Б) Тетрациклины являются бактериостатическими препаратами, ингибирующими синтез белков за счет блокирования связывания с тРНК
(В) Аминогликозиды служат бактериостатическими препаратами, ингибирующими синтез белков за счет активации рибонуклеазы, которая разрушает мРНК
(Г) Эритромицин является бактериостатическим препаратом, ингибирующим синтез белков за счет блокирования транслокации полипептида

19. Каждое из следующих утверждений относится к типичным свойствам облигатных анаэробов, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Они генерируют энергию при помощи системы цитохромов
(Б) Лучше всего они растут без доступа воздуха
(В) У них нет супероксиддисмутазы
(Г) У них нет каталазы

20. Все следующие утверждения относительно окраски по Граму правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) *Escherichia coli* окрашивается в розовый цвет в связи с тем, что ее слой пептидогликана тонок
(Б) *Streptococcus pyogenes* окрашивается в голубой цвет в связи с тем, что его слой пептидогликана тонок
(В) *Mycobacterium tuberculosis* окрашивается в голубой цвет в связи с тем, что у нее толстый слой пептидогликана
(Г) *Mycoplasma pneumoniae* при окраске по Граму не видна, поскольку у нее нет клеточной стенки

21. Все следующие утверждения относительно уничтожения бактерий правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Лизоцим слезной жидкости может гидролизировать стенку бактериальной клетки
(Б) Нитрат серебра может инактивировать ферменты бактерий
(В) Детергенты могут разрушать мембраны бактериальной клетки
(Г) Ультрафиолетовый свет может разрушать капсулы бактерий

22. При окраске по Граму обесцвечивание под действием спирта НАИБОЛЕЕ вероятно связано с:
(А) тем, что белки закодированы в F-плазмидах
(Б) липидами в бактериальной стенке
(В) 70S рибосомами
(Г) разветвлением полисахаридов в капсуле

23. При химической модификации бензилпенициллина (пенициллина) появляются некоторые свойства, полезные при клиническом применении этого препарата. Какое одно из нижеследующих утверждений НЕ относится к таким полезным свойствам?
(А) Снижение частоты случаев возникновения анафилаксии
(Б) Повышение активности препарата против грамотрицательных палочек
(В) Повышение резистентности к кислому содержимому желудка
(Г) Снижение подверженности расщеплению пенициллиназой

24. Все следующие утверждения относительно причин резистентности к антибиотикам правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Причиной резистентности к аминогликозидам может быть наличие фосфорилирующих ферментов, закодированных в R-плазмидах
(Б) Причиной резистентности к сульфаниламидам может быть наличие ферментов, гидролизирующих пятичленную кольцевую структуру
(В) Причиной резистентности к пенициллинам может быть нарушение связывания белков с клеточной мембраной
(Г) Причиной резистентности к цефалоспоринам может быть способность к расщеплению β-лактамного кольца

25. К эффектам действия эндотоксинов относятся все следующее, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ:
(А) Опсонизации
(Б) Лихорадки
(В) Активации коагуляционного каскада
(Г) Гипотензии

26. К поверхностным структурам бактерий, демонстрирующим антигенное многообразие, относятся все следующие, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Пили
(Б) Капсулы
(В) Жгутики
(Г) Пептидогликан

27. Действие антител на бактерии обусловлено всеми следующими процессами, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Лизисом грамотрицательных бактерий при соединении с комплементом
(Б) Усилением фагоцитоза
(В) Повышением частоты лизогении
(Г) Подавлением способности бактерий прикрепляться к поверхностям слизистых

28. Все следующие утверждения относительно экзотоксинов правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) При химической обработке некоторые экзотоксины теряют свою токсичность и могут быть использованы как иммуногены в вакцинах
(Б) Некоторые экзотоксины в очищенной форме, свободной от каких-либо бактерий, способны вызывать заболевания
(В) Некоторые экзотоксины действуют в желудочно-кишечном тракте, вызывая диарею
(Г) Некоторые экзотоксины содержат липополисахариды в качестве токсического компонента

29. Все следующие утверждения относительно клеток бактерий и человека правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Бактерии являются прокариотами (т. е. имеют одну молекулу ДНК, гаплоидны и не имеют ядерной мембраны), тогда как клетки человека являются эукариотами (т. е. имеют множество хромосом, диплоидны и имеют ядерную мембрану)
(Б) Бактерии вырабатывают свою энергию при помощи окислительного фосфорилирования внутри митохондрий способом, сходным с таковым в клетках человека
(В) Рибосомы бактерий и человека имеют различные размеры и химический состав
(Г) У бактериальных клеток есть пептидогликан, у человеческих — нет

30. Все следующие утверждения относительно пенициллина правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Для действия пенициллина необходимо интактное β-лактамное кольцо
(Б) Структура пенициллина похожа на дипептид аланина (компонент пептидогликана)
(В) Пенициллин служит бактериостатическим препаратом, поскольку аутолитические ферменты не активируются
(Г) Пенициллины ингибируют транспептидазы, необходимые для перекрестных связей пептидогликана

31. Все следующие утверждения относительно механизмов резистентности к антимикробным препаратам правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) R-факторы — это плазмиды, несущие гены ферментов, которые изменяют один или несколько препаратов
(Б) Причиной резистентности к некоторым препаратам служат хромосомные мутации, изменяющие рецепторы для этих препаратов
(В) Причиной резистентности к некоторым препаратам являются транспозоны, инактивирующие препарат
(Г) Гены резистентности редко передаются при конъюгации

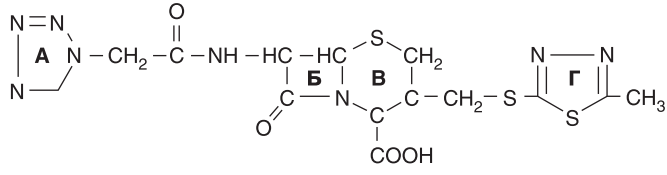
32. Все следующие утверждения относительно эндотоксинов правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Токсическое действие эндотоксинов обусловлено липидной частью молекулы
(Б) Эндотоксины имеются у большинства грамположительных бактерий

(В) Эндотоксины расположены снаружи от пептидогликана клеточной стенки
(Г) Причиной антигенности соматического (О) антигена являются повторяющиеся олигосахариды

33. Все следующие утверждения относительно экзотоксинов правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Экзотоксины являются полипептидами
(Б) Экзотоксины легче инактивировать нагреванием, чем эндотоксины
(В) Экзотоксины менее токсичны, чем такие же количества эндотоксинов
(Г) Экзотоксины могут быть конвертированы в токсоиды

34. Все следующие утверждения относительно уничтожения бактерий правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) 70%-й раствор этанола убивает эффективнее абсолютного (100%-го) этанола
(Б) Для достижения способствующей уничтожению бактерий температуры 121 °С в автоклавах используют горячий пар под давлением
(В) При пастеризации молока патогены гибнут, но многие микроорганизмы и споры выживают
(Г) Йод убивает, вызывая формирование в бактериальной ДНК тиминовых димеров

35. Все следующие утверждения относительно препарата, имеющего представленную ниже формулу, правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Препарат относится к бактериостатикам
(Б) Препарат ингибирует синтез клеточной стенки
(В) Препарат получают из грибов
(Г) Часть молекулы, необходимая для активности, помечена буквой В



36. Все следующие утверждения относительно нормальной микрофлоры правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Нормальная микрофлора толстого кишечника состоит в основном из анаэробных бактерий
(Б) Наличие нормальной микрофлоры препятствует колонизации верхних дыхательных путей определенными патогенами
(В) Грибы, например дрожжевые, не относятся к нормальной микрофлоре
(Г) Микроорганизмы нормальной микрофлоры являются постоянными обитателями кожных покровов

37. Все следующие утверждения относительно структуры и химического состава бактерий правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Некоторые грамположительные кокки содержат тейхоевую кислоту снаружи пептидогликана
(Б) Некоторые грамположительные палочки образуют споры, устойчивые к кипячению
(В) В наружной клеточной мембране некоторых грамотрицательных палочек содержится липид А
(Г) В пептидогликане некоторых микоплазм содержится пентаглицин

38. Все следующие утверждения относительно нормальной микрофлоры правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) *Streptococcus mutans* обитает в полости рта и участвует в образовании зубного кариеса
(Б) В составе микрофлоры доминируют зеленящие стрептококки
(В) *Bacteroides fragilis* встречается в толстом кишечнике в большем количестве, чем *Escherichia coli*
(Г) *Candida albicans* входит в состав нормальной микрофлоры как мужчин, так и женщин

39. Все следующие утверждения относительно холерного токсина правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Холерный токсин ингибирует фактор элонгации-2 в эпителии слизистых оболочек
(Б) Связывание холерного токсина со слизистым эпителием происходит через взаимодействие В-субъединицы токсина с ганглиозидом в клеточной мембране
(В) Действие холерного токсина обусловлено взаимодействием АДФ-рибозы и G-белка
(Г) Холерный токсин активирует фермент аденилатциклазу в эпителии слизистых оболочек

Ответы (вопросы 1–39)

1 (Г)	2 (В)	3 (А)	4 (Г)	5 (В)	6 (Б)	7 (В)	8 (Б)	9 (Г)	10 (Б)
11 (В)	12 (Г)	13 (В)	14 (Б)	15 (Г)	16 (Г)	17 (Г)	18 (В)	19 (А)	20 (В)
21 (Г)	22 (Б)	23 (А)	24 (Б)	25 (А)	26 (Г)	27 (В)	28 (Г)	29 (Б)	30 (В)
31 (Г)	32 (Б)	33 (В)	34 (Г)	35 (А)	36 (В)	37 (Г)	38 (Б)	39 (А)	

Указания (вопросы 40–51): необходимо выбрать ОДИН помеченный буквой вариант, который НАИБОЛЕЕ точно соответствует пронумерованному положению. Каждый обозначенный буквой вариант можно выбрать один раз, более одного раза или не выбирать совсем.

Вопросы 40–43
(А) Пенициллины
(Б) Аминогликозиды
(В) Хлорамфеникол
(Г) Рифампин
(Д) Сульфаниламиды

40. Ингибирует(ют) РНК-полимеразу бактерий
41. Ингибирует(ют) поперечные связи пептидогликана
42. Ингибирует(ют) синтез белка, связываясь с рибосомальной субъединицей 30S
43. Ингибирует(ют) синтез фолиевой кислоты

Вопросы 44–46
(А) Трансдукция
(Б) Конъюгация
(В) Трансформация ДНК
(Г) Транспозиция

44. Во время вспышки желудочно-кишечных заболеваний, вызванных штаммом *Escherichia coli*, чувствительным к ампициллину, тетрациклину и хлорамфениколу, в пробе стула одного из пациентов обнаружена *E. coli* с таким же серотипом и резистентная к трем антибиотикам
45. Линия клетки-мутанта, в которой отсутствует ген тимидинкиназы, была подвергнута воздействию препарата ДНК из нормальных клеток; в благоприятных для роста условиях были выделены колонии клеток, вырабатывающих тимидинкиназу
46. Ретровирус без онкогена не индуцирует лейкемию у мышей; после повторной обработки мышей вирусы, выделенные из опухоли, были высокоонкогенны и содержали новый ген

Вопросы 47–51
(А) Дифтерийный токсин
(Б) Столбнячный токсин
(В) Ботулинический токсин
(Г) Токсин синдрома токсического шока
(Д) Холерный токсин

47. Вызывает паралич, блокируя выброс ацетилхолина
48. Ингибирует синтез белка, блокируя фактор элонгации-2
49. Стимулирует выработку цитокинов Т-клетками
50. Стимулирует выработку цАМФ в результате взаимодействия АДФ-рибозы и G-белка
51. Препятствует выбросу ингибирующих трансмиттеров, вызывая спазмы мышц

Клиническая бактериология

Указания (вопросы 52–136): необходимо выбрать ОДИН помеченный буквой наиболее подходящий ответ.

52. В отделении новорожденных произошла вспышка сепсиса, вызванная *Staphylococcus aureus*. Вас вызвали для исследования. Какой источник микроорганизма, на ваш взгляд, НАИБОЛЕЕ вероятный?
(А) Толстый кишечник
(Б) Нос

(В) Глотка
(Г) Влагалище

53. Все следующие утверждения относительно классификации стрептококков правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Пневмококки (*Streptococcus pneumoniae*) относятся к α-гемолитическим микроорганизмам и могут быть серотипированы по их полисахаридным капсулам
(Б) Энтерококки относятся к стрептококкам группы D и могут быть классифицированы по их способности расти в 6,5%-м расворе хлорида натрия
(В) Хотя пневмококки и зеленящие стрептококки относятся к α-гемолитическим микроорганизмам, их можно дифференцировать при помощи теста растворимости в желчи и по восприимчивости к оптоцину
(Г) Зеленящие стрептококки идентифицируются при помощи группировки Лансфилда, которая основана на С-углеводах в клеточной стенке

54. Все следующие виды являются возбудителями диареи, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) *Clostridium perfringens*
(Б) *Enterococcus faecalis*
(В) *Escherichia coli*
(Г) *Vibrio cholerae*

55. Все следующие микроорганизмы являются важными возбудителями инфекций мочевыводящих путей, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) *Escherichia coli*
(Б) *Proteus mirabilis*
(В) *Klebsiella pneumoniae*
(Г) *Bacteroides fragilis*

56. Женщина 30 лет страдает диареей без примеси крови в течение последних 14 ч. Какой из микроорганизмов НАИМЕНЕЕ вероятно служит причиной этого заболевания:
(А) *Clostridium difficile*
(Б) *Streptococcus pyogenes*
(В) *Shigella dysenteriae*
(Г) *Salmonella enteritidis*

57. Все следующие утверждения, касающиеся классификации *Mycobacterium tuberculosis*, правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) После окраски карболфуксином *M. tuberculosis* становится устойчивой к обесцвечиванию кислым спиртом
(Б) *M. tuberculosis* содержит большое количество миколовой кислоты в клеточной стенке
(В) В пробе, окрашенной по Граму, *M. tuberculosis* выглядит красной палочкой
(Г) В кислотоустойчиво окрашенной пробе *M. tuberculosis* выглядит красной палочкой

Ответы (вопросы 40–51)

40 (Г) 41 (А) 42 (Б) 43 (Д) 44 (Б) 45 (В) 46 (А) 47 (В) 48 (А) 49 (Г) 50 (Д) 51 (Б)

58. У бездомного пациента 50 лет, страдающего алкоголизмом, наблюдается лихорадка, откашливается зеленая зловонная мокрота объемом до 1 чашки в день. Вы подозреваете у него абсцесс легкого. Инфицирование какой одной из нижеследующих пар микроорганизмов вам кажется НАИБОЛЕЕ вероятной причиной?

(А) *Listeria monocytogenes* и *Legionella pneumophila*
(Б) *Nocardia asteroides* и *Mycoplasma pneumoniae*
(В) *Fusobacterium nucleatum* и *Peptostreptococcus intermedius*
(Г) *Clostridium perfringens* и *Chlamidia psittaci*

59. Какое одно из следующих заболеваний НАИБОЛЕЕ ТОЧНО диагностируется серологическими методами?

(А) Ку-лихорадка
(Б) Легочный туберкулез
(В) Гонорея
(Г) Актиномикоз

60. У пациента подострый бактериальный эндокардит, вызванный одним из видов зеленящего стрептококка. Какая одна из нижеследующих зон может быть НАИБОЛЕЕ вероятным источником инфицирования?

(А) Кожа
(Б) Толстый кишечник
(В) Ротоглотка
(Г) Уретра

61. В посеве проб, отобранных из поражения на коже пациента с пиодермией (импетиго), на чашке с кровяным агаром обнаружено несколько колоний, окруженных зонами β-гемолиза. В мазке, окрашенном по Граму, выявлены грамположительные кокки. Если каталазный тест окажется отрицательным, какой один из нижеследующих микроорганизмов будет выделен с НАИБОЛЬШЕЙ вероятностью?

(А) *Streptococcus pyogenes*
(Б) *Staphylococcus aureus*
(В) *Staphylococcus epidermidis*
(Г) *Streptococcus pneumoniae*

62. Коагулазный тест, при котором бактерии вызывают образование сгустка плазмы, применяется для того, чтобы отличить:

(А) *Streptococcus pyogenes* от *Enterococcus faecalis*
(Б) *Streptococcus pyogenes* от *Staphylococcus aureus*
(В) *Staphylococcus aureus* от *Staphylococcus epidermidis*
(Г) *Staphylococcus epidermidis* от *Neisseria meningitidis*

63. Какое одно из следующих утверждений является фактором вирулентности *Staphylococcus aureus*?
(А) Термолабильный токсин, ингибирующий выброс глицина в интернунциальном нейроне
(Б) Кислородолабильный гемолизин
(В) Резистентность к новобиоцину
(Г) Белок А, связывающийся с FC-частью IgG

64. Какой один из следующих механизмов защитной системы организма НАИБОЛЕЕ эффективен для предупреждения дизентерии, вызванной *Salmonella*?
(А) Кислое желудочное содержимое
(Б) Ферменты слюны
(В) Нормальная микрофлора полости рта
(Г) Альфа-интерферон

65. НАИБОЛЕЕ важной функцией антител, стимулируемых иммунизацией от столбняка, является:
(А) Опсонизация патогена (*Clostridium tetani*)
(Б) Предупреждение роста патогена
(В) Предупреждение прикрепления патогена
(Г) Нейтрализация токсина патогена

66. Через 5 ч после употребления в пищу жареного риса в ресторане у женщины 24 лет и ее мужа развились тошнота, рвота и диарея. Инфицирование каким одним из нижеследующих микроорганизмов с НАИБОЛЬШЕЙ вероятностью служит причиной?
(А) *Clostridium perfringes*
(Б) Энтеротоксигенная *Escherichia coli*
(В) *Bacillus cereus*
(Г) *Salmonella typhi*

67. Какая одна из следующих бактерий характеризуется наименьшим значением 50%-й инфицирующей дозы (ID_{50})?
(А) *Shigella sonnei*
(Б) *Vibrio cholerae*
(В) *Salmonella typhi*
(Г) *Campylobacter jejuni*

68. При каком одном из следующих кишечных заболеваний развитие состояния хронического носительства НАИБОЛЕЕ вероятно?
(А) Энтероколит, вызванный *Campylobacter*
(Б) Энтероколит, вызванный *Shigella*
(В) Холера
(Г) Брюшной тиф

69. Для какого одного из следующих зоонозных заболеваний характерно отсутствие членистоногого переносчика?
(А) Чума
(Б) Болезнь Лайма
(В) Бруцеллез
(Г) Эпидемический тиф

70. Какой один из следующих микроорганизмов инфицирует клетки сосудистого эпителия?
(А) *Salmonella typhi*
(Б) *Rickettsia typhi*
(В) *Haemophilus influenzae*
(Г) *Coxiella burnetti*

71. Какое одно из следующих утверждений НАИБОЛЕЕ точно описывает способность микроорганизма к росту в лабораторных условиях?
(А) *Treponema pallidum* из шанкра можно вырастить на искусственной среде с добавлением холестерола
(Б) *Mycobacterium leprae* можно вырастить на подушечках лап броненосцев и мышей, но не на искусственных средах
(В) *Mycobacterium tuberculosis* можно вырастить на обогащенной искусственной среде с появлением видимых колоний через 48–96 ч
(Г) Атипичные микобактерии широко распространены в почве и воде, но их невозможно вырастить на искусственных средах в лаборатории

72. Все следующие утверждения относительно хламидий правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Хламидии — строго внутриклеточные паразиты, поскольку не способны синтезировать АТФ в достаточном количестве
(Б) Хламидии имеют как ДНК, так и РНК и связываются с клеточной стенкой
(В) *C. trachomatis* имеет множество серотипов, способных вызывать разные заболевания
(Г) Большинство хламидий передаются членистоногими

73. У какой одной из следующих бактериальных вакцин побочный токсический эффект вызывает особое беспокойство?
(А) Вакцина, содержащая пневмококковый полисахарид
(Б) Вакцина, содержащая убитую *Bordetella pertussis*
(В) Вакцина, содержащая столбнячный токсоид
(Г) Вакцина, содержащая дифтерийный токсоид

74. Все следующие утверждения относительно *Staphylococcus aureus* правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Грамположительные кокки в мазке, окрашенном по Граму, имеют вид кластеров, похожих на виноградные гроздья
(Б) Положительный коагулазный тест
(В) Лечение должно включать назначение пенициллина, устойчивого к β-лактамазе
(Г) Эндотоксин — важный патогенетический фактор

75. Мужчина 70 лет 3 дня назад перенес операцию на толстой кишке по поводу рака. В настоящий момент у него наблюдаются лихорадка и боль в животе. Вы обеспокоены возможностью развития перитонита. Какая одна из нижеследующих пар микроорганизмов НАИБОЛЕЕ вероятно может вызвать данное состояние?

(А) *Bacteroides fragilis* и *Klebsiella pneumoniae*
(Б) *Bordetella pertussis* и *Salmonella enteritidis*
(В) *Actinomyces israelii* и *Campylobacter jejuni*
(Г) *Clostridium botulinum* и *Shigella dysenteriae*

76. У мужчины 65 лет развились дизурия и гематурия. В мазке из пробы мочи после окраски по Граму обнаружены грамотрицательные палочки. Посев мочи на ЕМВ-агар дает лактозоотрицательные колонии без признаков беспорядочного движения. Какой один из следующих микроорганизмов может быть НАИБОЛЕЕ вероятной причиной инфекции мочевыводящих путей?
(А) *Enterococcus faecalis*
(Б) *Pseudomonas aeruginosa*
(В) *Proteus vulgaris*
(Г) *Escherichia coli*

77. Мужчина 25 лет жалуется на выделения из мочеиспускательного канала. При окраске пробы отделяемого по Граму выявлены нейтрофилы, но не бактерии. Какой один из нижеследующих микроорганизмов может быть НАИБОЛЕЕ вероятной причиной выделений?
(А) *Treponema pallidum*
(Б) *Chlamydia trachomatis*
(В) *Candida albicans*
(Г) *Coxiella burnetti*

78. Через 2 ч после обеда, состоявшего из ячменного супа, запеченной индейки, пюре из сладкого картофеля, клюквенного соуса и тыквенного пирога со взбитыми сливками, у семьи Смит из четырех человек начались рвота и диарея. Какой один из нижеследующих микроорганизмов может быть НАИБОЛЕЕ вероятной причиной появления этих симптомов?
(А) *Shigella flexneri*
(Б) *Campylobacter jejuni*
(В) *Staphylococcus aureus*
(Г) *Salmonella enteritidis*

79. У пациента через 1 месяц после удаления зуба обнаружен абсцесс мозга. Какой один из нижеследующих микроорганизмов может быть НАИБОЛЕЕ вероятной причиной?
(А) Анаэробные стрептококки
(Б) *Mycobacterium smegmatis*
(В) *Lactobacillus acidophilus*
(Г) *Mycoplasma pneumoniae*

80. НАИБОЛЕЕ важным значением капсулы в развитии вирулентности *Streptococcus pneumoniae* является:
(А) Предупреждение дегидратации микроорганизма на поверхностях слизистых оболочек
(Б) Замедление фагоцитоза полиморфноядерными лейкоцитами
(В) Подавление хемотаксиса полиморфноядерных лейкоцитов
(Г) Ускорение инвазии в ткани за счет коллагеназоподобного действия

81. НАИБОЛЕЕ эффективным способом организма преодолеть устойчивость полисахаридной капсулы является действие:
(А) Т-лимфоцитов, сенситизированных к полисахаридному антигену
(Б) Разрушающих полисахарид ферментов
(В) Антикапсулярных антител
(Г) Активированных макрофагов

82. Патогенез какого одного из следующих микроорганизмов с НАИБОЛЬШЕЙ вероятностью включает инвазию в слизистую кишечника?
(А) *Vibrio cholerae*
(Б) *Shigella sonnei*
(В) Энтеротоксигенная *Escherichia coli*
(Г) *Clostridium botulinum*

83. Какой один из следующих микроорганизмов, инфицирующих желудочно-кишечный тракт, ЧАЩЕ других вызывает бактериемию?
(А) *Shigella flexneri*
(Б) *Campylobacter jejuni*
(В) *Vibrio cholerae*
(Г) *Salmonella typhi*

84. У женщины 30 лет, страдающей системной красной волчанкой, получен положительный серологический тест на сифилис (тест VDRL). Половой контакт с партнером, имеющим симптоматику венерического заболевания, она отрицает. НАИБОЛЕЕ правильным дальнейшим действием могло бы быть:
(А) Успокоить пациентку, сообщив ей, что тест ложноположителен из-за имеющегося у нее аутоиммунного заболевания
(Б) Проследить ее половые контакты при помощи серологического тестирования
(В) Назначить пенициллин
(Г) Провести исследование ее плазмы методом флуоресцирующего трепонемного антитела-абсорбирующего теста (FTA-ABS)

85. Все следующие утверждения относительно *Treponema* правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) *T. pallidum* продуцирует эндотоксин, стимулирующий аденилатциклазу
(Б) *T. pallidum* не может расти на традиционных лабораторных средах
(В) Трепонемы входят в состав нормальной микрофлоры ротоглотки человека
(Г) У пациентов, инфицированных *T. pallidum*, вырабатываются антитела, которые вступают в реакцию с кардиолипином бычьего сердца

86. Все следующие утверждения относительно клостридий правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Патогенные клостридии присутствуют как в почве, так и в нормальной микрофлоре толстого кишечника
(Б) Вызванный антибиотиком (псевдомембранозный) колит — следствие действия токсина, продуцируемого *Clostridium difficile*

(В) Анаэробные условия в области раны для развития столбняка не требуются, поскольку в присутствии кислорода будут формироваться споры
(Г) Ботулизм, возникающий при попадании с пищей готового токсина, можно предупредить кипячением продуктов перед употреблением

87. Все следующие утверждения относительно *Bacteroides fragilis* правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) *B. fragilis* — грамотрицательная палочка, входящая в состав нормальной микрофлоры толстого кишечника
(Б) *B. fragilis* образует эндоспоры, позволяющие ей переживать неблагоприятные условия в почве
(В) Капсула *B. fragilis* служит важным фактором вирулентности
(Г) Для инфекций, вызванных *B. fragilis*, характерен зловонный гной

88. Все следующие утверждения относительно стафилококков правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) *S. aureus* отличается от *S. epidermidis* тем, что он продуцирует коагулазу
(Б) Инфекции, вызванные *S. aureus*, часто сопровождаются формированием абсцессов
(В) Большинство клинических высевов *S. aureus* продуцируют пенициллиназу; в связи с этим пенициллин не следует применять для лечения инфекций, вызванных *S. aureus*
(Г) Синдром ошпаренной кожи, вызываемый *S. aureus*, — результат ферментного разрушения эпидермальных десмосом каталазой

89. Острый гломерулонефрит — негнойное осложнение, развивающееся после инфицирования одним из нижеследующих микроорганизмов:
(А) *Enterococcus faecalis*
(Б) *Streptococcus pyogenes*
(В) *Streptococcus pneumoniae*
(Г) *Streptococcus agalactiae*

90. Все следующие утверждения относительно грамотрицательных палочек правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) *Escherichia coli* входит в состав нормальной микрофлоры толстого кишечника
(Б) *E. coli* сбраживает лактозу, тогда как кишечные патогены *Shigella* и *Salmonella* — нет
(В) *Klebsiella pneumoniae*, хотя и вызывает пневмонию, входит в состав нормальной микрофлоры толстого кишечника
(Г) Виды *Proteus* — высокоподвижные микроорганизмы, которые находятся в толстом кишечнике человека и вызывают инфекции мочевыводящих путей

91. У мужчины 70 лет обнаружено объемное образование предстательной железы, имеется подозрение на карциному. Через 24 ч после хирургического удаления объемного образования у пациента поднялась температура до 39 °С, отмечено несколько приступов потрясающего озноба. Какой

один из нижеследующих микроорганизмов служит НАИМЕНЕЕ вероятной причиной этого?
(А) *Escherichia coli*
(Б) *Enterococcus faecalis*
(В) *Klebsiella pneumoniae*
(Г) *Legionella pneumophila*

92. Женщина 65 лет начала принимать ампициллин 5 дней назад по поводу инфекции нижних отделов мочевыводящих путей. В настоящий момент у нее лихорадка и тяжелая диарея. Какой один из нижеследующих микроорганизмов служит НАИБОЛЕЕ вероятной причиной этого?
(А) *Clostridium difficile*
(Б) *Bacteroides fragilis*
(В) *Proteus mirabilis*
(Г) *Bordetella pertussis*

93. Патогенез какого одного из следующих заболеваний НЕ включает действие экзотоксина?
(А) Скарлатина
(Б) Брюшной тиф
(В) Синдром токсического шока
(Г) Ботулизм

94. У какого одного из следующих микроорганизмов НАИМЕНЬШАЯ вероятность резистентности к действию бензилпенициллина (пенициллина)?
(А) *Staphylococcus aureus*
(Б) *Enterococcus faecalis*
(В) *Streptococcus pyogenes*
(Г) *Neisseria gonorrhoeae*

95. Какой один из следующих микроорганизмов с НАИБОЛЬШЕЙ вероятностью может быть причиной пневмонии у иммунокомпетентного молодого взрослого?
(А) *Nocardia asteroides*
(Б) *Serratia marcescens*
(В) *Mycoplasma pneumoniae*
(Г) *Legionella pneumophilia*

96. Все следующие утверждения относительно хламидийных инфекций половых путей правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Инфекцию можно диагностировать по обнаружению антихламидийных антител в пробе плазмы
(Б) Инфекция может персистировать и после назначения пенициллина
(В) Симптоматика заболеваний может сопровождаться выделениями из мочеиспускательного канала или шейки матки, содержащими множество полиморфноядерных лейкоцитов
(Г) Вакцины против этих инфекций нет

97. Какое одно из следующих заболеваний НЕ является зоонозом?
(А) Брюшной тиф

(Б) Ку-лихорадка
(В) Туляремия
(Г) Пятнистая лихорадка Скалистых гор

98. Какое одно из следующих утверждений НЕ соответствует характеристике стафилококка, связанного с синдромом токсического шока?
(А) Выработка энтеротоксина F
(Б) Выработка коагулазы
(В) Появление микроорганизмов в виде кластеров («виноградных гроздьев») в мазке, окрашенном по Граму
(Г) Каталазоотрицательная реакция

99. Какое одно из следующих утверждений НЕ является важной особенностью ни *Neisseria gonorrhoeae*, ни *Neisseria meningitidis*?
(А) Наличие полисахаридной капсулы
(Б) Выработка IgA-протеазы
(В) Наличие М-белка
(Г) Наличие пилей

100. Какое одно из следующих утверждений НЕ является важной характеристикой *Streptococcus pyogenes*?
(А) Наличие белка А
(Б) Наличие М-белка
(В) Наличие β-гемолизина
(Г) Наличие полисахаридной группоспецифической субстанции

101. Все следующие утверждения связаны с ландсфилдской группой В стрептококков (*S. agalactiae*), ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Пиодерма (импетиго)
(Б) Влагалищное носительство у 5–25% нормальных женщин детородного возраста
(В) Сепсис и менингит новорожденных
(Г) β-Гемолиз

102. В подавляющем большинстве случаев бактериальный менингит вызывают три микроорганизма: *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* и *Haemophilus influenzae*. Каким общим НАИБОЛЕЕ важным патогенным компонентом они обладают?
(А) Белок А
(Б) Капсула
(В) Эндотоксин
(Г) β-Лактамаза

103. Наличие в образцах кала лейкоцитов характерно для диареи, вызванной одним из следующих возбудителей?
(А) *Campylobacter jejuni*
(Б) Ротавирус
(В) *Clostridium perfringes*
(Г) Энтеротоксигенная *Escherichia coli*

104. Все следующие утверждения, касающиеся *Chlamydia trachomatis*, правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) *C. trachomatis* — важная причина негонококкового уретрита
(Б) *C. trachomatis* — причина венерической лимфогранулемы
(В) *C. trachomatis* — важная причина подострого бактериального эндокардита
(Г) *C. trachomatis* — важная причина конъюнктивита

105. Все следующие утверждения относительно *Actinomyces* и *Nocardia* правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) *A. israelii* — анаэробная палочка, которая входит в состав нормальной микрофлоры полости рта
(Б) *Actinomyces* и *Nocardia* относятся к ветвящимся жгутиковым палочкам
(В) *N. asteroides* вызывает заболевания главным образом у иммунокомпрометированных пациентов
(Г) Инфекции обычно диагностируют по значительному росту титра антител

106. Какой один из следующих микроорганизмов НЕ является облигатным внутриклеточным паразитом и, таким образом, может размножаться на бактериологических средах?
(А) *Chlamydia*
(Б) *Mycoplasma*
(В) Аденовирусы
(Г) *Rickettsia*

107. Разрушающие ткани ферменты играют важную роль в патогенезе нескольких бактерий. Какой один из следующих микроорганизмов НЕ участвует в разрушении тканей или клеток?
(А) Лецитиназа *Clostridium perfringens*
(Б) Гиалуронидаза *Streptococcus pyogenes*
(В) М-белок *Streptococcus pneumoniae*
(Г) Лейкоцидин *Staphylococcus aureus*

108. Почва служит естественной средой обитания определенных микроорганизмов, имеющих клиническое значение. Какой один из следующих видов обитает в почве с НАИМЕНЬШЕЙ вероятностью?
(А) *Clostridium tetani*
(Б) *Mycobacterium intracellulare*
(В) *Bacillus anthracis*
(Г) *Chlamydia trachomatis*

109. Какой один из следующих микроорганизмов НАИБОЛЕЕ часто становится причиной бактериальных инфекций глотки?
(А) *Staphylococcus aureus*
(Б) *Streptococcus pneumoniae*
(В) *Streptococcus pyogenes*
(Г) *Neisseria meningitidis*

110. Некоторые патогены передаются либо во время беременности, либо во время родов. Какой один из следующих микроорганизмов с НАИМЕНЬШЕЙ вероятностью передается в этот период?
(А) *Haemophilus influenzae*
(Б) *Treponema pallidum*
(В) *Neisseria gonorrhoeae*
(Г) *Chlamydia trachomatis*

111. Все следующие утверждения относительно экзотоксинов правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Некоторые штаммы *Escherichia coli* продуцируют энтеротоксин, вызывающий диарею
(Б) Действие холерного токсина обусловлено стимуляцией аденилатциклазы
(В) Дифтерию вызывает экзотоксин, ингибирующий синтез белка через инактивацию фактора элонгации
(Г) Ботулизм вызывает токсин, гидролизирующий лецитин (лецитиназа), разрушающий, таким образом, нервные клетки

112. Все следующие утверждения относительно теста VDRL на сифилис правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Антиген состоит из инактивированной *Treponema pallidum*
(Б) Тест обычно положителен при вторичном сифилисе
(В) Ложноположительные результаты встречаются чаще, чем при тесте FTA-ABS
(Г) Титр антител при адекватной терапии снижается

113. Все следующие утверждения относительно флуоресцентного трепонемного антитела-абсорбирующего теста (FTA-ABS) на сифилис правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Тест специфичен для *Treponema pallidum*
(Б) Плазма пациента абсорбирована с сапрофитными трепонемами
(В) Тест остается положительным, несмотря на адекватную терапию
(Г) Тест редко бывает положительным при первичном сифилисе

114. Все следующие утверждения относительно *Corynebacterium diphtheriae* правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) *C. diphtheriae* — грамположительная палочка, не образующая спор
(Б) Продукция токсина зависит от микроорганизма, лизогенезированного бактериофагом
(В) Дифтерийный токсоид не следует назначать детям младше 3 лет в связи с неприемлемо высокой частотой возникающих осложнений
(Г) Для лечения пациентов с дифтерией необходимо использовать антитоксин

115. Все следующие утверждения относительно определенных грамотрицательных палочек правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) *Pseudomonas aeruginosa* вызывает раневые инфекции, для которых характерен гной, имеющий сине-зеленый цвет в результате выработки пиоцианина

(Б) Инвазивные заболевания, которые вызывает *Haemophilus influenzae*, чаще всего бывают следствием штаммов, обладающих полисахаридной капсулой типа b
(В) Инфицирование *Legionella pneumophilia* происходит при вдыхании аэрозолей из водных источников окружающей среды
(Г) Число случав заболевания коклюшем, вызываемого *Bordetella pertussis*, возрастает, поскольку изменения антигенности вакцины сделали ее относительно неэффективной

116. Все следующие утверждения относительно определенных грамотрицательных палочек правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Энтеротоксины обычно вызывают кровавую диарею с лейкоцитами в кале
(Б) *Staphylococcus aureus* продуцирует энтеротоксин, вызывающий рвоту и диарею
(В) *Vibrio cholerae* вызывает холеру, продуцируя токсин, активирующий аденилатциклазу
(Г) Энтеротоксин *Escherichia coli* осуществляет АТФ-рибозилирование G-белка

117. Все следующие утверждения относительно чумы правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Чуму вызывают грамотрицательные палочки, которые можно выращивать на кровяном агаре
(Б) Чума передается человеку при укусах крысиных блох
(В) Основным резервуаром в природе служат мелкие грызуны
(Г) Чума остается поводом для беспокойства в неразвитых странах, но в США ее не было с 1968 г.

118. Какое одно из следующих утверждений относительно микроорганизмов, вызывающих бруцеллез, ПРАВИЛЬНО?
(А) Бруцеллы передаются в первую очередь при укусах клещей
(Б) Основным резервуаром бруцелл служат мелкие грызуны
(В) Бруцеллы инфицируют ретикулоэндотелиальные клетки печени, селезенки и костного мозга
(Г) Бруцеллы относятся к облигатным внутриклеточным паразитам, которых обычно идентифицируют по росту в культуре клеток человека

119. Все следующие утверждения относительно эпидемического тифа правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Один из симптомов заболевания — сыпь
(Б) При диагностике заболевания эффективен тест Вейля–Феликса
(В) Заболевание вызывают риккетсии
(Г) Инфекция передается от мелких грызунов человеку со вшами

120. Какой один из следующих микроорганизмов вызывает диарею, продуцируя энтеротоксин, стимулирующий аденилатциклазу?
(А) *Escherichia coli*
(Б) *Bacteroides fragilis*

(В) *Staphylococcus aureus*
(Г) *Enterococcus faecalis*

121. Все следующие утверждения относительно пятнистой лихорадки Скалистых гор правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Возбудитель заболевания на кровяном агаре образует β-гемолитические колонии
(Б) Симптомы заболевания — головная боль, лихорадка и сыпь
(В) Заболевание встречается главным образом к востоку от Миссисипи
(Г) Заболевание вызывают риккетсии

122. Все следующие утверждения относительно *Clostridium perfringens* правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) *C. perfringens* вызывает газовую гангрену
(Б) *C. perfringens* вызывает пищевое отравление
(В) *C. perfringens* продуцирует экзотоксин, который разрушает лецитин и вызывает некроз и гемолиз
(Г) *C. perfringens* грамотрицательная палочка, которая не сбраживает лактозу

123. Все следующие утверждения относительно *Clostridium tetani* правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Это грамположительная спорообразующая палочка
(Б) Патогенез основан на продукции экзотоксина, который блокирует ингибирующие нейротрансмиттеры
(В) Это факультативно-анаэробный микроорганизм; возможен рост на чашке с кровяным агаром
(Г) Естественная и основная среда обитания — почва

124. Все следующие утверждения относительно спирохет правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Виды *Treponema* входят в состав нормальной микрофлоры полости рта
(Б) Виды *Borrelia* вызывают передаваемое клещами заболевание, называемое возвратной лихорадкой
(В) Виды *Leptospira*, вызывающие лептоспироз, растут главным образом в организме человека и обычно передаются при контакте человека с человеком
(Г) Виды *Treponema* вызывают сифилис и тропическую фрамбезию

125. Все следующие утверждения относительно гонореи правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Инфекция у мужчин протекает с симптоматикой чаще, чем у женщин
(Б) Предположительный диагноз может быть выставлен при обнаружении грамотрицательных бобовидных диплококков внутри нейтрофилов в отделяемом из уретры
(В) Окончательный диагноз может быть выставлен при выявлении антител к *Neisseria gonorrhoeae* в плазме пациента
(Г) Гонококковый конъюнктивит новорожденных в США встречается редко, поскольку для профилактики этого заболевания применяется нитрат серебра или эритромицин

126. Все следующие утверждения относительно *Mycobacterium tuberculosis* правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Некоторые штаммы *M. tuberculosis*, выделенные у пациентов, демонстрируют лекарственную полирезистентность, т. е. они устойчивы как к изониазиду, так и к рифампину
(Б) *M. tuberculosis* содержит небольшое количество липида в своей клеточной стенке, в результате чего они плохо окрашиваются по Граму
(В) *M. tuberculosis* растет медленно, для появления колоний требуется 3–6 недель
(Г) Антигеном в туберкулиновом кожном тесте является белок, экстрагированный из микроорганизма

127. Какое одно из следующих утверждений относительно иммунизации для защиты против заболеваний, вызываемых клостридиями, ПРАВИЛЬНО?
(А) Антитоксин против столбняка защищает и от ботулизма, поскольку два токсина имеют общие антигенные точки
(Б) Вакцины, содержащие альфа-токсин (лецитиназу), эффективно защищают против газовой гангрены
(В) Токсоидную вакцину против инфекции, вызванной *Clostridium difficile*, следует назначать иммунокомпрометированным пациентам
(Г) Иммунизация столбнячным токсоидом индуцирует эффективную защиту против столбнячного токсина

128. Все следующие утверждения относительно нейссерий правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Они являются грамотрицательными диплококками
(Б) Они продуцируют IgA-протеазу как фактор вирулентности
(В) Они оксидазоположительны
(Г) Они лучше растут в анаэробных условиях

129. Какое одно из следующих утверждений относительно *Legionella pneumophila* ПРАВИЛЬНО?
(А) Она входит в состав нормальной микрофлоры толстого кишечника
(Б) Она не растет на лабораторных средах
(В) Она не имеет клеточной стенки
(Г) Она вызывает атипичную пневмонию, особенно у лиц с ослабленным клеточным иммунитетом

130. Все следующие утверждения относительно раневой инфекции, вызванной *Clostridium perfringens*, правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) В патогенезе важную роль играет экзотоксин
(Б) В экссудате находят грамположительные палочки
(В) Микроорганизмы растут только в культуре человеческих клеток
(Г) Из раны следует взять пробы для посева на анаэробную среду

131. Все следующие утверждения относительно инфекций *Chlamydia psittaci* правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) *C. psittaci* можно изолировать при выращивании в культуре клеток, и она не растет на кровяном агаре

(Б) При окраске по Граму мазка мокроты микроорганизм выглядит пурпурным
(В) Инфекцию легче диагностировать при помощи серологических тестов, чем путем выделения микроорганизма
(Г) Инфицирование чаще происходит не от людей

132. Клещи являются переносчиками всех следующих заболеваний, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Пятнистая лихорадка Скалистых гор
(Б) Эпидемический тиф
(В) Туляремия
(Г) Болезнь Лайма

133. Все следующие утверждения относительно пневмонии, вызванной *Mycoplasma pneumoniae*, правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Пневмония, вызванная *M. pneumoniae*, сопровождается ростом титра холодовых агглютининов
(Б) Пневмония, вызванная *M. pneumoniae*, развивается главным образом у иммунокомпрометированных пациентов
(В) Пневмония, вызванная *M. pneumoniae*, является «атипичной» пневмонией
(Г) *M. pneumoniae* невозможно культурировать *in vitro*, поскольку у нее нет клеточной стенки

134. Все следующие утверждения относительно *Neisseria meningitidis* правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Это оксидазоположительный грамотрицательный диплококк
(Б) Клеточная стенка содержит эндотоксин
(В) Она продуцирует экзотоксин, который стимулирует аденилатциклазу
(Г) Полисахаридная капсула *N. meningitidis* обладает антифагоцитарным действием

135. Все следующие утверждения относительно Ку-лихорадки правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Наиболее характерный симптом заболевания — сыпь
(Б) Передается при вдыхании аэрозоля
(В) Важным резервуаром служат сельскохозяйственные животные
(Г) Ее вызывает *Coxiella burnetii*

136. Все следующие утверждения относительно *Mycobacterium leprae* правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) При лепроматозной лепре в мазках, окрашенных кислотоустойчивым красителем, обычно наблюдается большое количество микроорганизмов
(Б) Микроорганизм будет расти на бактериологической среде от 3 до 6 недель
(В) Для предупреждения рецидива необходимо длительное лечение (9 месяцев или более)
(Г) При лепре происходит потеря чувствительности в результате повреждения нервов

Ответы (вопросы 52–136)

52 (Б)	53 (Г)	54 (Б)	55 (Г)	56 (Б)	57 (В)	58 (В)	59 (А)	60 (В)	61 (А)
62 (В)	63 (Г)	64 (А)	65 (Г)	66 (В)	67 (А)	68 (Г)	69 (В)	70 (Б)	71 (Б)
72 (Г)	73 (Б)	74 (Г)	75 (А)	76 (Б)	77 (Б)	78 (В)	79 (А)	80 (Б)	81 (В)
82 (Б)	83 (Г)	84 (Г)	85 (А)	86 (В)	87 (Б)	88 (Г)	89 (Б)	90 (А)	91 (Г)
92 (А)	93 (Б)	94 (В)	95 (В)	96 (А)	97 (А)	98 (Г)	99 (В)	100 (А)	101 (А)
102 (Б)	103 (А)	104 (В)	105 (Г)	106 (Б)	107 (В)	108 (Г)	109 (В)	110 (А)	111 (Г)
112 (А)	113 (Г)	114 (В)	115 (Г)	116 (А)	117 (Г)	118 (В)	119 (Г)	120 (А)	121 (А)
122 (Г)	123 (В)	124 (В)	125 (В)	126 (Б)	127 (Г)	128 (Г)	129 (Г)	130 (В)	131 (Б)
132 (Б)	133 (Г)	134 (В)	135 (А)	136 (Б)					

Указания (вопросы 137–158): необходимо выбрать ОДИН обозначенный буквой ответ, который наиболее соответствует пронумерованному варианту. Каждый ответ, обозначенный буквой, можно выбрать один раз, более одного раза или ни разу.

Вопросы 137–140

(А) *Mycobacterium avium-intracellulare*
(Б) *Treponema pallidum*
(В) *Rickettsia prowazekii*
(Г) *Mycoplasma pneumoniae*

137. Облигатный внутриклеточный микроорганизм
138. Обитает в основном в почве
139. Не имеет клеточной стенки
140. Кислотоустойчивая палочка

Вопросы 141–143

(А) *Borrelia burgdorferi*
(Б) *Helicobacter pylori*
(В) *Pasteurella multocida*
(Г) *Brucella melitensis*

141. Пептическая язва у 45-летнего продавца
142. Целлюлит кисти после укуса кошки
143. Распространенная сыпь в виде бычьих глаз, появившаяся вслед за артритом, у мальчика 6 лет после поездки в летний лагерь

Вопросы 144–147

(А) *Corynebacterium diphtheriae*
(Б) *Listeria monocytogenes*
(В) *Bacillus anthracis*
(Г) *Clostridium botulinum*

144. Вызывает как поражение кожи, так и тяжелую форму пневмонии
145. Вызывает вялый паралич
146. Вызывает образование псевдомембран в глотке, которые могут стать причиной обструкции дыхательных путей
147. Вызывает менингит у новорожденных и иммунокомпрометированных лиц

Вопросы 148–150

(А) *Escherichia coli*
(Б) *Klebsiella pneumoniae*
(В) *Salmonella enteritidis*
(Г) *Proteus mirabilis*

148. Часто вовлечен в нозокомиальные инфекции и служит причиной возникновения внегоспитальной пневмонии у взрослых
149. Наиболее частая причина инфекций мочевыводящих путей
150. Патогенность ассоциируется в первую очередь с инфекциями мочевыводящих путей; вырабатывает уреазу

Вопросы 151–154

(А) *Staphylococcus aureus*
(Б) *Streptococcus pyogenes*
(В) *Enterococcus faecalis*
(Г) *Streptococcus pneumoniae*

151. Растет в 6,5%-м растворе NaCl
152. Растворим в желчи
153. Продуцирует энтеротоксин
154. Ассоциируется с ревматической лихорадкой

Вопросы 155–158

(А) *Bacteroides fragilis*
(Б) *Haemophilus influenzae*
(В) *Pseudomonas aeruginosa*
(Г) *Chlamydia pneumoniae*

155. Коккобациллярная грамотрицательная палочка, вызывающая менингит у маленьких детей
156. Оксидазоположительная грамотрицательная палочка, частая причина раневых и ожоговых инфекций
157. Вызывает атипичную пневмонию у иммунокомпетентных взрослых
158. Анаэробная грамотрицательная палочка, частая причина перитонита

Ответы (вопросы 137–158)

137 (В) 138 (А) 139 (Г) 140 (А) 141 (Б) 142 (В) 143 (А) 144 (В) 145 (Г) 146 (А)
147 (Б) 148 (Б) 149 (А) 150 (Г) 151 (В) 152 (Г) 153 (А) 154 (Б) 155 (Б) 156 (В)
157 (Г) 158 (А)

Основы вирусологии

Указания (вопросы 159–192): в каждом вопросе следует выбрать ОДИН обозначенный буквой ПОДХОДЯЩИЙ ответ.

159. Вирусы проникают в клетку, абсорбируясь на специфических зонах наружной мембраны клеток. Все следующие утверждения относительно этого процесса правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:

(А) Взаимодействие определяет специфические органы-мишени для инфекции
(Б) Взаимодействие определяет, обладает ли очищенный геном вируса инфекционностью
(В) Взаимодействие может быть предупреждено нейтрализирующими антителами
(Г) Если зона занята, это препятствует возникновению вирусной инфекции

160. Многие вирусы вызревают, отпочковываясь от наружной мембраны клетки хозяина. Все следующие утверждения относительно этих вирусов правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Некоторые из этих вирусов вызывают образование многоядерных гигантских клеток
(Б) На поверхности клетки хозяина появляются некоторые новые вирусные антигены
(В) Некоторые из этих вирусов содержат липиды
(Г) Некоторые из этих вирусов не имеют оболочки

161. Биохимический анализ вируса выявил геном, состоящий из неравного размера восьми частиц одноцепочечной РНК, каждая из которых комплементарна вирусной мРНК в инфицированной клетке. Какое одно из следующих утверждений ВРЯД ЛИ правильно?
(А) В каждом сегменте вирусного генома закодированы разные белки
(Б) Вирусная частица содержит закодированный в вирусе фермент, который может копировать геном в его комплемент
(В) Очищенная РНК, экстрагированная из вирусной частицы, обладает инфекционностью
(Г) Вирус может приобретать новые антигены в результате пересортировки сегментов своей РНК

162. Для какой одной из следующих групп вирусов наиболее характерен латентный исход заболевания?
(А) Полиовирусы
(Б) Вирусы герпеса
(В) Риновирусы
(Г) Вирусы гриппа

163. Все следующие утверждения относительно серотипов вирусов правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) У безоболочечных нуклеокапсидных вирусов серотип обычно определяется наружными капсидными белками
(Б) У оболочечных вирусов серотип обычно определяется наружными оболочечными белками, особенно белками пиков
(В) У некоторых вирусов имеется множество серотипов
(Г) Ряд вирусов обладают РНК-полимеразой, которая и определяет серотип

164. Способность вируса вызывать заболевание может быть следствием различных механизмов. Какой один из следующих механизмов НАИМЕНЕЕ вероятен?
(А) Цитопатический эффект в инфицированных клетках
(Б) Злокачественная трансформация инфицированных клеток
(В) Иммунная реакция на индуцированные вирусом антигены на поверхности инфицированных клеток
(Г) Продукция экзотоксина, стимулирующего аденилатциклазу

165. Какая одна из следующих форм иммунитета к вирусам с НАИМЕНЬШЕЙ вероятностью будет пожизненной?
(А) Пассивный иммунитет
(Б) Пассивно-активный иммунитет
(В) Активный иммунитет
(Г) Клеточный иммунитет

166. Какое одно из следующих утверждений относительно интерферонов НАИМЕНЕЕ точно?
(А) Интерфероны — это белки, влияющие на иммунную защиту многими способами, один из которых — индукция антивирусного состояния
(Б) Только инфицированные вирусом клетки синтезируют интерфероны
(В) Интерфероны способны ингибировать широкий спектр вирусов, не только те, которые их индуцируют
(Г) Интерфероны индуцируют синтез рибонуклеазы, разрушающей вирусную мРНК

167. Вы выделили вирус из кала пациента с диареей и выяснили, что геном вируса состоит из множества фрагментов двухцепочечной РНК. Что из следующего ВРЯД ЛИ будет верно?
(А) В каждом фрагменте РНК закодированы разные белки
(Б) Вирус кодирует РНК-зависимую РНК-полимеразу
(В) Вирион содержит РНК-полимеразу
(Г) Геном интегрируется в хромосому хозяина

168. Умеренный бактериофаг был индуцирован из нового патогенного штамма *Escherichia coli*, вырабатывающего токсин. Какое одно из следующих действий будет НАИБОЛЕЕ убедительным для демонстрации того, что в фаге закодирован токсин?
(А) Выполнить конъюгацию патогенного штамма с непатогенным
(Б) Инфицировать экспериментальное животное этим фагом
(В) Лизогенизировать непатогенный штамм этим фагом
(Г) Посмотреть на мобильные дисперсные элементы ДНК фага

169. Все следующие утверждения относительно ретровирусов правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Вирион несет РНК-зависимую ДНК-полимеразу, закодированную в вирусном геноме
(Б) Вирусный геном состоит из трех сегментов двухцепочечной ДНК

(В) Вирион имеет оболочку и проникает в клетку, взаимодействуя со специфическими рецепторами на клетке-хозяине
(Г) При инфицировании вирус синтезирует ДНК-копию своей РНК, и эта ДНК становится ковалентно интегрированной в ДНК клетки-хозяина

170. При электронной микроскопии обнаружено скопление вирусных частиц, достигающее 10^8 ед./мл, но анализ на бляшкообразование выявил только 10^5 бляшкообразующих ед./мл. НАИЛУЧШАЯ интерпретация этих результатов такова:
(А) Только одна частица из 1000 инфекционна
(Б) Для анализа на бляшкообразование была использована непермиссивная линия клеток
(В) В скоплении присутствует несколько типов вирусов
(Г) Вирус является мутантом, чувствительным к нагреванию

171. Возможные механизмы персистирования вируса в инфицированном организме включают все следующее, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ:
(А) Генерация дефектных интерферирующих частиц
(Б) Осуществляемое вирусом подавление синтеза ДНК хозяина
(В) Интеграция провируса в геном хозяина
(Г) Толерантность хозяина к вирусным антигенам

172. Все следующие утверждения относительно поверхностных вирусных белков правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Они обеспечивают защиту от антител, нейтрализующих инфекционность вируса
(Б) Они определяют видовую специфичность взаимодействия вирус–клетка
(В) Они участвуют в активном транспорте питательных веществ через оболочечную мембрану вируса
(Г) Они защищают генетический материал от нуклеаз

173. Все следующие утверждения относительно вирусных вакцин правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) В живых ослабленных вакцинах вирус теряет свою способность вызывать заболевание, но сохраняет способность индуцировать выработку нейтрализующих антител
(Б) В живых ослабленных вакцинах сохраняется опасность возможной реверсии вирулентности
(В) Инактивированные вакцины обычно индуцируют IgA-иммунитет слизистых оболочек
(Г) Защитный иммунитет инактивированных вакцин в основном является следствием продукции IgG

174. Основным барьером на пути контроля за риновирусными инфекциями верхних дыхательных путей при помощи иммунизации является:
(А) Слабая местная и системная иммунные реакции на эти вирусы
(Б) Большое количество серотипов риновирусов
(В) Побочные эффекты вакцин
(Г) Невозможность выращивать вирус в культуре клеток

175. Свойством генома вируса гриппа, вносящим НАИБОЛЬШИЙ вклад в антигенную вариабельность вируса, является:
(А) Высокое содержание G + C, которое усиливает связывание с нуклеопротеинами
(Б) Инвертированные повторяющиеся участки, которые создают «липкие концы»
(В) Сегментированные нуклеиновые кислоты
(Г) Уникальные метилированные основания

176. Какое одно из следующих утверждений ЛУЧШЕ всего объясняет селективный механизм действия ацикловира (ациклогуанозина) в клетках, инфицированных вирусом простого герпеса (ВПГ)?
(А) Ацикловир специфично связывается с вирусными рецепторами на поверхности только инфицированных клеток
(Б) Ацикловир фосфорилируется закодированной в вирусе фосфокиназой только внутри инфицированных клеток
(В) Ацикловир селективно ингибирует РНК-полимеразу в вирионе ВПГ
(Г) Ацикловир специфично блокирует матриксный белок ВПГ, препятствуя таким образом выбросу прогенного ВПГ

177. Все следующие утверждения относительно интерферона правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Интерферон ингибирует рост как ДНК-, так и РНК-вирусов
(Б) Интерферон индуцируется двухцепочечной РНК
(В) Интерферон, синтезированный клетками одного вида, действует более эффективно в клетках этого вида, чем в клетках других видов
(Г) Интерферон действует, предупреждая проникновение вирусов в клетку

178. Все следующие утверждения относительно вирусов, инфицирующих человека, правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Полимераза в вирионе имеется только у вирусов с антисмысловой геномной РНК
(Б) Очищенные нуклеиновые кислоты некоторых вирусов инфекционны, но в меньшей степени, чем интактный вирион
(В) Некоторые вирусы содержат липопротеиновые оболочки, образованные из плазменных мембран клеток-хозяев
(Г) Нуклеиновая кислота некоторых вирусов представляет собой одноцепочечную ДНК, у других — двухцепочечную РНК

179. Какое одно из следующих утверждений относительно структуры и сборки вириона ПРАВИЛЬНО?
(А) Поверхностные гликопротеины большинства вирусов образуются при почковании от ядерной мембраны
(Б) Спиральные нуклеокапсиды находят главным образом в ДНК-вирусах
(В) Симметрия вирусных частиц препятствует включению любых неструктурных белков, таких как ферменты
(Г) Оболочечные вирусы используют матриксный белок для осуществления взаимодействия между гликопротеинами вируса в плазменной мембране и структурными белками в нуклеокапсиде

180. Все следующие утверждения относительно вирусов правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Вирусы способны к репродукции только внутри клеток
(Б) Белки на поверхности вируса осуществляют проникновение вируса в клетку-хозяина
(В) Нейтрализующие антитела направлены против поверхностных белков вируса
(Г) Репликация вирусов происходит в результате бинарного деления

181. Вирусы являются облигатными внутриклеточными паразитами. Все следующие утверждения относительно этого факта правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Вирусы не способны генерировать энергию за пределами клетки
(Б) Вирусы не способны синтезировать белки за пределами клетки
(В) Для получения нуклеотидов вирусам необходимо разрушить ДНК клетки-хозяина
(Г) Оболочки оболочечных вирусов образуются из мембран клеток-хозяев

182. Все следующие утверждения относительно лизогении правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Гены вирусов реплицируются независимо от репликации генов бактерий
(Б) Гены вируса, ответственные за лизис, ингибируются
(В) Вирусная ДНК интегрирована в бактериальную ДНК
(Г) В некоторых лизогенных бактериофагах закодированы токсины, вызывающие заболевания у человека

183. Все следующие вирусы обладают наружной липопротеиновой оболочкой, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Вирус ветряной оспы
(Б) Вирус папилломы
(В) Вирус гриппа
(Г) Вирус иммунодефицита человека

184. Какой один из следующих вирусов имеет геном из одноцепочечной РНК, инфекционной даже в очищенном виде?
(А) Вирус гриппа
(Б) Ротавирус
(В) Вирус кори
(Г) Полиовирус

185. Все следующие вирусы имеют РНК-полимеразу в вирионе, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Вирус гепатита А
(Б) Вирус оспы
(В) Вирус свинки
(Г) Ротавирус

186. Все следующие вирусы имеют РНК-полимеразу в вирионе, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Вирус иммунодефицита человека
(Б) Лимфотропный Т-клеточный вирус человека
(В) Вирус Эпштейна–Барр
(Г) Вирус гепатита В

187. Все следующие вирусы имеют двухцепочечную нуклеиновую кислоту в своем геноме, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Вирус Коксаки
(Б) Вирус простого герпеса
(В) Ротавирус
(Г) Аденовирус

188. Вироиды:
(А) Дефектные вирусы, у которых пропущена ДНК, кодирующая матриксный белок
(Б) Состоят из РНК, не имеют белкового или липопротеинового наружного слоя
(В) Вызывают опухоли у экспериментальных животных
(Г) Для осуществления репликации в частице им необходима РНК-полимераза

189. Все следующие утверждения относительно вирусов кори и краснухи правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Это РНК-вирусы, покрытые оболочкой
(Б) Их вирионы содержат РНК-полимеразу
(В) Они имеют единственный антигенный тип
(Г) Они передаются при вдыхании аэрозоля

190. Все следующие утверждения относительно вирусов гриппа и бешенства правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Это РНК-вирусы, покрытые оболочкой
(Б) Их вирионы содержат РНК-полимеразу
(В) Для борьбы с обоими вирусами имеется убитая вакцина
(Г) Каждый из них имеет единственный антигенный тип

191. Все следующие утверждения относительно полиовирусов и риновирусов правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Это РНК-вирусы без оболочки
(Б) Они имеют множество антигенных типов
(В) Их вирионы содержат РНК-полимеразу
(Г) Они не интегрируют свои геномы в ДНК клетки хозяина

192. Все следующие утверждения относительно вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) ВИЧ — это РНК-вирус, покрытый оболочкой
(Б) Вирион содержит РНК-зависимую ДНК-полимеразу
(В) Копия ДНК генома ВИЧ интегрируется в ДНК клетки-хозяина
(Г) Ацикловир ингибирует репликацию ВИЧ

Ответы (вопросы 159–192)

159 (Б)	160 (Г)	161 (В)	162 (Б)	163 (Г)	164 (Г)	165 (А)	166 (Б)	167 (Г)	168 (В)
169 (Б)	170 (А)	171 (Б)	172 (В)	173 (В)	174 (Б)	175 (В)	176 (Б)	177 (Г)	178 (А)
179 (Г)	180 (Г)	181 (В)	182 (А)	183 (Б)	184 (Г)	185 (А)	186 (В)	187 (А)	188 (Б)
189 (Б)	190 (Г)	191 (В)	192 (Г)						

Указания (вопросы 193–211): следует выбрать один обозначенный буквой ответ, НАИБОЛЕЕ подходящий пронумерованным вариантам. Каждый обозначенный буквой ответ можно выбрать один раз, более одного раза или не выбирать совсем.

Вопросы 193–196

(А) ДНК-вирус, покрытый оболочкой
(Б) ДНК-вирус без оболочки
(В) РНК-вирус, покрытый оболочкой
(Г) РНК-вирус без оболочки
(Д) Вироид

193. Вирус простого герпеса
194. Т-клеточной лимфотропный вирус человека
195. Вирус папилломы человека
196. Ротавирус

Вопросы 197–201

(А) Прикрепление и пенетрация вириона
(Б) Синтез вирусной мРНК
(В) Синтез вирусного белка
(Г) Синтез генома вирусной ДНК
(Д) Сборка и выброс прогенного вируса

197. Основная точка действия ацикловира
198. Основная точка действия амантадина
199. Функция полимеразы вириона вируса гриппа
200. Основная точка действия антивирусных антител
201. Этап, на котором происходит почкование

Вопросы 202–206

(А) Полиовирус
(Б) Вирус Эпштейна–Барр
(В) Возбудитель бешенства и куру
(Г) Вирус гепатита В
(Д) Респираторный синцитиальный вирус

202. Часть геномной ДНК синтезируется полимеразой вириона
203. Трансляционным продуктом вирусной мРНК является полипротеин, который, расщепляясь, формирует структурные белки вириона
204. Заметно устойчив к ультрафиолетовому облучению
205. Вызывает латентные инфекции В-клеток
206. Белок с оболочкой индуцирует формирование гигантских клеток

Вопросы 207–211

(А) Вирус гепатита A
(Б) Вирус гепатита B
(В) Вирус гепатита C
(Г) Вирус гепатита D

207. ДНК-вирус, покрытый оболочкой и передающийся с кровью
208. РНК-вирус, покрытый оболочкой, у которого имеется поверхностный антиген к другому вирусу
209. РНК-вирус, покрытый оболочкой, служит наиболее частой причиной гепатита ни A, ни B
210. РНК-вирус без оболочки, передающийся фекально-оральным путем
211. Очищенный поверхностный белок этого вируса служит иммуногеном в вакцине

Ответы (вопросы 193–211)

193 (А) 194 (В) 195 (Б) 196 (Г) 197 (Г) 198 (А) 199 (Б) 200 (А) 201 (Д) 202 (Г)
203 (А) 204 (В) 205 (Б) 206 (Д) 207 (Б) 208 (Г) 209 (В) 210 (А) 211 (Б)

Клиническая вирусология

Указания (вопросы 212–275): выберите ОДИН обозначенный буквой НАИБОЛЕЕ подходящий вариант ответа.

212. Какой один из следующих исходов НАИБОЛЕЕ часто следует за первичным инфицированием вирусом простого герпеса?
(А) Полная эрадикация вируса и инфицированных вирусом клеток
(Б) Персистирующая бессимптомная виремия
(В) Формирование латентной инфекции
(Г) Персистирующий цитопатический эффект в инфицированных клетках

213. Каждый из следующих патогенов может вызвать хроническую или латентную инфекцию, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Цитомегаловирус
(Б) Вирус гепатита A
(В) Вирус гепатита B
(Г) Вирус простого герпеса

214. Все следующие утверждения относительно полиовируса и вакцины правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Полиовирус передается фекально-оральным путем
(Б) Патогенез полиовируса включает в себя в первую очередь гибель чувствительных нейронов
(В) Живая ослабленная вакцина содержит все три серотипа полиовируса
(Г) Неиммунизированных взрослых, планирующих поездку в развивающиеся страны, следует иммунизировать инактивированной вакциной

215. Какая одна из следующих стратегий С НАИБОЛЬШЕЙ вероятностью индуцирует длительный иммунитет слизистой кишечника к полиовирусу?
(А) Парентеральная (внутримышечная) вакцинация инактивированной вакциной
(Б) Оральное назначение полиовирусного иммуноглобулина
(В) Парентеральная вакцинация живой вакциной
(Г) Оральная вакцинация живой вакциной

216. Какой из следующих клинических синдромов ассоциируется с инфекцией пикорнавирусом, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Миокардит/перикардит
(Б) Гепатит
(В) Мононуклеоз
(Г) Менингит

217. Все следующие утверждения относительно вакцины против краснухи правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Вакцина предупреждает реинфекцию, ограничивая таким образом, распространение вирулентного вируса
(Б) Иммуногеном в вакцине служит убитый вирус краснухи
(В) Вакцина индуцирует антитела, предупреждающие диссеминацию вируса, нейтрализуя его во время стадии виремии
(Г) Частота краснухи, как врожденной, так и детской, значительно снизилась после создания вакцины

218. Все следующие утверждения относительно вакцины от бешенства для использования у человека правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Вакцина содержит живой ослабленный вирус
(Б) При укусе пациента диким животным, например скунсом, следует ввести вакцину против бешенства
(В) При использовании вакцины для постэкспозиционной профилактики следует, кроме того, ввести и антирабический иммуноглобулин
(Г) Вирус для вакцины выращен на культуре человеческих клеток, что снижает риск аллергического энцефаломиелита

219. Все следующие утверждения относительно гриппа правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Большие эпидемии заболевания чаще вызывает вирус гриппа А, чем вирусы гриппа В и С
(Б) Потенциальными источниками новых антигенов для вируса гриппа А являются вирусы, вызывающие грипп у животных
(В) Большие антигенные изменения (сдвиги) поверхностных белков вируса наблюдаются в первую очередь у вирусов гриппа А, и в меньшей степени у вирусов гриппа В и С
(Г) Антигенные изменения, происходящие при антигенном дрейфе, — это следствие пересортировки множества фрагментов генома вируса гриппа

220. Все следующие утверждения относительно профилактики и лечения гриппа правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Инактивированная противогриппозная вакцина содержит вирус H1N1, тогда как живая ослабленная противогриппозная вакцина содержит вирус H3N2
(Б) Вакцину рекомендуется вводить каждый год, поскольку антигенность вируса меняется
(В) Осельтамивир (Тамифлю) эффективен против вирусов гриппа как типа А, так и типа В
(Г) Основным антигеном в вакцине, индуцирующим защитные антитела, служит гемагглютинин

221. У ребенка 6 месяцев длительный кашель и лихорадка. При клиническом исследовании и рентгенографии грудной клетки заподозрена пневмония. Какой один из следующих микроорганизмов НАИМЕНЕЕ вероятен как причина инфекции?
(А) Респираторный синцитиальный вирус
(Б) Аденовирус
(В) Вирус парагриппа
(Г) Ротавирус

222. Мужчина 45 лет подвергся нападению рыси и несколько раз укушен в лицо и шею. Рысь была убита и доставлена в службу общественного здравоохранения. Принято решение об иммунизации. Какое действие необходимо предпринять?
(А) Использовать только гипериммунную плазму
(Б) Использовать только активную иммунизацию
(В) Использовать гипериммунную плазму и активную иммунизацию
(Г) Использовать активную иммунизацию, после чего перейти к гипериммунной плазме, если рост титра антител в плазме пациента будет неадекватным

223. Все следующие утверждения относительно свинки правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Вирус свинки относится к парамиксовирусам и, таким образом, имеет одноцепочечную геномную РНК
(Б) Известное осложнение свинки — менингит
(В) Орхит как осложнение свинки у детей до пубертатного возраста часто становится причиной стерильности
(Г) В период заболевания вирус распространяется с кровотоком (виремия) в различные внутренние органы

224. Все следующие утверждения относительно респираторного синцитиального вируса (РСВ) правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) У РСВ имеется одноцепочечный РНК-геном
(Б) РСВ индуцирует формирование многоядерных гигантских клеток
(В) РСВ вызывает пневмонию, в первую очередь у детей
(Г) Инфекции, вызванные РСВ, можно эффективно лечить ацикловиром

225. Считается, что резервуаром для вариантов антигенного сдвига вируса гриппа служат:
(А) Люди в изолированных сообществах, таких как Арктика
(Б) Животные, особенно свиньи, лошади и домашняя птица
(В) Почвы, особенно в тропиках
(Г) Сточные воды

226. Каким одним из следующих наблюдений ЛУЧШЕ ВСЕГО продемонстрирована роль инфекционного возбудителя?
(А) 16-кратный рост титра антител к возбудителю
(Б) Из инфицированного нейрона был выделен вирусный геном
(В) Электронная микрофотография мозга инфицированных лиц демонстрирует внутриклеточные структуры, похожие на нуклеокапсиды парамиксовирусов
(Г) Заболевание было серийно перенесено на экспериментальных животных

227. У мужчины 64 лет, страдающего хронической лимфатической лейкемией, развилось прогрессирующее ухудшение ментальной и нейромускулярной функций. При аутопсии в мозге обнаружены увеличенные олигодендроциты, в ядрах которых содержатся обнаженные двадцатигранные вирусные частицы. НАИБОЛЕЕ вероятный диагноз:
(А) Герпесный энцефалит
(Б) Болезнь Крейтцфельдта–Якоба
(В) Подострый склерозирующий панэнцефалит
(Г) Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия
(Д) Бешенство

228. У мужчины 20 лет, на протяжении многих лет получавшего ежедневно инъекции гормона роста, приготовленного из гипофиза человека, развились атаксия, нарушения речи и деменция. При вскрытии в мозге обнаружена обширная нейрональная дегенерация, губчатый вид из-за наличия множества вакуолей между клетками, отсутствие воспаления и признаков вирусных частиц. Какой диагноз НАИБОЛЕЕ вероятен?
(А) Герпесный энцефалит
(Б) Болезнь Крейтцфельдта–Якоба
(В) Подострый склерозирующий панэнцефалит
(Г) Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия
(Д) Бешенство

229. У женщины 24 лет лихорадка и боль в горле в течение последней недели. При клиническом исследовании выявлены умеренно тяжелый фарингит и двусторонняя шейная лимфаденопатия. Какой один из нижеследующих вирусов НАИМЕНЕЕ вероятен как причина такой клинической картины?
(А) Вирус ветряной оспы
(Б) Аденовирус
(В) Вирус Коксаки
(Г) Вирус Эпштейна–Барр

230. Для бешенства (почесухи) и куру характерны следующие клинические признаки, за ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Гистологическая картина губчатой энцефалопатии
(Б) Передаваемость животным с длительным инкубационным периодом
(В) Медленно прогрессирующее ухудшение функции мозга
(Г) Выделяющиеся внутриядерные включения в олигодендроцитах

231. Все следующие утверждения относительно подострого склерозирующего панэнцефалита правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Предрасполагающим фактором часто становится иммуносупрессия
(Б) В инфицированных клетках наблюдаются агрегаты спиральных нуклеокапсидов
(В) В спинномозговой жидкости наблюдаются высокие титры коревых антител
(Г) Происходит медленно прогрессирующее ухудшение функции мозга

232. Медленно протекающим вирусным заболеванием, НАИБОЛЕЕ очевидно имеющим иммуносупрессию в качестве важного фактора своего патогенеза, является:
(А) Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия
(Б) Подострый склерозирующий панэнцефалит
(В) Болезнь Крейтцфельдта–Якоба
(Г) Бешенство (почесуха)

233. У мужчины 30 лет лихорадка и желтуха. Анализы крови на HBs-антиген и антиHBs-антитела отрицательны. Какой один из следующих дополнительных тестов НАИБОЛЕЕ эффективен для подтверждения того, что гепатит был вызван вирусом гепатита С?
(А) HBe-антиген
(Б) Анти-HBc-антитела
(В) Анти-HBe-антитела
(Г) Дельта-антиген

234. Какое одно из следующих утверждений НАИБОЛЕЕ обоснованно объясняет способность вируса гепатита В вызывать хроническую инфекцию?
(А) Инфекция не влечет продукцию антител
(Б) Печень «иммунологически» не защищена
(В) ДНК вируса может персистировать в клетке-хозяине
(Г) Многие люди иммунологически толерантны к HBs-антигену

235. Рутинный скрининг переливаемой крови на HBs-антиген не исключает проблемы возникновения посттрансфузионного гепатита. Для какого одного из следующих вирусов скрининг исключает большое число случаев возникновения посттрансфузионного гепатита?
(А) Вирус гепатита А
(Б) Вирус гепатита С
(В) Цитомегаловирус
(Г) Вирус Эпштейна–Барр

236. Мужчина 35 лет, употребляющий наркотики внутривенно, в течение 10 лет является носителем HBs-антигена. Внезапно у него развился молниеносный гепатит, в результате которого в течение 10 дней он умер. Какой один из нижеследующих лабораторных тестов был бы НАИБОЛЕЕ эффективным для диагностики?
(А) Анти-HBs-антитела
(Б) HBe-антиген
(В) Анти-HBc-антитела
(Г) Анти-дельта-вирусные антитела

237. Какой один из следующих признаков является НАИЛУЧШИМ свидетельством, подтверждающим окончательный диагноз острого эпидемического паротита?
(А) Положительный кожный тест
(Б) Четырехкратный рост титра антител к антигену вируса эпидемического паротита
(В) Наличие в анамнезе контакта с ребенком, болеющим свинкой
(Г) Орхит у молодого взрослого мужчины

238. Вирусы ветряной оспы и простого герпеса имеют много общего. Какое одно из следующих свойств у них НЕ общее?
(А) Неявное заболевание, манифестирующее только при избавлении от вируса
(Б) Персистирование латентного вируса после выздоровления от острого заболевания
(В) Везикулярная сыпь
(Г) Линейный двухцепочечный ДНК-геном

239. Вирус простого герпеса и цитомегаловирус имеют много общего. По какому одному из следующих свойств они НАИМЕНЕЕ похожи?
(А) Это важная причина летальности и осложнений у новорожденных
(Б) Врожденные аномалии из-за трансплацентарного переноса
(В) Важная причина серьезного заболевания у лиц с иммуносупрессией
(Г) Легкая или неявная инфекция

240. Эрадикация натуральной оспы была облегчена несколькими свойствами вируса. Какое одно из следующих утверждений внесло НАИМЕНЬШИЙ вклад в эрадикацию?
(А) Вирус имеет единственный антигенный тип
(Б) Неявная инфекция встречается редко
(В) Введение живой вакцины надежно индуцирует иммунитет
(Г) Вирус размножается в цитоплазме инфицированной клетки

241. Какое одно из следующих утверждений относительно инфекционного мононуклеоза НАИБОЛЕЕ точно?
(А) В поражениях на коже обнаруживаются многоядерные гигантские клетки
(Б) В периферической крови в большом количестве присутствуют инфицированные Т-лимфоциты
(В) Для подтверждения диагноза необходимо выделение вируса
(Г) Инфекционный мононуклеоз передается с вирусом в слюне

242. Какое одно из следующих утверждений относительно герпеса гениталий НАИМЕНЕЕ точно?
(А) Ацикловир уменьшает количество рецидивов заболевания за счет эрадикации латентно инфицированных клеток
(Б) Герпес гениталий может передаваться и при отсутствии очевидного поражения
(В) В зонах поражения наблюдаются многоядерные гигантские клетки с внутриядерными включениями
(Г) Первичные эпизоды заболевания, как правило, протекают тяжелее рецидивов

243. В США имеется несколько вакцин против гриппа. Какое одно из следующих утверждений относительно этих вакцин НАИМЕНЕЕ точно?
(А) Одна из этих вакцин содержит очищенные белковые субъединицы нейраминидазы, продуцируемой дрожжами
(Б) Одна из этих вакцин является инактивированной вакциной, состоящей из вирионов гриппа, обработанных формальдегидом
(В) Одна из этих вакцин содержит чувствительный к температуре мутант вируса гриппа, который размножается в носу, но не в легких
(Г) Вакцины против гриппа содержат штаммы гриппа А и В, но не С

244. Какой из следующих патогенов НАИБОЛЕЕ часто присутствует в нижних дыхательных путях у детей?
(А) Респираторный синцитиальный вирус
(Б) Аденовирус
(В) Риновирус
(Г) Вирус Коксаки

245. Какое из следующих состояний с НАИМЕНЬШЕЙ вероятностью вызвано аденовирусом?
(А) Конъюнктивит
(Б) Пневмония
(В) Фарингит
(Г) Гломерулонефрит

246. Какое одно из следующих утверждений относительно серологической диагностики инфекционного мононуклеоза ПРАВИЛЬНО?
(А) Формируются гетерофильные антитела, реагирующие с капсидным белком вируса Эпштейна–Барр
(Б) Формируются гетерофильные антитела, которые агглютинируют эритроциты в крови овец или лошадей
(В) Появляется гетерофильный антиген, перекрестно реагирующий со штаммами *Proteus* OX19
(Г) После инфицирования цитомегаловирусом появляется гетерофильный антиген

247. Вирус простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1) отличается от вируса простого герпеса 2-го типа (ВПГ-2) по нескольким признакам. Какое одно из следующих утверждений НАИМЕНЕЕ точно?

(А) ВПГ-1 вызывает поражение органов, расположенных выше пупка, чаще, чем ВПГ-2
(Б) Инфекция ВПГ-1 не ассоциируется ни с какими опухолями у людей
(В) Антиплазма к ВПГ-1 нейтрализует ВПГ-1 значительно более эффективно, чем ВПГ-2
(Г) ВПГ-1 часто вызывает рецидивы, тогда как инфекция ВПГ-2 рецидивирует редко

248. Какое одно из следующих утверждений относительно гена *src* и белка *src* вируса саркомы Рауса НЕПРАВИЛЬНО?
(А) Ген *src* кодирует белок с активностью эпидермального фактора роста
(Б) Белок *src* — протеинкиназа, которая предпочтительно фосфорилирует тирозин клеточного белка
(В) Белок *src* необходим для поддержания неопластической трансформации инфицированных клеток
(Г) Вирусный ген *src* происходит от клеточного гена, имеющегося у всех видов позвоночных

249. Все следующие утверждения подтверждают гипотезу о том, что клеточный протоонкогенез участвует в канцерогенезе человека, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Ген *c-abl* реорганизован в филадельфийской хромосоме при миелоидной лейкемии, и в нем закодирован белок с повышенной протеинкиназной активностью
(Б) Ген N-*myc* умножается в 100 раз при многих запущенных случаях нейробластомы
(В) Рецептором для происходящего из тромбоцитов фактора роста служит трансмембранный белок, который обладает тирозинкиназной активностью
(Г) Ген *c*-На-*ras* мутирует в специфических кодонах при нескольких типах рака человека

250. Все следующие утверждения относительно ВИЧ правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Для предотвращения передачи ВИЧ при переливании крови важно проводить скрининг-тесты на антитела
(Б) Оппортунистические инфекции, наблюдаемые при СПИДе, в первую очередь возникают как результат утраты клеточного иммунитета
(В) Зидовудин (азидотимидин) ингибирует РНК-зависимую ДНК-полимеразу
(Г) Присутствие циркулирующих антител, которые нейтрализуют ВИЧ, служит признаком того, что человек защищен от ВИЧ-индуцируемых заболеваний

251. Какое одно из следующих утверждений относительно вирусного менингита и вирусного энцефалита ПРАВИЛЬНО?
(А) Вирус простого герпеса 2-го типа — основная причина вирусного менингита
(Б) Вирус простого герпеса 1-го типа — основная причина вирусного энцефалита

(В) При вирусном менингите обычно снижается содержание белка в спинномозговой жидкости
(Г) Диагноз вирусного менингита может быть установлен при помощи окраски пробы спинномозговой жидкости индийской тушью

252. Все следующие утверждения правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Вирусы Коксаки относятся к энтеровирусам и могут размножаться как в ЖКТ, так и в дыхательных путях
(Б) Вирусы гриппа имеют множество серотипов, основанных на гемагглютинине и нейраминидазных белках, расположенных на поверхности оболочки
(В) Флавивирусы относятся к оболочечным РНК-вирусам, которые размножаются в клетках как животных, так и человека
(Г) Аденовирусы относятся к оболочечным РНК-вирусам, которые являются основной причиной заболеваний, передающихся половым путем

253. Какое одно из следующих утверждений относительно способов предупреждения вирусных заболеваний правильно?
(А) Аденовирусная вакцина содержит очищенные пентонные волокна, и ее обычно назначают детям вместе с вакциной от полиомиелита
(Б) Вакцина против вируса Коксаки содержит живой вирус, который индуцирует IgA и предупреждает реинфекцию гомологичными серотипами
(В) Иммунизация против флавивирусов включает введение гипериммунной плазмы в сочетании с вакциной, состоящей из субъединиц, представленных поверхностными гликопротеинами
(Г) Одна из вакцин против вируса гриппа содержит убитый вирус и индуцирует нейтрализующие антитела, направленные против гемагглютинина

254. Все следующие утверждения относительно вируса гепатита С (HCV) и вируса гепатита D (HDV) правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) HCV относится к РНК-вирусам и вызывает посттрансфузионный гепатит
(Б) HDV является дефектным вирусом, который может размножаться только в клетках, инфицированных вирусом гепатита D
(В) HDV передается главным образом фекально-оральным путем
(Г) Люди, инфицированные HCV, часто становятся хроническими носителями HCV и предрасположены к гепатоцеллюлярной карциноме

255. Все следующие утверждения относительно вируса кори правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Вирус кори относится к оболочечным вирусам с одноцепочечным РНК-геномом
(Б) Одно из важных осложнений кори — энцефалит
(В) Место первичной репликации вируса кори — верхние дыхательные пути, откуда он с током крови распространяется в кожу
(Г) Латентную инфекцию, вызванную вирусом кори, можно объяснить интеграцией провируса в ДНК клетки-хозяина

256. Все следующие утверждения относительно вакцины против кори правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Вакцина содержит живой ослабленный вирус кори
(Б) Вакцину нельзя вводить одновременно с вакциной против эпидемического паротита, поскольку иммунная система не может реагировать на два вирусных антигена, введенных одновременно
(В) Вирус вакцины содержит только один серотип
(Г) Вакцину не следует назначать до достижения ребенком 15 месяцев, поскольку материнские антитела могут препятствовать необходимой реакции

257. Все следующие утверждения относительно краснухи правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Врожденные аномалии возникают, главным образом, если беременная была инфицирована в течение первого триместра
(Б) Женщина, никогда не болевшая краснухой, может иметь нейтрализующие антитела в плазме
(В) У 6-летнего ребенка краснуха протекает легко, с незначительным количеством осложнений и проходит спонтанно
(Г) При лечении врожденного синдрома краснухи эффективен ацикловир

258. Все следующие утверждения относительно бешенства и вируса бешенства правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Вирус имеет липопротеиновую оболочку и одноцепочечную РНК в качестве генома
(Б) Вирус имеет один антигенный тип (серотип)
(В) В США наиболее типичным резервуаром служат собаки
(Г) Инкубационный период чаще бывает длительным (несколько недель), чем коротким (несколько дней)

259. Все следующие утверждения относительно арбовирусов правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Патогенез синдрома геморрагического шока денге связан с гетеротипической анамнестической реакцией
(Б) Дикие птицы служат резервуаром вирусов энцефалита, но не вируса желтой лихорадки
(В) Клещи служат основным способом передачи как вируса желтой лихорадки, так и вируса энцефалита
(Г) Имеется живая ослабленная вакцина, которая эффективно предупреждает инфицирование вирусом желтой лихорадки

260. Все следующие утверждения относительно риновирусов правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Риновирусы относятся к пикорнавирусам, т. е. маленьким вирусам без оболочки с РНК-геномом
(Б) Риновирусы являются важной причиной возникновения инфекций нижних отделов дыхательных путей, особенно у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

(В) Риновирусы не инфицируют желудочно-кишечный тракт, поскольку инактивируются в желудке под действием кислого желудочного содержимого
(Г) Вакцины против риновирусов не существует, поскольку у них слишком много антигенных типов

261. Все следующие утверждения относительно вируса простого герпеса 2-го типа ВПГ правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Первичная инфекция ВПГ-2 не обеспечивает возникновения иммунитета к первичному инфицированию ВПГ-1
(Б) ВПГ-2 вызывает везикулярное поражение, как правило, в области гениталий
(В) ВПГ-2 может вызвать изменения клеточных мембран, ведущие к слиянию клеток и образованию гигантских многоядерных клеток
(Г) Эпизоды рецидива заболевания вследствие реактивации ВПГ-2 обычно протекают тяжелее первичного эпизода

262. Все следующие утверждения относительно вируса Эпштейна–Барр правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Многие случаи заболеваний протекают легко или незаметно
(Б) Чем раньше приобретена первичная инфекция, тем выше вероятность манифестации типичной картины инфекционного мононуклеоза
(В) Латентно инфицированные лимфоциты регулярно персистируют после острого эпизода инфекции
(Г) После перенесенной инфекции возникает иммунитет против повторных эпизодов возникновения инфекционного мононуклеоза

263. Все следующие утверждения относительно ротавирусов правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Вакцина против ротавирусов содержит рекомбинантную РНК-полимеразу в качестве иммуногена
(Б) Ротавирусы служат частой причиной диареи у маленьких детей
(В) Ротавирусы передаются главным образом фекально-оральным путем
(Г) Ротавирусы принадлежат к семейству реовирусов, имеющих двухцепочечный РНК-геном

264. Все следующие утверждения относительно вируса гриппа А правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Антигенные сдвиги, которые представляет собой большие изменения антигенности, случаются нечасто и являются следствием переорганизации сегментов вирусного генома
(Б) Антигенные сдвиги затрагивают как гемагглютинин, так и нейраминидазу
(В) Мировые эпидемии, вызываемые вирусом гриппа А, — следствие антигенных сдвигов
(Г) Белок, вовлеченный в антигенный дрейф, представляет собой внутренний рибонуклеопротеин

265. Все следующие утверждения относительно аденовирусов правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Аденовирусы состоят из двухцепочечного ДНК-генома и капсида без оболочки
(Б) Аденовирусы вызывают боль в горле и пневмонию
(В) Аденовирусы имеют только один серотип
(Г) Аденовирусы считаются причиной опухолей у животных, но не у людей

266. Все следующие утверждения относительно профилактики вирусных инфекций дыхательных путей правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Для предупреждения заболеваний, вызываемых аденовирусами, в армии применяется живая, защищенная от действия кислой желудочной среды вакцина, вызывающая бессимптомную кишечную инфекцию
(Б) Для предупреждения заболеваний, вызываемых вирусами гриппа А, у гражданского населения применяется инактивированная вакцина
(В) Против респираторного синцитиального вируса вакцины не существует
(Г) Для предупреждения заболеваний, вызываемых риновирусами, применяется вакцина, содержащая очищенные капсидные белки

267. Все следующие утверждения относительно латентности вирусов герпеса правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Экзогенная стимуляция может вызвать реактивацию латентной инфекции с индукцией симптомов заболевания
(Б) В период латентности в плазме инфицированного человека антивирусные антитела не определяются
(В) Реактивация латентных риновирусов более характерна для пациентов с нарушенным клеточным иммунитетом, чем для иммунокомпетентных лиц
(Г) Вирус можно выделить из латентно инфицированных клеток при помощи совместной культивации с подозрительными клетками

268. Все следующие утверждения относительно риновирусов правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Риновирусы служат наиболее частой причиной возникновения типичной простуды
(Б) Риновирусы лучше растут при 33 °С, чем при 37 °С; следовательно, они имеют тенденцию вызывать заболевание верхних дыхательных путей больше, чем нижних
(В) Риновирусы относятся к семейству пикорнавирусов и по структуре и репликации напоминают полиовирусы
(Г) Риновирусная вакцина обеспечивает хороший иммунитет, поскольку имеется только один серотип

269. Какое одно из следующих утверждений относительно полиовирусной инфекции правильно:
(А) Важным осложнением является врожденное инфицирование плода
(Б) Вирус интенсивно размножается в желудочно-кишечном тракте

(В) Для определения предшествовавших контактов с вирусом существует кожный тест
(Г) Амантадин является эффективным профилактическим препаратом

270. Все следующие утверждения относительно желтой лихорадки правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Вирус желтой лихорадки переносит москит *Aedes aegypti*, вызывая заболевание желтой лихорадкой у жителей городов
(Б) Инфицирование вирусом желтой лихорадки вызывает серьезное повреждение гепатоцитов
(В) Основным резервуаром вируса желтой лихорадки служат нечеловекообразные приматы в джунглях
(Г) При лечении желтой лихорадки эффективен ацикловир

271. Какое одно из следующих утверждений относительно эпидемического паротита ПРАВИЛЬНО?
(А) Слюнные железы считаются наиболее распространенным местом локализации инфекции, но могут быть вовлечены яички, яичники и поджелудочная железа
(Б) Поскольку вакцины против эпидемического паротита нет, единственным средством предупреждения заболевания остается пассивная иммунизация
(В) Диагноз эпидемического паротита выставляется на основании клинических данных, поскольку вирус не способен расти на клеточной культуре, а серологические тесты не точны
(Г) Повторные эпизоды эпидемического паротита возможны, поскольку имеется два серотипа вируса, а способы защиты типоспецифичны

272. Многие онкогенные ретровирусы несут онкогены, тесно связанные с нормальными клеточными генами, называемыми протонокогенами. Все следующие утверждения относительно протоонкогенеза правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Несколько протоонкогенов были найдены в мутировавших формах в раковых клетках человека, что является недостаточным свидетельством вирусной этиологии
(Б) Несколько вирусных онкогенов и их предшественники протоонкогены кодируют протеинкиназу, специфичную для тирозина
(В) В некоторых протоонкогенах закодированы клеточные факторы роста и рецепторы для факторов роста
(Г) Протоонкогены тесно связаны с транспозонами, обнаруживаемыми у бактерий

273. Все следующие утверждения относительно вируса иммунодефицита человека правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Одним из рецепторов для вируса служит CD4-белок на поверхности Т-клеток
(Б) Существует заметная антигенная вариабельность гликопротеина в составе оболочки вируса

(В) В одном из вирусных генов закодирован белок, усиливающий активность вирусного транскрипционного промотора
(Г) Большой проблемой при тестировании на вирус становится его перекрестная реакция с вирусом Т-клеточной лимфомы человека типа I

274. Все следующие утверждения относительно вируса иммунодефицита человека правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) У ВИЧ-инфицированных пациентов антитела обычно формируются против как оболочечных гликопротеинов (gp120 и gp41), так и внутреннего группоспецифического антигена (p24)
(Б) ВИЧ, вероятно, возникает как эндогенный вирус человека, поскольку ВИЧ-провирусная ДНК найдена в ДНК ряда нормальных клеток человека
(В) Новорожденные могут быть инфицированы во время родов; у взрослых передача ВИЧ происходит главным образом с кровью и спермой
(Г) Вестерн-блоттинг-анализ более специфичен для определения ВИЧ-инфекции, чем ELISA

275. Все следующие утверждения относительно вируса гепатита А (HAV) правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Вакцина против гепатита А в качестве иммуногена содержит инактивированный HAV
(Б) У детей HAV обычно вызывает бессимптомные инфекции
(В) Диагноз гепатита А обычно выставляется на основании выделения HAV в клеточной культуре
(Г) Для постэкспозиционной профилактики гепатита А применяется гамма-глобулин

Ответы (вопросы 212–275)

212 (В)	213 (Б)	214 (Б)	215 (Г)	216 (В)	217 (Б)	218 (А)	219 (Г)	220 (А)	221 (Г)
222 (В)	223 (В)	224 (Г)	225 (Б)	226 (Г)	227 (Г)	228 (Б)	229 (А)	230 (Г)	231 (А)
232 (А)	233 (Б)	234 (В)	235 (Б)	236 (Г)	237 (Б)	238 (А)	239 (Б)	240 (Г)	241 (Г)
242 (А)	243 (А)	244 (А)	245 (Г)	246 (Б)	247 (Г)	248 (А)	249 (В)	250 (Г)	251 (Б)
252 (Г)	253 (Г)	254 (В)	255 (Г)	256 (Б)	257 (Г)	258 (В)	259 (В)	260 (Б)	261 (Г)
262 (Б)	263 (А)	264 (Г)	265 (В)	266 (Г)	267 (Б)	268 (Г)	269 (Б)	270 (Г)	271 (А)
272 (Г)	273 (Г)	274 (Б)	275 (В)						

Указания (вопросы 276–294): следует выбрать ОДИН обозначенный буквой ответ, НАИБОЛЕЕ подходящий пронумерованному варианту. Каждый обозначенный буквой ответ можно выбрать один раз, более одного раза или не выбирать совсем.

Вопросы 276–294

(А) Вирус желтой лихорадки
(Б) Вирус бешенства
(В) Ротавирус
(Г) Вирус краснухи
(Д) Риновирус

276. Диарея
277. Желтуха
278. Врожденные аномалии
279. Энцефалит

Вопросы 280–284

(А) Бронхиолит
(Б) Менингит
(В) Фарингит
(Б) Опоясывающий лишай
(Е) Подострый склерозирующий панэнцефалит

280. Аденовирус
281. Вирус кори
282. Респираторный синцитиальный вирус
283. Вирус Коксаки
284. Вирус ветряной оспы

Вопросы 285–289

(А) Аденовирус
(Б) Вирус парагриппа
(В) Риновирус
(Г) Вирус Коксаки
(Е) Вирус Эпштейна–Барр

285. Вызывает миокардит и пневмонию
286. Растет лучше при 33 °С, чем при 37 °С
287. Вызывает опухоли у лабораторных грызунов
288. Вызывает круп у маленьких детей
289. Вызывает инфекционный мононуклеоз

Вопросы 290–294

(А) Вирус гепатита С
(Б) Цитомегаловирус
(В) Вирус папилломы человека
(Г) Вирус денге
(Е) Вирус энцефалита Сент-Луис

290. Считается причиной карциномы шейки матки
291. Основной резервуар — дикие птицы
292. Частая причина пневмонии у иммунокомпрометированных пациентов
293. Донорскую кровь, содержащую антитела к этому РНК-вирусу, переливать не следует
294. Вызывает геморрагическую лихорадку, которая может угрожать жизни

Ответы (вопросы 276–294)

276 (В) 277 (А) 278 (Г) 279 (Б) 280 (В) 281 (Д) 282 (А) 283 (Б) 284 (Г) 285 (Г)
286 (В) 287 (А) 288 (Б) 289 (Д) 290 (В) 291 (Д) 292 (Б) 293 (А) 294 (Г)

Микология

Указания (вопросы 295–317): следует выбрать ОДИН обозначенный буквой ответ, НАИБОЛЕЕ подходящий вопросу.

295. Какой один из следующих грибов с НАИБОЛЬШЕЙ вероятностью будет найден в ретикулоэндотелиальных клетках?
(А) *Histoplasma capsulatum*
(Б) *Candida albicans*
(В) *Cryptococcus neoformans*
(Г) *Sporothrix schenckii*

296. Женщина жалуется на выделения из влагалища. На основании клинических данных у нее подозревается инфекция, вызванная *Candida albicans*. Какое одно из следующих утверждений НАИМЕНЕЕ точно?
(А) Окраска по Граму должна выявить почкующиеся дрожжевые грибы
(Б) Посев отделяемого на среду Сабуро должен привести к росту белого мицелия с воздушными конидиями
(В) Для идентификации микроорганизма следует определить, продуцируются ли эмбриональные трубки
(Г) Антибиотики предрасполагают к возникновению кандидоза влагалища, так как уничтожают лактобактерии нормальной микрофлоры, поддерживающие низкие значения pH во влагалище

297. Иммунокомпрометированной женщине 50 лет на основании клинических данных поставлен диагноз менингита. Исследование спинномозговой жидкости при помощи латекс-агглютинационного теста на полисахаридный антиген положителен. Какой один из следующих микроорганизмов с НАИБОЛЬШЕЙ вероятностью является причиной данного состояния?
(А) *Histoplasma capsulatum*
(Б) *Cryptococcus neoformans*
(В) *Aspergillus fumigatus*
(Г) *Candida albicans*

298. Микроскопические грибы часто колонизируют поражения, уже вызванные другими причинами. Какой один из следующих родов грибов с НАИМЕНЬШЕЙ вероятностью будет участвовать в такой колонизации?
(А) *Aspergillus*
(Б) *Mucor*
(В) *Sporothrix*
(Г) *Candida*

299. Пациентка жалуется на «зудящую сыпь» по передней брюшной стенке. При осмотре обнаружены красные круговые поражения с везикулярным контуром и заживающей центральной зоной. Вы подозреваете опоясывающий лишай. Из следующих вариантов НАИБОЛЕЕ подходящим лабораторным исследованием будет:
(А) Гидрохлорид калия на соскоб кожи
(Б) Окраска по Гимзе на многоядерные гигантские клетки

(В) Окраска флуоресцирующими антителами жидкости, отобранной из пузырьков
(Г) Четырехкратный рост титра антител против микроорганизма

300. Все следующие утверждения относительно *Cryptococcus neoformans* правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Это естественный обитатель почвы, особенно если она содержит экскременты голубей
(Б) Патогенез связан в первую очередь с выделением экзотоксина А
(В) В поражениях обнаруживаются почкующиеся дрожжевые грибы
(Г) Первичное место возникновения инфекции — обычно легкие

301. У женщины, уколовшей палец при обрезке кустов роз, развилась локальная пустула, переросшая в язву. Затем по ходу лимфатического оттока появилось несколько узелков. НАИБОЛЕЕ вероятным возбудителем является:
(А) *Cryptococcus neoformans*
(Б) *Candida albicans*
(В) *Sporothrix schenckii*
(Г) *Aspergillus fumigatus*

302. С возникновением болезней у иммунокомпрометированных пациентов ассоциируется несколько грибов. Какой один из следующих видов ассоциируется НАИМЕНЕЕ часто?
(А) *Cryptococcus neoformans*
(Б) *Aspergillus fumigatus*
(В) *Malassezia furfur*
(Г) Виды *Mucor*

303. Клетки грибов, размножающиеся почкованием, наблюдаются в инфицированных тканях пациентов, у которых диагностирован:
(А) Кандидоз, криптококкоз и споротрихоз
(Б) Мицетома, кандидоз и мукоромикоз
(В) Опоясывающий лишай, онихомикоз и дерматомикоз
(Г) Споротрихоз, мицетома и аспергиллез

304. Дерматофит НАИБОЛЕЕ часто ассоциируется с одним из факторов:
(А) Внутривенное введение наркотиков
(Б) Вдыхание аэрозоля, контаминированного птичьим пометом
(В) Адсорбция микроорганизма на увлажненной коже
(Г) Фекально-оральная передача

305. Аспергиллез можно распознать по наличию в тканях:
(А) Почкующихся клеток
(Б) Септированных гиф
(В) Метахроматичных гранул
(Г) Псевдогиф

306. Какие признаки из следующих НЕ характерны для гистоплазмоза?
(А) Передача от человека к человеку
(Б) Специфическое географическое распространение

(В) Дрожжевые грибы в тканях
(Г) Фаза мицелия происходит в почве

307. Все следующие утверждения относительно мукоромикоза правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Грибы, вызывающие мукоромикоз, передаются через воздух бесполыми спорами
(Б) На разрезе ткани пациента с мукоромикозом видны почкующиеся дрожжевые грибы
(В) Гифы обычно прорастают сквозь сосуды и вызывают некроз тканей
(Г) Кетоацидоз у пациентов с диабетом предрасполагает к мукоромикозу

308. Все следующие утверждения относительно грибов правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Дрожжи — это грибы, размножающиеся почкованием
(Б) Плесневые грибы — это грибы с удлиненными структурами, называемыми гифами
(В) Температурный диморфизм грибов заключается в том, что при 37 °С они существуют в виде дрожжевых грибов, при 25 °С — в виде мицелия
(Г) Как дрожжевые, так и плесневые грибы имеют клеточную стенку, состоящую из пептидогликана

309. Все следующие утверждения относительно дрожжевых грибов правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Дрожжевые грибы имеют хитин в составе клеточной стенки и эргостерол в клеточных мембранах
(Б) Дрожжевые грибы образуют аскоспоры, когда проникают в ткани
(В) Дрожжевые грибы имеют эукариотные ядра и содержат в цитоплазме митохондрии
(Г) Дрожжевые грибы не продуцируют ни эндотоксинов, ни экзотоксинов

310. Все следующие утверждения относительно грибов и простейших правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Как грибы, так и простейшие относятся к эукариотам
(Б) У грибов имеется клеточная стенка, у простейших нет
(В) Как грибы, так и простейшие пользуются жгутиками в качестве органа движения
(Г) Как грибы, так и простейшие генерируют энергию в митохондриях

311. Имеется подозрение, что заболевание пациента может быть вызвано *Cryptococcus neoformans*. Какой один из следующих показателей будет НАИБОЛЕЕ эффективен для подтверждения диагноза?
(А) Положительный результат теста на гетерофильные агглютинины на наличие антигена
(Б) Недавнее путешествие в пойменную зону реки Миссисипи в анамнезе
(В) Обнаружение инкапсулированных почкующихся клеток в образцах спинномозговой жидкости
(Г) Выделение кислотоустойчивого микроорганизма из мокроты пациента

312. Все следующие утверждения относительно *Candida albicans* правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) *C. albicans* — почкующийся дрожжевой гриб, образующий псевдогифы при проникновении в ткани
(Б) *C. albicans* передается главным образом при вдыхании аэрозолей
(В) *C. albicans* вызывает кандидоз
(Г) Важным предрасполагающим к заболеванию фактором служит нарушение клеточного иммунитета

313. Все следующие утверждения относительно *Coccidioides immitis* правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Мицелиальная фаза роста микроорганизма происходит в основном в почве, которая является его естественной средой обитания
(Б) В организме формируются сферулы, содержащие эндоспоры
(В) Рост титра комплемент-связанных антител указывает на диссеминацию заболевания
(Г) В большинстве случаев инфекция протекает с симптоматикой и требует лечения амфотерицином В

314. Все следующие утверждения относительно *Histoplasma capsulatum* правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Естественной средой обитания *H. capsulatum* служит почва, где она растет в виде мицелия
(Б) *H. capsulatum* передается воздушно-капельным путем, место первичной инфекции — легкие
(В) В организме *H. capsulatum* растет преимущественно внутри макрофагов
(Г) Пациенту, имеющему контакт с микроорганизмом в ближайшем анамнезе, необходимо обеспечить пассивный иммунитет в форме высокого титра антител

315. Все следующие утверждения относительно инфекций, вызванных *Coccidioides immitis*, правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) *C. immitis* — гриб, характеризующийся диморфностью
(Б) *C. immitis* передается человеку при вдыхании артроспор
(В) Резистентность к амфотерицину В осуществляется с помощью плазмиды
(Г) Инфекция встречается преимущественно в юго-западных штатах США и Калифорнии

316. Все следующие утверждения относительно инфекций, вызванных *Blastomyces dermatitidis*, правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) *B. dermatitidis* растет в мицелиальной форме в почвах Северной Америки
(Б) *B. dermatitidis* является диморфным грибом, образующим дрожжевые клетки в тканях
(В) Инфекцию *B. dermatitidis* обычно диагностируют при помощи серологических тестов, поскольку в культуре микроорганизм не растет
(Г) *B. dermatitidis* вызывает гранулематозное поражение кожи

317. *Aspergillus fumigatus* может быть причастен к возникновению ряда клинических состояний. Какое одно из следующих состояний НАИМЕНЕЕ вероятно вызвано *A. fumigatus*?
(А) Тканевая инвазия у иммунокомпрометированного хозяина
(Б) Аллергия в результате вдыхания спор гриба
(В) Колонизация туберкулезных полостей в легких
(Г) Кандидоз

Ответы (вопросы 295–317)

295 (А) 296 (Б) 297 (Б) 298 (В) 299 (А) 300 (Б) 301 (В) 302 (В) 303 (А) 304 (В)
305 (Б) 306 (А) 307 (Б) 308 (Г) 309 (Б) 310 (В) 311 (В) 312 (Б) 313 (Г) 314 (Г)
315 (В) 316 (В) 317 (Г)

Указания (вопросы 318–325): следует выбрать ОДИН обозначенный буквой ответ, НАИБОЛЕЕ подходящий пронумерованным вариантам. Каждый обозначенный буквой ответ можно выбрать один раз, более одного раза или не выбирать совсем.

Вопросы 318–325
(А) *Histoplasma capsulatum*
(Б) *Candida albicans*
(В) *Aspergillus fumigatus*
(Г) *Sporothrix schenckii*

318. Почкующийся дрожжевой гриб в составе нормальной микрофлоры влагалища
319. Диморфный микроорганизм, который передается при повреждениях кожи
320. Диморфный гриб, инфицирование которым часто происходит при вдыхании бесполых спор
321. Мицелиальный микроорганизм, вызывающий пневмонию у иммунокомпрометированных пациентов

Вопросы 322–325
(А) *Coccidioides immitis*
(Б) *Rhizopus nigricans*
(В) *Blastomyces dermatitidis*
(Г) *Cryptococcus neoformans*

322. Дрожжевые грибы, попадающие в организм при вдыхании и вызывающие менингит, главным образом у иммунокомпрометированных пациентов
323. Плесневый гриб, проникающий в кровеносные сосуды, главным образом у пациентов с диабетическим кетоацидозом
324. Диморфный гриб, попадающий в организм при вдыхании у людей, проживающих в определенных регионах юго-запада США
325. Диморфный гриб, вызывающий гранулематозное поражение кожи у людей, проживающих в Северной Америке

Ответы (вопросы 318–325)

318 (Б) 319 (Г) 320 (А) 321 (В) 322 (Г) 323 (Б) 324 (А) 325 (В)

Паразитология

Указания (вопросы 326–352): выберите ОДИН обозначенный буквой ответ, НАИБОЛЕЕ соответствующий вопросу.

326. Какая одна из следующих инфекций чаще всего вызывает заболевание у детей, посещающих центры дневного ухода в США?
(А) *Ascaris lumbricoides*
(Б) *Entamoeba histolytica*
(В) *Enterobius vermicularis*
(Г) *Necator americanus*

327. Основным местом локализации взрослых червей *Schistosoma mansoni* в организме человека является:
(А) Альвеолы легких
(Б) Венулы кишечника
(В) Канальцы почек
(Г) Костный мозг

328. При малярии форма плазмодия, который москит передает человеку, является:
(А) Спорозоитом
(Б) Гаметоцитом
(В) Мерозоитом
(Г) Гипнозоитом

329. Какой один из следующих простейших вызывает первичное инфицирование макрофагов?
(А) *Plasmodium vivax*
(Б) *Leishmania donovani*
(В) *Trypanosoma cruzi*
(Г) *Trichomonas vaginalis*

330. Все следующие паразиты имеют в своем жизненном цикле промежуточного хозяина, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) *Trichomonas vaginalis*
(Б) *Taenia solium*
(В) *Echinococcus granulosus*
(Г) *Toxoplasma gondii*

331. Все следующие паразиты при инфицировании человека проникают в организм через легкие, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) *Strongyloides stercoralis*
(Б) *Necator americanus*
(В) *Wuchereria bancrofti*
(Г) *Ascaris lumbricoides*

332. Все следующие паразиты передаются блохами, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) *Schistosoma mansoni*

(Б) *Onchocerca volvulus*
(В) *Trypanosoma gambiense*
(Г) *Loa loa*

333. Все следующие паразиты передаются москитами, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) *Leishmania donovani*
(Б) *Wuchereria bancrofti*
(В) *Plasmodium vivax*
(Г) *Plasmodium falciparum*

334. Свиньи и собаки служат источником инфицирования человека всеми следующими паразитами, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) *Echinococcus granulosus*
(Б) *Taenia solium*
(В) *Ascaris lumbricoides*
(Г) *Trichinella spiralis*

335. Все следующие паразиты передаются при употреблении в пищу неадекватно приготовленной рыбы или морепродуктов, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) *Diphyllobothrium latum*
(Б) *Ancylostoma duodenale*
(В) *Paragonimus westermani*
(Г) *Clonorchis sinensis*

336. Методы лабораторной диагностики пациента с подозрением на абсцесс печени, вызванный *Entamoeba histolytica*, должны включать:
(А) Исследование образцов кала и непрямой агглютинационный тест
(Б) Исследование образцов кала и мазок периферической крови
(В) Непрямой агглютинационный тест и кожный тест
(Г) Ксенодиагностику и стринг-тест

337. Все следующие утверждения относительно *Toxoplasma gondii* правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) *T. gondii* может передаваться через плаценту плоду
(Б) *T. gondii* может передаваться с кошачьим калом
(В) *T. gondii* может вызвать энцефалит у иммунокомпрометированных пациентов
(Г) *T. gondii* можно диагностировать по наличию трофозоитов в кале

338. Все следующие утверждения относительно *Giardia lamblia* правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) *G. lamblia* в своем жизненном цикле имеет стадии трофозоита и цисты
(Б) *G. lamblia* передается фекально-оральным путем как от человека, так и от животных
(В) *G. lamblia* вызывает гемолитическую анемию
(Г) *G. lamblia* можно диагностировать при помощи стринг-теста, в котором нить проглатывается и попадает в верхний отдел ЖКТ

339. Все следующие утверждения относительно малярии правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Переносчиком является женская особь москита *Anopheles*
(Б) На ранней стадии инфекции спорозоиты проникают в гепатоциты
(В) Выброс мерозоитов из эритроцитов вызывает приступы лихорадки и озноба
(Г) Основным местом формирования гаметоцитов является ЖКТ человека

340. Все следующие утверждения относительно *Trichomonas vaginalis* правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) *T. vaginalis* передается половым путем
(Б) *T. vaginalis* можно диагностировать на основании визуализации трофозоита
(В) *T. vaginalis* можно эффективно лечить метронидазолом
(Г) *T. vaginalis* вызывает кровавую диарею

341. Какой один из следующих препаратов применяется для профилактики малярии?
(А) Мебендазол
(Б) Хлорохин
(В) Инактивированная вакцина
(Г) Празиквантел

342. Все следующие утверждения относительно *Pneumocystis carinii* правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Инфекции, вызванные *P. carinii*, поражают в основном дыхательные пути
(Б) *P. carinii* можно диагностировать при наблюдении кист в образцах тканей
(В) Инфекции, вызванные *P. carinii*, протекают с симптоматикой главным образом у иммунокомпрометированных пациентов
(Г) Возникновение симптомов, вызванных инфекцией *P. carinii*, можно предупредить назначением орального приема пенициллина

343. Все следующие утверждения относительно *Trepanosoma cruzi* правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) *T. cruzi* передается клопом
(Б) *T. cruzi* встречается главным образом в тропической Африке
(В) *T. cruzi* можно диагностировать, наблюдая амастиготы в аспирате из костного мозга
(Г) *T. cruzi* обычно поражает сердечную мышцу, что ведет к сердечной недостаточности

344. Все следующие утверждения относительно сонной болезни правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Сонную болезнь вызывает трипаносома
(Б) Сонную болезнь переносит муха цеце
(В) Сонную болезнь можно диагностировать по наличию яиц в кале
(Г) Сонная болезнь встречается у жителей тропической Африки

345. Все следующие утверждения относительно кала-азар правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Кала-азар вызывает *Leishmania donovani*
(Б) Кала-азар передается при укусе песчаной мухи
(В) Кала-азар встречается главным образом у жителей Латинской Америки
(Г) Кала-азар можно диагностировать, наблюдая амастиготы в аспирате из костного мозга

346. Все следующие утверждения относительно *Diphyllobothrium latum* правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) *D. latum* передается при употреблении плохо термически обработанной рыбы
(Б) Яйца *D. latum* имеют крышечку
(В) *D. latum* вызывает мегалобластную анемию, наступающую из-за дефицита витамина B_{12}
(Г) *D. latum* относится к ленточным червям, имеющим головку (сколекс) с ободком из крючков

347. Все следующие утверждения относительно гидатидных кист правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Заболевание вызывает *Echinococcus granulosus*
(Б) Кисты располагаются в основном в печени
(В) Заболевание вызывает паразит, который во взрослой форме обитает в кишечнике собак
(Г) Заболевание встречается у жителей тропической Африки

348. Все следующие утверждения относительно *Schistosoma hematobium* правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Заражение *S. hematobium* происходит при прокалывании кожи церкариями
(Б) Промежуточным хозяином *S. hematobium* являются улитки
(В) Яйца *S. hematobium* не имеют шипа
(Г) Инфекция, вызванная *S. hematobium*, предрасполагает к возникновению карциномы мочевого пузыря

349. Все следующие утверждения относительно анкилостом правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Инфицирование анкилостомами может вызвать анемию
(Б) Инфицирование анкилостомами человека происходит при пенетрации кожи филяриевидными личинками
(В) Анкилостомную инфекцию вызывает *Necator americanus*
(Г) Анкилостомную инфекцию диагностируют на основании обнаружения трофозоитов в стуле

350. Все следующие утверждения относительно *Ascaris lumbricoides* правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) *A. lumbricoides* — один из представителей самых больших нематод
(Б) *A. lumbricoides* передается при проглатывании яиц
(В) Промежуточными хозяевами *A. lumbricoides* являются собаки и кошки
(Г) *A. lumbricoides* может вызвать пневмонию

351. Все следующие утверждения относительно *Strongyloides stercoralis* правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Заражение *S. stercoralis* происходит при проглатывании яиц
(Б) Жизненный цикл *S. stercoralis* включает свободное проживание в почве
(В) Мигрирующие личинки *S. stercoralis* индуцируют выраженную эозинофилию
(Г) *S. stercoralis* образует филяриевидные личинки

352. Все следующие утверждения относительно трихинеллеза правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Заражение трихинеллезом происходит при употреблении в пищу недостаточно проваренной или прожаренной свинины
(Б) Трихинеллез вызывает простейшее, у которого в жизненном цикле имеются стадии и трофозоита, и цисты
(В) Трихинеллез можно диагностировать на основании обнаружения цист в образце после биопсии мышцы
(Г) Отличительный симптом — эозинофилия

Ответы (вопросы 326–352)

326 (В)	327 (Б)	328 (А)	329 (Б)	330 (А)	331 (В)	332 (А)	333 (А)	334 (В)	335 (Б)
336 (А)	337 (Г)	338 (В)	339 (Г)	340 (Г)	341 (Б)	342 (Г)	343 (Б)	344 (В)	345 (В)
346 (Г)	347 (Г)	348 (В)	349 (Г)	350 (В)	351 (А)	352 (Б)			

Указания (вопросы 353–360): следует выбрать ОДИН обозначенный буквой ответ, НАИБОЛЕЕ соответствующий пронумерованному варианту. Каждый обозначенный буквой ответ можно выбрать один раз, более одного раза или не выбирать совсем.

Вопросы 353–360
(А) *Dracunculus medinensis*
(Б) *Loa loa*
(В) *Onchocerca volvulus*
(Г) *Wuchereria bancrofti*
(Д) *Toxocara canis*

353. Вызывает речную слепоту
354. Передается москитами
355. Заражение происходит при употреблении контаминированной воды
356. Лечение проводят извлечением червя из язвы на коже
357. Передается оленьими или манговыми мухами
358. Вызывает висцеральную миграцию личинок
359. Вызывает филяриоз
360. Заражение происходит при проглатывании яиц червя

Вопросы 361–372
(А) *Giardia lamblia*
(Б) *Plasmodium vivax*
(В) *Taenia saginata*

(Г) *Clonorchis sinensis*
(Д) *Enterobius vermicularis*

361. Заражение трематодами происходит при употреблении в пищу неадекватно приготовленной рыбы
362. Заражение цестодами (ленточными червями) происходит при употреблении в пищу неадекватно приготовленной говядины
363. Нематоды (круглые черви) в основном передаются от ребенка к ребенку
364. Простейшие передаются москитами
365. Простейшие передаются фекально-оральным путем
366. В первую очередь поражает желчевыводящие пути
367. Отличительный симптом заболевания — диарея
368. Отличительный симптом заболевания — перианальный зуд
369. Вызывает лихорадку, озноб и анемию
370. Поддается лечению метронидазолом
371. Поддается лечению мебендазолом или пирантела памоатом
372. Поддается лечению хлорохином и примахином

Вопросы 373–386

(А) *Entamoeba histolytica*
(Б) *Plasmodium falciparum*
(В) *Taenia solium*
(Г) *Paragonimus westermani*
(Д) *Strongyloides stercoralis*

373. Заражение цестодами (ленточными червями) происходит при употреблении в пищу неадекватно приготовленной свинины
374. Заражение нематодами (круглыми червями) происходит, когда филяриевидная личинка прокалывает кожу
375. Простейшие передаются фекально-оральным путем
376. Заражение трематодами происходит при употреблении в пищу неадекватно приготовленного мяса крабов
377. Это простейшее инфицирует эритроциты
378. Лабораторная диагностика основана на обнаружении яиц в мокроте
379. Вызывает цистицеркоз у человека
380. Существуют штаммы, резистентные к хлорохину
381. Аутоинфекция человека, особенно у иммунокомпрометированных пациентов
382. Вызывает лихорадку «черной воды»
383. Вызывает кровавую диарею и абсцессы печени
384. Продуцирует гаметоциты в форме банана
385. Продуцирует цисты с четырьмя ядрами
386. Имеет головку с присоской и ободком из крючков

Ответы (вопросы 353–386)

353 (В) 354 (Г) 355 (А) 356 (А) 357 (Б) 358 (Д) 359 (Г) 360 (Д) 361 (Г) 362 (В)
363 (Д) 364 (Б) 365 (А) 366 (Г) 367 (А) 368 (Д) 369 (Б) 370 (А) 371 (Д) 372 (Б)
373 (В) 374 (Д) 375 (А) 376 (Г) 377 (Б) 378 (Г) 379 (В) 380 (Б) 381 (Д) 382 (Б)
383 (А) 384 (Б) 385 (А) 386 (В)

Иммунология

Указания (вопросы 387–474): следует выбрать ОДИН обозначенный буквой НАИБОЛЕЕ подходящий ответ.

387. Какой тип реакции гиперчувствительности НАИЛУЧШИМ образом описывает гемолитическую болезнь новорожденных, вызванную резус-несовместимостью?
(А) Атопическая или анафилактическая (немедленного типа)
(Б) Цитотоксическая
(В) Иммунокомплексная
(Г) Замедленного типа

388. Принципиальной разницей между цитотоксической (тип II) и иммунокомплексной (тип III) гиперчувствительностью является:
(А) Класс (изотип) антител
(Б) Реагирует ли антитело на клетки или реагирует с антигеном до того, как он провзаимодействует с клеткой
(В) Участие комплемента
(Г) Участие Т-клеток

389. У ребенка, ужаленного пчелой, в течение нескольких минут развился респираторный дистресс, он теряет сознание. Эту реакцию обусловливают:
(А) Антитела IgE
(Б) Антитела IgG
(В) Сенсибилизированные Т-клетки
(Г) Комплемент
(Д) Антитела IgM

390. У пациента с ревматической лихорадкой развилась боль в горле. Результаты посева показали наличие β-гемолитического стрептококка. Начато лечение пенициллином и боль в горле прошла в течение нескольких дней. Однако через 7 дней после начала лечения пенициллином у пациента развились лихорадка до 39 °С, генерализованная сыпь и протеинурия. НАИБОЛЕЕ вероятная причина этого:
(А) Рецидив ревматической лихорадки
(Б) Другое инфекционное заболевание
(В) IgE-реакция на пенициллин
(Г) IgG–IgM-реакция на пенициллин
(Д) Реакция гиперчувствительности замедленного типа на пенициллин

391. Образец биоптата почки, взятый у пациента с острым гломерулонефритом и окрашенный меченными флуоресцеином античеловеческими IgG антителами, по-видимому, покажет:
(А) Отсутствие флуоресценции
(Б) Однородную флуоресценцию гломерулярной базальной мембраны
(В) Пятнистую, неравномерную флуоресценцию гломерулярной базальной мембраны
(Г) Флуоресценцию В-клеток
(Д) Флуоресценцию макрофагов

392. Состояние пациента с тяжелой астмой не улучшается после приема антигистаминных препаратов. НАИБОЛЕЕ вероятной причиной симптоматики является:
(А) ИЛ-2
(Б) Медленно реагирующее вещество А (лейкотриены)
(В) Серотонин
(Г) Брадикинин

393. Как гиперчувствительность к пенициллину, так и гиперчувствительность к сумаху:
(А) Обусловлены антителами IgE
(Б) Обусловлены антителами IgG и IgM
(В) Инициируются гаптенами
(Г) Инициируются Th-2 клетками

394. Реципиент с 2-гаплотипом MHC-совместимой почки от родственника все еще нуждается в иммуносупрессии для предупреждения отторжения, потому что:
(А) Возникает реакция «трансплантат-против-хозяина»
(Б) Антигены MHC класса II не совместимы
(В) Малые антигены гистосовместимости не совместимы
(Г) Компоненты комплемента не совместимы

395. В чем состоит основная проблема, возникающая при пересадке костного мозга у иммунокомпрометированных пациентов?
(А) Потенциально смертельное состояние «трансплантат-против-хозяина»
(Б) Высокий риск развития Т-клеточной лейкемии
(В) Невозможность использовать помощь живого донора
(Г) Возникновение реакции гиперчувствительности замедленного типа

396. Какую роль играют MHC-белки II класса донорских клеток в отторжении трансплантата?
(А) Они служат рецепторами для ИЛ-2, который продуцируют макрофаги, атакующие донорские клетки
(Б) Их распознают Т-клетки хелперы, которые затем активируют цитотоксические Т-клетки, убивающие донорские клетки
(В) Они индуцируют продукцию блокирующих антител, защищающих трансплантат
(Г) Они индуцируют IgE, осуществляющий отторжение трансплантата

397. При трансплантации между генетически идентичными лицами (например, однояйцовыми близнецами)
(А) Трансплантат медленно отторгается под действием малых антигенов гистосовместимости
(Б) Трансплантат подвергается гиперактивному отторжению
(В) Трансплантат не отторгается, даже без иммуносупрессии
(Г) Трансплантат не отторгается, если пересажена почка, но при пересадке кожи происходит отторжение

398. Пенициллин является гаптеном как у людей, так и у мышей. Для исследования гаптен-носительских взаимоотношений мыши был введен пенициллин, ковалентно связанный с альбумином бычьей плазмы, и, в то же самое время, яичный альбумин, с которым пенициллин связан не был. Какое одно из следующих видов будет индуцировать вторичную реакцию на пенициллин при введении его мыши через 1 месяц?
(А) Пенициллин
(Б) Пенициллин, связанный с яичным альбумином
(В) Яичный альбумин
(Г) Альбумин бычьей плазмы

399. СПИД вызывается ретровирусом человека, который убивает:
(А) В-лимфоциты
(Б) Лимфоцитарные стволовые клетки
(В) CD4+ Т-лимфоциты
(Г) CD8+ Т-лимфоциты

400. Химически индуцированные опухоли имеют ассоциированные с опухолями трансплантационные антигены, которые:
(А) Всегда одни и те же для данного канцерогена
(Б) Различны для двух опухолей различного гистологического типа, даже если индуцированы одним и тем же канцерогеном
(В) Являются очень мощными антигенами
(Г) Не индуцируют иммунный ответ

401. Полиомавирус (ДНК-вирус) вызывает опухоли у «голых мышей» (голые мыши не имеют вилочковой железы из-за генетического дефекта), но не у нормальных мышей. НАИЛУЧШЕЕ объяснение этому следующее:
(А) Для отторжения индуцированных полиомавирусом опухолей необходимы макрофаги
(Б) Естественные клетки-киллеры могут отторгать индуцированные полиомавирусом опухоли без помощи Т-лимфоцитов
(В) Т-лимфоциты играют важную роль в отторжении индуцированных полиомавирусом опухолей
(Г) В-лимфоциты не играют роли в отторжении индуцированных полиомавирусом опухолей

402. Расщепляясь под действием С3-конвертазы, С3 образует С3а и С3b. С3b участвует во всех следующих процессах, за ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Повышение сосудистой проницаемости
(Б) Усиление фагоцитоза
(В) Формирование альтернативного пути С3-конвертазы
(Г) Формирование С5-конвертазы

403. После связывания со своим специфическим антигеном В-лимфоцит может переключить:
(А) Изотип иммуноглобулина с легкой цепью
(Б) Класс иммуноглобулина с тяжелой цепью
(В) Вариабельный участок иммуноглобулина с тяжелой цепью
(Г) Константный участок иммуноглобулина с легкой цепью

404. Разнородность — важное свойство иммунной системы. Какое одно из следующих утверждений НЕПРАВИЛЬНО?
(А) Люди способны производить антитела, имеющие около 10^8 различных сочетаний $V_H \times V_L$
(Б) Одиночная клетка может синтезировать IgM-антитела и затем переключиться на производство IgA-антител
(В) Гематопоэтические стволовые клетки несут генетический потенциал для создания более чем 10^4 иммуноглобулиновых генов
(Г) Одиночный С-лимфоцит может продуцировать антитела с очень различной специфичностью, тогда как плазматические клетки моноспецифичны

405. C3a и C5a могут вызвать:
(А) Лизис бактерий
(Б) Сосудистую проницаемость
(В) Фагоцитоз IgE-покрытых бактерий
(Г) Агрегацию C4 и C2

406. Нейтрофилы привлекаются в инфицированную зону при помощи:
(А) IgM
(Б) C1
(В) C5a
(Г) C8

407. Связывание комплемента означает:
(А) Поглощение макрофагами C3b-покрытых бактерий
(Б) Разрушение комплемента в плазме нагреванием при 56 °C в течение 30 мин
(В) Связывание компонентов комплемента комплексами антиген–антитело
(Г) Взаимодействие C3b с тучными клетками

408. Классический путь активации комплемента инициируется взаимодействием C1 с:
(А) Антигеном
(Б) Фактором B
(В) Комплексами антиген–IgG
(Г) Липополисахаридами бактерий

409. У пациентов со значительным снижением уровня C3 наблюдается тенденция к:
(А) Росту числа заболеваний, вызванных вирусными инфекциями
(Б) Росту числа заболеваний, вызванных бактериальными инфекциями
(В) Падению уровня гамма-глобулина
(Г) Возникновению частых эпизодов гемолитической анемии

410. Лица с генетически обусловленным дефицитом C6 имеют:
(А) Сниженную резистентность к вирусным инфекциям
(Б) Усиленные реакции гиперчувствительности
(В) Повышенную частоту случаев возникновения рака
(Г) Сниженную резистентность к инфекциям, вызванным бактериями *Neisseria*

411. Естественные клетки-киллеры представляют собой:
(А) В-клетки, способные убивать без участия комплемента
(Б) Цитотоксические Т-клетки
(В) Увеличивают численность при иммунизации
(Г) Способны убивать инфицированные вирусом клетки без предварительной сенситизации

412. Положительный туберкулиновый кожный тест (реакция гиперчувствительности замедленного типа) указывает на то, что:
(А) Произошел гуморальный иммунный ответ
(Б) Произошел клеточный иммунный ответ
(В) Как В-, так и Т-клеточные системы в организме функционируют нормально
(Г) Функционирует только В-клеточная система

413. Реакция на отравление ядовитым плющом или сумахом — это:
(А) IgG-опосредуемая реакция
(Б) IgE-опосредуемая реакция
(В) Опосредуемая клеточным иммунитетом реакция
(Г) Реакция Артюса

414. Ребенок потревожил осиное гнездо, был многократно ужален и в течение нескольких минут получил шок, сопровождающийся дыхательной и сосудистой недостаточностью. С НАИБОЛЬШЕЙ вероятностью это следствие:
(А) Системной анафилаксии
(Б) Сывороточной болезни
(В) Реакции Артюса
(Г) Цитотоксической гиперчувствительности

415. «Переключение изотипов» классов иммуноглобулинов В-клетками включает:
(А) Одновременную вставку V_H-генов, прилежащих к каждому C_H-гену
(Б) Последовательную вставку V_H-генов, прилежащих к разным C_H-генам
(В) Активацию гомологичных генов на хромосоме 6
(Г) Переключение типов легкой цепи (каппа и лямбда)

416. Какая одна из следующих пар генов расположены в одной хромосоме?
(А) V-ген для лямбда-цепи и С-ген для каппа-цепи
(Б) С-ген для гамма-цепи и С-ген для каппа-цепи
(В) V-ген для лямбда-цепи и V-ген для тяжелой цепи
(Г) С-ген для гамма-цепи и С-ген для альфа-цепи

417. Идиотипические детерминанты расположены в пределах:
(А) Гипервариабельных участков тяжелых и легких цепей
(Б) Константных участков легких цепей
(В) Константных участков тяжелых цепей
(Г) Шарнирного участка («талии»)

418. Сколько приблизительно времени необходимо для выработки определяемых уровней антител в крови при первичном иммунном ответе у взрослых людей?
(А) 12 ч
(Б) 3 дня
(В) 1 неделя
(Г) 3 недели

419. Мембранные IgM и IgD на поверхности индивидуальных В-клеток:
(А) Имеют одинаковые тяжелые цепи и различные легкие цепи
(Б) Одинаковы, за исключением их C_H-участков
(В) Одинаковы, за исключением их V_H-участков
(Г) Имеют разные V_H- и V_L-участки

420. Во время созревания В-лимфоцитов первой синтезируемой тяжелой иммуноглобулиновой цепью является:
(А) Мю-цепь
(Б) Гамма-цепь
(В) Эпсилон-цепь
(Г) Альфа-цепь

421. При иммунной реакции на гаптен-белковый конъюгат с целью получения антигаптеновых антител чрезвычайно важно, чтобы:
(А) Гаптен был распознан Т-клетками хелперами
(Б) Белок был распознан Т-клетками хелперами
(В) Белок был распознан В-клетками
(Г) Гаптен был распознан Т-клетками супрессорами

422. При определении уровней инсулина в плазме при помощи радиоиммунного анализа, какое одно из следующих веществ НЕ является необходимым?
(А) Меченный изотопом инсулин
(Б) Антиинсулиновые антитела, полученные на козах
(В) Антикозий гамма-глобулин, полученный на кроликах
(Г) Меченные изотопом антиинсулиновые антитела, полученные на козах

423. Какая из представленных последовательностей подходит для тестирования пациента на антитела против СПИДа методикой ELISA? (Анализ выполняется в пластиковом планшете с инкубацией и отмыванием после каждого этапа, за исключением финального)
(А) Плазма пациента/ферментный субстрат/ВИЧ-антиген/меченные ферментом антитела против ВИЧ
(Б) ВИЧ-антиген/плазма пациента/меченные ферментом антитела против человеческого гамма-глобулина/ферментный субстрат
(В) Меченные ферментом антитела против человеческого гамма-глобулина/плазма пациента/ВИЧ-антиген/ферментный субстрат
(Г) Меченные ферментом антитела против ВИЧ/ВИЧ-антиген/плазма пациента/ферментный субстрат

424. НАИЛУЧШИЙ метод, демонстрирующий IgG на гломерулярной базальной мембране в ткани почек при секции, это:
(А) Реакция преципитации
(Б) Реакция связывания комплемента
(В) Агглютинационный тест
(Г) Непрямой тест с флуоресцирующими антителами

425. У женщины лихорадка, гипотензия и диффузная макулярная сыпь. Все посевы показали отсутствие какого-либо роста. Выставлен диагноз «септический шок». Какое одно из утверждений относительно механизма, по которому токсин вызывает данное состояние, НАИМЕНЕЕ точно?
(А) Токсин не подвергался обработке макрофагами
(Б) Токсин связывается как с MHC белками II класса, так и с Т-клеточными рецепторами
(В) Токсин активирует множество CD4+ Т-клеток, и происходит выброс большого количества интерлейкинов
(Г) Токсин имеет структуру А-В-субъединицы — субъединица В связывается с рецептором, а субъединица А проникает в клетки и активирует их

426. Пациент с расстройством центральной нервной системы проходит курс поддерживающей терапии препаратом метилдопа. Развилась гемолитическая анемия, которая прошла вскоре после отмены препарата. С НАИБОЛЬШЕЙ вероятностью это пример:
(А) Атопической гиперчувствительности
(Б) Реакции гиперчувствительности замедленного типа
(В) Иммунокомплексной гиперчувствительности
(Г) Опосредованной клетками гиперчувствительности

427. Какое одно из следующих веществ НЕ выделяется активированными Т-клетками хелперами?
(А) Альфа-интерферон
(Б) Гамма-интерферон
(В) ИЛ-2
(Г) ИЛ-4

428. Для отсроченной реакции гиперчувствительности характерны:
(А) Отек без инфильтрации клеток
(Б) Инфильтрат, состоящий из нейтрофилов
(В) Инфильтрат, состоящий из Т-клеток хелперов и макрофагов
(Г) Инфильтрат, состоящий из эозинофилов

429. Две неоднородные инбредные линии мышей А и В скрещены для получения гибридной линии F1, АВ. Если большая доза клеток селезенки от взрослой мыши А будет введена взрослой мыши АВ, какое из следующих событий произойдет с НАИБОЛЬШЕЙ вероятностью? (Пояснения к данному вопросу см. на с. 1118.)
(А) Клетки селезенки будут разрушены
(Б) Клетки селезенки выживут без какого-либо вреда для реципиента

(В) Клетки селезенки будут индуцировать у реципиента реакцию «трансплантат-против-хозяина»
(Г) Клетки селезенки выживут и будут индуцировать толерантность трансплантатов линии А у реципиента

430. Если на тех же линиях мышей (см. вопрос 429) взрослые АВ-клетки селезенки ввести новорожденной мыши В, какое из следующих событий произойдет с НАИБОЛЬШЕЙ вероятностью? (Пояснение к ответу на этот вопрос можно найти на с. 1118.)
(А) Клетки селезенки будут разрушены
(Б) Клетки селезенки выживут без какого-либо вреда для реципиента
(В) Клетки селезенки будут индуцировать у реципиента реакцию «трансплантат-против-хозяина»
(Г) Клетки селезенки выживут и будут индуцировать толерантность трансплантатов линии А у реципиента

431. Малые антигены гистосовместимости на клетках:
(А) Выявляются по реакции с антителами и комплементом
(Б) Контролируются несколькими генами в главном комплексе гистосовместимости
(В) Важны для трансплантаций у человека
(Г) Индуцируют реакции, которые кумулятивно могут вести к мощной реакции отторжения

432. Какое из следующих утверждений об антигенах MHC I класса НЕ правильно?
(А) Их можно исследовать при помощи цитотоксического теста, в котором используются антитело и комплемент
(Б) Обычно их можно идентифицировать лабораторно в течение нескольких часов
(В) Их контролируют по крайней мере три гена главного комплекса гистосовместимости
(Г) Они находятся в основном в В-клетках, макрофагах и активированных Т-клетках

433. Антиген, обнаруживаемый в относительно высокой концентрации в плазме нормального плода и у значительной части пациентов с прогрессирующей карциномой ободочной кишки, представляет собой:
(А) Вирусный антиген
(Б) Раково-эмбриональный антиген
(В) Альфа-фетопротеин
(Г) Гетерофильный антиген

434. Антитела, направленные против идиотипических детерминант антител человеческого IgG, будут вступать в реакцию с:
(А) Fc-частью IgG
(Б) Антителами IgM, продуцируемыми теми же клетками плазмы, которые продуцируют IgG
(В) Всеми каппа-цепями человека
(Г) Всеми гамма-цепями человека

435. Какое из следующих утверждений относительно генных сегментов, комбинируемых для создания генов тяжелых цепей, НЕ правильно?
(А) Доступны многие сегменты V-участков
(Б) Доступно несколько J-сегментов и несколько D-сегментов
(В) V-, D- и J-сегменты комбинируются для кодирования антиген-связывающих зон
(Г) V-сегмент и J-сегмент предварительно избираются антигеном для создания части гена, кодирующей вариабельную область

436. Когда иммунный комплекс попадает на гломерулярную базальную мембрану, повреждение этой мембраны вызывают главным образом:
(А) Гамма-интерферон
(Б) Фагоцитоз
(В) Цитотоксические Т-клетки
(Г) Ферменты, выделяемые полиморфноядерными клетками

437. Какой иммуноглобулин будет страдать в организме, генетически не способном вырабатывать J-цепи?
(А) IgG
(Б) IgM
(В) IgA
(Г) IgG и IgM
(Д) IgM и IgA

438. Зоны, связывающие антитела, формируются в основном:
(А) Константными участками Н- и L-цепей
(Б) Гипервариабельными участками Н- и L-цепей
(В) Гипервариабельными участками Н-цепей
(Г) Вариабельными участками Н-цепей
(Д) Вариабельными участками L-цепей

439. В крови новорожденного в наибольшей концентрации представлен класс иммуноглобулинов:
(А) IgG
(Б) IgM
(В) IgA
(Г) IgD
(Д) IgE

440. Лица с группой крови типа АВ:
(А) Rh-(D)-отрицательны
(Б) Являются «универсальными реципиентами» для переливания крови
(В) Имеют циркулирующие анти-А- и анти-В-антитела
(Г) Имеют один и тот же гаплотип

441. Цитотоксические Т-клетки, индуцируемые инфекцией, вызванной вирусом А, будут уничтожать клетки-мишени:
(А) Того же самого хозяина, инфицированного любым вирусом

(Б) Инфицированные вирусом А и идентичные белкам МНС класса I, расположенным на цитотоксических Т-клетках
(В) Инфицированные вирусом А и идентичные белкам МНС класса II, расположенным на цитотоксических Т-клетках
(Г) Инфицированные другим вирусом и идентичные белкам МНС класса I, расположенным на цитотоксических клетках
(Д) Инфицированные другим вирусом и идентичные белкам МНС класса II, расположенным на цитотоксических клетках

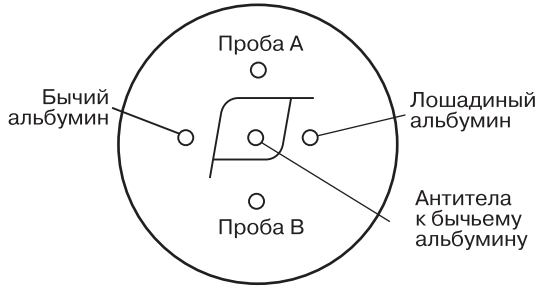
442. Какое одно из следующих веществ должны выделять на своих поверхностях антигенпрезентирующие клетки, активирующие Т-клетки хелперы?
(А) IgE
(Б) Гамма-интерферон
(В) Антигены МНС класса I
(Г) Антигены МНС класса II

443. Какой один из следующих процессов НЕ содержит C3b?
(А) Классический путь С5-конвертазы
(Б) Альтернативный путь С5-конвертазы
(В) Классический путь С3-конвертазы
(Г) Альтернативный путь С3-конвертазы

444. Какое из следующих утверждений в отношении альтернативного пути комплемента НЕ правильно?
(А) Его может запускать инфекционный агент в отсутствие антител
(Б) Ему не нужны С1, С2 или С4
(В) Его невозможно инициировать до тех пор, пока присутствует фрагмент C3b
(Г) Он имеет такую же терминальную последовательность событий, как и классический путь

445. При проведении реакции связывания комплемента для выявления антител в плазме пациента в какой последовательности должны быть добавлены реагенты? (Аг — антиген, К — комплемент, ЭА — покрытые антителами индикаторные эритроциты)
(А) Аг + ЭА + К/ожидание/ + плазма пациента
(Б) К + плазма пациента + ЭА/ожидание/ + Аг
(В) Аг + плазма пациента + ЭА/ожидание/ + К
(Г) Аг + плазма пациента + К/ожидание/ + ЭА

446. Белки из двух проб (А и В) крови животного были протестированы двойным диффузионным тестом (Ухтерлони) в агаре против антител к бычьему альбумину. Какая проба(ы) содержит лошадиную кровь? (Пояснения к этому вопросу можно найти на с. 1118.)
(А) Проба А
(Б) Проба В
(В) Обе пробы
(Г) Ни одна из проб



447. Комплемент лизирует клетки при помощи:
(А) Ферментативного расщепления клеточной мембраны
(Б) Активации аденилатциклазы
(В) Вставки белков комплемента в клеточную мембрану
(Г) Ингибирования фактора элонгации-2

448. Отторжение трансплантата и опухоли осуществляется главным образом при помощи:
(А) Не связывающих комплемент антител
(Б) Клеток фагоцитов
(В) Т-клеток хелперов
(Г) Цитотоксических Т-клеток

449. Какое одно из следующих свойств антител НЕ зависит от структуры константного участка тяжелой цепи?
(А) Способность проникать через плаценту
(Б) Изотип (класс)
(В) Способность связывать комплемент
(Г) Аффинитет к антигену

450. В какой одной из следующих ситуаций реакция «трансплантат-против-хозяина» НАИБОЛЕЕ вероятна? (Мыши линий А и В высокоинбредны; АВ — F_1-гибрид линий А и В.)
(А) Клетки селезенки новорожденной мыши линии А введены взрослой мыши линии В
(Б) Обработанные рентгеновским излучением клетки селезенки мыши линии А введены взрослой мыши линии В
(В) Клетки селезенки взрослой мыши линии А введены обработанной рентгеновским излучением взрослой мыши линии АВ
(Г) Клетки селезенки взрослой мыши линии АВ введены новорожденной мыши линии А

451. В смешанной культуре лимфоцитов лимфоциты человека X, гомозиготного по аллелю HLA-Dw7, облучены и затем культивированы с лимфоцитами человека Z. Обнаружено, что стимуляции синтеза ДНК НЕ произошло. Какое в связи с этим заключение правильно?
(А) Человек Z гомозиготен по HLA-Dw7
(Б) Человек Z гомозиготен или гетерозиготен по HLA-Dw7
(В) Человек Z гетерозиготен по HLA-Dw7
(Г) Человек Z не является носителем аллеля HLA-Dw7

452. Через 48 ч после выполнения пациенту кожного теста туберкулином для выявления воздействия *Mycobacterium tuberculosis* в прошлом в зоне теста развилась индурация. Гистологический анализ покажет, что в зоне реакции с НАИБОЛЬШЕЙ вероятностью окажутся:
(А) Эозинофилы
(Б) Нейтрофилы
(В) Т-клетки хелперы и макрофаги
(Г) В-клетки

453. Для развития у новорожденного гемолитической болезни, вызванной резус-несовместимостью групп крови, необходимо проникновение антител матери в кровоток плода. Таким образом, медиатором этого заболевания являются:
(А) Антитела IgE
(Б) Антитела IgG
(В) Антитела IgM
(Г) Антитела IgA

454. Rh-отрицательная женщина вышла замуж за гетерозиготного Rh-положительного мужчину, и у них родилось трое детей. Вероятность того, что все трое детей будут Rh-положительными, равна:
(А) 1:2
(Б) 1:4
(В) 1:8
(Г) Ноль

455. Какое одно из следующих утверждений НАИЛУЧШИМ образом объясняет связь между воспалением сердца (кардит) и инфекцией, вызванной β-гемолитическим стрептококком группы А?
(А) Стрептококковые антигены индуцируют антитела, перекрестно реагирующие с тканью сердца
(Б) Стрептококки являются поликлональными активаторами В-клеток
(В) Стрептококковые антигены связываются с IgE на поверхности ткани сердца, и происходит выделение гистамина
(Г) Стрептококки фагоцитируются нейтрофилами, которые выделяют протеазы, повреждающие ткань сердца

456. Пациент 10 дней назад был поражен вирусной инфекцией. Лабораторное исследование показало, что антитела пациента к этому вирусу имеют высокое отношение IgM к IgG. Каким будет ваше заключение?
(А) Маловероятно, что пациент переносил это заболевание когда-либо ранее
(Б) Пациент предрасположен к реакциям гиперчувствительности, опосредуемым IgE
(В) Данная информация не имеет отношения к воздействию антигена в прошлом
(Г) Вероятно, у этого пациента имеется аутоиммунное заболевание

457. При измерении способности цитотоксических Т-клеток человека HLA-B27 убивать инфицированные вирусом Х-клетки мишени какое одно из следующих утверждений ПРАВИЛЬНО?
(А) Будут убиты любые инфицированные вирусом Х-клетки мишени
(Б) Будут убиты только инфицированные вирусом Х-клетки HLA-B27 типа
(В) Будут убиты любые клетки HLA-B27 типа
(Г) Клетки HLA-B27 типа не будут убиты

458. У пациента вырабатываются аутоантитела против собственных эритроцитов, что привело к гемолизу. Какой один из следующих механизмов с НАИБОЛЬШЕЙ вероятностью объясняет гемолиз?
(А) Эритроциты лизируются перфоринами цитотоксических Т-клеток
(Б) Нейтрофилы выделяют протеазы, которые лизируют эритроциты
(В) Интерлейкин-2 связывается со своими рецепторами на эритроцитах, что ведет к лизису последних
(Г) Активируется комплемент, и комплексы, атакующие мембраны, лизируют эритроциты

459. У ребенка не определяются Т- или В-клетки. Этот иммунодефицит с наибольшей вероятностью является результатом дефекта в:
(А) Вилочковой железе
(Б) Мембраноатакующем комплексе комплемента
(В) Взаимодействии Т- и В-клеток
(Г) Стволовых клетках, образующихся в костном мозге

460. Роль макрофагов в реакции антител:
(А) Производство антител
(Б) Лизис инфицированных вирусом клеток-мишеней
(В) Активация цитотоксических Т-клеток
(Г) Обработка антигена и его презентация

461. Структурной основой антигенной специфичности групп крови А и В является:
(А) Единичный концевой сахарный остаток
(Б) Единичная концевая аминокислота
(В) Множество различий углеводной части
(Г) Множество различий в белковой части

462. Комплемент может усилить фагоцитоз в связи с наличием на макрофагах и нейтрофилах рецепторов к:
(А) Фактору D
(Б) C3b
(В) C6
(Г) C9

463. Основное преимущество пассивной иммунизации перед активной:
(А) Пассивную иммунизацию можно назначить орально
(Б) Пассивная иммунизация быстрее обеспечивает появление антител
(В) Антитела персистируют более длительное время
(Г) Пассивная иммунизация содержит главным образом IgM

464. У пациентки 15 января развилось заболевание, напоминающее грипп, и длилось 1 неделю. 20 февраля у нее развилось похожее заболевание. В этот период она не была иммунизирована против гриппа. Ее гемагглютинирующий ингибирующий титр к вирусу гриппа А 18 января был равен 10, 30 января — 40 и 20 февраля — 320. Какое одно из нижеследующих объяснений НАИБОЛЕЕ удовлетворительно?
(А) 15 января пациентка была больна гриппом А
(Б) 20 февраля пациентка была больна гриппом А
(В) Пациентка не была инфицирована вирусом гриппа
(Г) У пациентки аутоиммунное заболевание

465. Человек, гетерозиготный по Gm-аллотипу, имеет две аллельные формы IgG в плазме, но его лимфоциты вырабатывают только одну из двух форм. Этот феномен, известный как «аллельное исключение», согласуется с:
(А) Реорганизацией гена тяжелой цепи только на одной хромосоме в лимфоците
(Б) Реорганизациями генов тяжелой цепи на обеих хромосомах в лимфоците
(В) Реорганизацией гена легкой цепи только на одной хромосоме в лимфоците
(Г) Реорганизациями генов легкой цепи на обеих хромосомах в лимфоците

466. Все следующие утверждения относительно MHC-белков класса I правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ:
(А) MHC-белки класса I являются поверхностными белками практически всех клеток
(Б) MHC-белки класса I служат элементами распознавания для цитотоксических Т-клеток
(В) MHC-белки класса I выражены кодоминантно
(Г) MHC-белки класса I важны для реакции кожного теста на *Mycobacterium tuberculosis*

467. Какой один из следующих методов снижения эффекта реакции «трансплантат-против-хозяина» при пересадке костного мозга ЛУЧШИЙ?
(А) Совмещение компонентов комплемента донора и реципиента
(Б) Назначение альфа-интерферона
(В) Удаление зрелых Т-клеток из трансплантата
(Г) Удаление пре-В-клеток из трансплантата

468. Какое одно из следующих утверждений относительно Th-1 и Th-2 клеток НАИМЕНЕЕ точно?
(А) Th-1 клетки продуцируют гамма-интерферон и способствуют клеточному иммунитету
(Б) Th-2 клетки продуцируют ИЛ-4 и ИЛ-5 и способствуют иммунитету, осуществляемому антителами
(В) Th-1 и Th-2 клетки имеют и CD3-, и CD4-белки на поверхности клеточной мембраны
(Г) Прежде чем Th-клетки разделятся на Th-1 и Th-2 клетки, они дважды положительны: продуцируют и гамма-интерферон, и ИЛ-4

469. Все следующие утверждения относительно вариабельных участков тяжелых цепей и вариабельных участков легких цепей в данной молекуле антитела правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Они имеют одинаковую последовательность аминокислот
(Б) Они определяют специфичность антигена
(В) Они закодированы в разных хромосомах
(Г) У них имеются гипервариабельные участки

470. Все следующие утверждения относительно MHC-белков класса II правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) MHC-белки класса II находятся на поверхности как B-, так и T-клеток
(Б) MHC-белки класса II обладают высокой степенью полиморфизма
(В) MHC-белки класса II участвуют в презентации антигена макрофагами
(Г) MHC-белки класса II имеют зону связывания с CD4-белками

471. Какое одно из следующих утверждений относительно аллотипов иммуноглобулина ПРАВИЛЬНО?
(А) Аллотипы находятся только на тяжелых цепях
(Б) Аллотипы определяются генами MHC I класса
(В) Аллотипы граничат с разными участками
(Г) Аллотипы — следствие генетического полиморфизма внутри вида

472. Все следующие утверждения относительно иммунологической толерантности правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Толерантность не обладает антигенной специфичностью, т. е. паралич иммунных клеток приводит к их неспособности осуществлять реакцию против многих антигенов
(Б) Толерантность легче индуцируется в T-клетках, чем в B-клетках
(В) Толерантность легче индуцируется у новорожденных, чем у взрослых
(Г) Толерантность легче индуцируется простыми молекулами, чем сложными

473. Все следующие утверждения относительно гибридомной клетки правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Компонент клеток селезенки обеспечивает способность формировать антитела
(Б) Компонент клеток миеломы обеспечивает способность к неограниченному росту
(В) Антитела, продуцируемые клетками гибридомы, относятся к IgM, поскольку переключения тяжелой цепи не происходит
(Г) Антитела, продуцируемые клетками гибридомы, гомогенны, т. е. направлены против одного эпитопа

474. Все следующие утверждения относительно гаптенов правильны, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ одного:
(А) Гаптен может комбинироваться (связываться) с антителом
(Б) Сами гаптены не способны индуцировать антитела; для этого им необходима связь с белком-носителем

(В) Как при индуцированной пенициллином анафилаксии, так и при отравлении плющом аллергеном являются гаптены
(Г) Чтобы приобрести иммуногенность, гаптены должны быть обработаны CD8+ клетками

Ответы (вопросы 387–474)

387 (Б)	388 (Б)	389 (А)	390 (Г)	391 (В)	392 (Б)	393 (В)	394 (В)	395 (А)	396 (Б)
397 (В)	398 (Г)	399 (В)	400 (Б)	401 (В)	402 (А)	403 (Б)	404 (Г)	405 (Б)	406 (В)
407 (В)	408 (В)	409 (Б)	410 (Г)	411 (Г)	412 (Б)	413 (В)	414 (А)	415 (Б)	416 (Г)
417 (А)	418 (В)	419 (Б)	420 (А)	421 (Б)	422 (Г)	423 (Б)	424 (Г)	425 (Г)	426 (Б)
427 (А)	428 (В)	429 (В)	430 (Г)	431 (Г)	432 (Г)	433 (Б)	434 (Б)	435 (Г)	436 (Г)
437 (Д)	438 (Б)	439 (А)	440 (Б)	441 (Б)	442 (Г)	443 (В)	444 (В)	445 (Г)	446 (Б)
447 (В)	448 (Г)	449 (Г)	450 (В)	451 (Б)	452 (В)	453 (Б)	454 (В)	455 (А)	456 (А)
457 (Б)	458 (Г)	459 (Г)	460 (Г)	461 (А)	462 (Б)	463 (Б)	464 (А)	465 (А)	466 (Г)
467 (В)	468 (Г)	469 (А)	470 (А)	471 (Г)	472 (А)	473 (В)	474 (Г)		

Указания (вопросы 475–480): следует выбрать ОДИН обозначенный буквой ответ, НАИБОЛЕЕ подходящий пронумерованному варианту. Каждый обозначенный буквой ответ можно выбрать один раз, более одного раза или не выбирать совсем.

Вопросы 475–480

(А) Т-клетки
(Б) В-клетки
(В) Макрофаги
(Г) В-клетки и макрофаги
(Д) Т-клетки, В-клетки и макрофаги

475. Основной источник ИЛ-1
476. Действуют на ИЛ-1
477. Основной источник ИЛ-2
478. Экспрессируют маркеры MHC класса I
479. Экспрессируют маркеры MHC класса II
480. Вырабатывают поверхностный иммуноглобулин

Вопросы 481–484

(А) Первичная реакция антител
(Б) Вторичная реакция антител

481. Появляется быстрее и существует дольше
482. Относительно богаче у IgG
483. Относительно богаче у IgM
484. Обычно для появления антител необходимо 7–10 дней

Вопросы 485–488

(А) Группа крови А
(Б) Группа крови 0
(В) Группы крови А и 0
(Г) Группа крови АВ

485. Люди с этим типом имеют циркулирующие анти-А-антитела
486. Люди с этим типом имеют циркулирующие анти-В-антитела
487. Люди с этим типом называются «универсальными донорами»
488. Люди с этим типом называются «универсальными реципиентами»

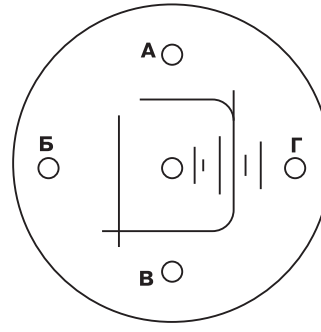
Вопросы 489–494

(А) Вариабельный участок легкой цепи
(Б) Вариабельный участок тяжелой цепи
(В) Вариабельные участки легкой и тяжелой цепи
(Г) Константный участок тяжелой цепи
(Д) Константные учаски легкой и тяжелой цепи

489. Определяет класс иммуноглобулина
490. Определяет аллотип
491. Определяет идиотип
492. Связывает IgG с макрофагами
493. Связывает комплемент посредством IgG
494. Антиген-связывающая зона

Вопросы 495–498

На рисунке представлен двойной иммунодиффузионный планшет, который содержит антитела к цельной сыворотке человека (центральная капля). Определите состав каждой периферической капли из следующего списка (каждая капля должна использоваться только один раз). (Пояснения к ответу на этот вопрос см. на с. 1118.)



495. Цельная сыворотка человека
496. Человеческий IgG
497. IgG бабуина
498. Человеческий трансферрин

Вопросы 499–501

(А) Немедленная гиперчувствительность
(Б) Цитотоксическая гиперчувствительность
(В) Иммунокомплексная гиперчувствительность
(Г) Гиперчувствительность замедленного типа

499. Нерегулярное отложение IgG вдоль гломерулярной базальной мембраны
500. Включает тучные клетки и базофилы
501. Включает макрофаги и Т-клетки хелперы

Вопросы 502–505

(А) IgM
(Б) IgG
(В) IgA
(Г) IgE

502. Проходят через плаценту
503. Могут содержать полипептидную цепь, не синтезированную В-лимфоцитами
504. Обнаруживаются в молоке кормящих женщин
505. Плотно связываются с тучными клетками и вызывают анафилаксию

Вопросы 506–509

(А) Агглютинация
(Б) Преципитиновый тест
(В) Иммунофлуоресценция
(Г) Иммуноферментный анализ

506. Концентрация IgG в плазме
507. Поверхностный IgM на клетках в мазке из костного мозга
508. Гормон роста в плазме
509. Антиген группы крови А на эритроцитах

Вопросы 510–513

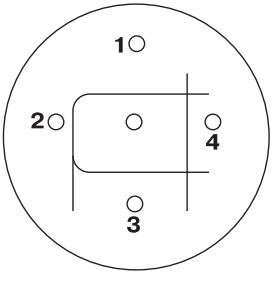
(А) IgA
(Б) IgE
(В) IgG
(Г) IgM

510. В высокой концентрации присутствуют в плазме
511. В высокой концентрации присутствуют в продуктах секреции
512. В низкой концентрации присутствуют в плазме
513. Содержит 10 легких и 10 тяжелых цепей

Вопросы 514–517

В двойном диффузионном анализе (Ухтерлони) капля в центре содержит антитела против цельной человеческой сыворотки. Каждая из периферических (пронумерованных) капель содержит один из нижеследующих белков:

(А) Альбумин человеческой плазмы в низкой концентрации
(Б) Альбумин человеческой плазмы в высокой концентрации
(В) Трансферрин человеческой плазмы
(Г) Альбумин овечьей плазмы



514. Какой белок содержится в капле №1?
515. Какой белок содержится в капле №2?
516. Какой белок содержится в капле №3?
517. Какой белок содержится в капле №4? (Пояснения к ответу на этот вопрос см. на с. 1119.)

Вопросы 518–521
(А) MHC-белки класса I
(Б) MHC-белки класса II

518. Участвуют в презентации антигена CD4+ клеткам
519. Участвуют в презентации антигена CD8+ клеткам
520. Участвуют в реакции антител на Т-зависимые антигены
521. Участвуют в распознавании клеток — мишеней для цитотоксических Т-клеток

Вопросы 522–525
(А) Fab-фрагмент IgG
(Б) Fc-фрагмент IgG

522. Содержит зоны объединения с антигеном
523. Содержит гипервариабельные участки
524. Содержит зоны связывания с комплементом
525. Кристаллизуется

Вопросы 526–530
(А) Тяжелое комбинированное иммунодефицитное заболевание
(Б) Х-сцепленная гипогаммаглобулинемия
(В) Аплазия вилочковой железы
(Г) Хроническое гранулематозное заболевание
(Д) Наследственный ангиоотек

526. Следствие нарушения способности нейтрофилов убивать микроорганизмы
527. Следствие нарушения, влекущего глубокую утрату Т-клеток
528. Следствие дефицита ингибитора С1-компонента комплемента
529. Следствие заметного дефицита В-клеток
530. Следствие практически полного отсутствия как В-, так и Т-клеток

Вопросы 531–535
(А) Системная красная волчанка
(Б) Ревматоидный артрит
(В) Ревматическая лихорадка
(Г) Болезнь Грейвса
(Д) Миастения

531. Ассоциируется с антителами к рецепторам тиреоидстимулирующего гормона (ТСГ)
532. Ассоциируется с антителами к IgG
533. Ассоциируется с антителами к ацетилхолиновым рецепторам
534. Ассоциируется с антителами к ДНК
535. Ассоциируется с антителами к стрептококкам

Ответы (вопросы 475–535)

475 (В)	476 (А)	477 (А)	478 (Д)	479 (Г)	480 (Б)	481 (Б)	482 (Б)	483 (А)	484 (А)
485 (Б)	486 (В)	487 (Б)	488 (Г)	489 (Г)	490 (Д)	491 (В)	492 (Г)	493 (Г)	494 (В)
495 (Г)	496 (В)	497 (А)	498 (Б)	499 (В)	500 (А)	501 (Г)	502 (Б)	503 (В)	504 (В)
505 (Г)	506 (Г)	507 (В)	508 (Г)	509 (А)	510 (В)	511 (А)	512 (Б)	513 (Г)	514 (Б)
515 (А)	516 (Г)	517 (В)	518 (Б)	519 (А)	520 (Б)	521 (А)	522 (А)	523 (А)	524 (Б)
525 (Б)	526 (Г)	527 (В)	528 (Д)	529 (Б)	530 (А)	531 (Г)	532 (Б)	533 (Д)	534 (А)
535 (В)									

Пояснения к вопросу 429: клетки селезенки взрослого донора А будут распознаны В-антигеном на клетках реципиента как инородные. Клетки селезенки взрослого донора будут содержать зрелые CD4- и CD8-клетки, которые будут атаковать клетки реципиента, вызывая реакцию «трансплантат-против-хозяина»; следовательно, правильный ответ — В. Поскольку реципиент толерантен к антигену А, клетки селезенки донора А не будут разрушены; следовательно, ответ А неправильный. Ответ Б неправилен, потому что донорские клетки выживут, но будут влиять на реципиента. Ответ Г неправилен, потому что реципиент уже толерантен к антигену А.

Пояснения к вопросу 430: поскольку клетки селезенки донора АВ не будут реагировать с инородными антигенами реципиента, реакции «трансплантат-против-хозяина» не возникает; следовательно, ответ В неправильный. Иммунные клетки новорожденной мыши не обладают способностью убивать донорские клетки; следовательно, ответ А неправильный. Ответ Г более правильный, чем ответ Б, потому что донорские клетки выживут и будут индуцировать толерантность к антигену А у новорожденного реципиента.

Пояснения к вопросу 446: имеется линия идентичности между пробой А и бычьим альбумином; следовательно, проба А — бычий альбумин. Есть линия идентичности между пробой В и лошадиным альбумином; следовательно, проба В — лошадиный альбумин. Ответ на вопрос — Б. Обратите внимание, что образовалось ответвление между каплями, содержащими пробу А и лошадиный альбумин, и между каплями, содержащими пробу Б и бычий альбумин. Ответвление указывает на частичную идентичность между двумя белками. Частичная идентичность означает, что существуют эпитопы, общие для двух альбуминов, но, поскольку они принадлежат к разным видам, имеются также эпитопы, уникальные для каждого из этих белков. Остальные линии формируются при взаимодействии наборов антител в антибычьей сыворотке с эпитопами, общими для двух альбуминов.

Пояснения к вопросам 495–498: центральная капля содержит антитела против цельной сыворотки человека; следовательно, капля Г должна включать цельную сыворотку человека, поскольку в ней есть несколько линий, представляющих некоторые из множества белков цельной сыворотки человека. Имеется линия идентичности между каплей В и белками цельной сыворотки человека и линия частичной идентичности с некоторыми белками и каплей А. Это указывает на то, что капля С содержит человеческий IgG, а капля А содержит IgG бабуина. Концепция частичной идентичности обсуждалась выше, в объяснении

к вопросу 446. Имеется линия неидентичности между каплями Б и В; следовательно, капля Б содержит человеческий белок трансферрин, иммунологически отличающийся от человеческого IgG.

Пояснения к вопросам 514–517: имеется линия идентичности между каплями 1 и 2; следовательно, они содержат альбумин плазмы человека (HSA). Обратите внимание, что капля 2 содержит высокую концентрацию HAS, поскольку она должна быть зоной избытка антигена, а линия образуется только в зоне равенства. Следовательно, капля 2 содержит низкую концентрацию, а капля 1 — высокую концентрацию HAS. Имеется линия частичной идентичности между каплями 1 и 2, а также каплями 3 и 4, следовательно, капля 3 содержит альбумин овечьей плазмы (SSA). Наличие линии неидентичности между каплями 1 и 4 и каплями 3 и 4 означает, что капля 4 содержит человеческий трансферрин, который иммунологически отличается от SSA и HSA.

Расширенные сравнительные вопросы

Указания (вопросы 536–593): каждому набору сравнительных вопросов в этом разделе соответствует список обозначенных буквами вариантов ответов. Для каждого пронумерованного утверждения необходимо выбрать ОДИН обозначенный буквой НАИБОЛЕЕ подходящий ответ. Каждый обозначенный буквой вариант можно выбрать один раз, более одного раза или не выбирать совсем.

(А) Капсула
(Б) Периплазматическое пространство
(В) Пептидогликан
(Г) Липид А
(Д) 30S рибосомальная субъединица
(Е) G-белок
(Ж) Пили
(З) АДФ-рибозилирующий фермент
(И) Мезосома
(К) Жгутики
(Л) Транспозон

536. Является зоной действия лизоцима
537. Осуществляет прикрепление бактерии к слизистым оболочкам
538. Является токсическим компонентом эндотоксина

(А) Кожа
(Б) Толстый кишечник
(В) Нос
(Г) Желудок
(Д) Влагалище
(Е) Полость рта
(Ж) Наружная треть уретры
(З) Десны
(И) Глотка

539. Анатомическая зона, где наиболее часто присутствуют *Bacteroides fragilis*
540. Анатомическая зона, где наиболее типично присутствие *Actinomyces israelii*

(А) Токсин синдрома токсического шока
(Б) Столбнячный токсин
(В) Дифтерийный токсин
(Г) Холерный токсин
(Д) Коагулаза
(Е) Ботулинический токсин
(Ж) Альфа-токсин *C. perfringens*
(З) М-белок
(И) Эндотоксин
(К) Веротоксин

541. Блокирует выброс ацетилхолина
542. Его липидный компонент вызывает лихорадку и шок, индуцируя ФНО
543. Вызывает лихорадку и шок, связываясь с рецепторами Т-клеток
544. Ингибирует синтез белка за счет АДФ-фосфорилирования фактора элонгации-2
545. Повышает уровень цАМФ за счет АДФ-фосфорилирования G-белка

(А) Ампициллин
(Б) Нафциллин
(В) Клиндамицин
(Г) Гентамицин
(Д) Тетрациклин
(Е) Амфотерицин В
(Ж) Ципрофлоксацин
(З) Рифампин
(И) Сульфаниламид
(К) Эритромицин
(Л) Метронидазол
(М) Изониазид

546. Ингибирует синтез белка, блокируя формирование первичных комплексов, в связи с чем не образуются полисомы
547. Ингибирует ДНК-гиразу
548. Ингибирует синтез фолиевой кислоты (аналог парааминобензойной кислоты)
549. Ингибирует синтез пептидогликана; резистентен к β-лактамазе
550. Ингибирует РНК-полимеразу

(А) *Streptococcus pneumoniae*
(Б) *Streptococcus pyogenes*
(В) *Haemophilus influenzae*
(Г) *Salmonella typhi*
(Д) *Staphylococcus aureus*
(Е) *Enterococcus faecalis*
(Ж) *Clostridium tetani*
(З) *Bordetella pertussis*
(И) *Escherichia coli*
(К) *Streptococcus agalactiae*
(Л) *Staphylococcus epidermidis*
(М) *Streptococcus mutans*

551. Вакцина содержит один серотип полисахарида капсулы микроорганизма совместно с носителем белка
552. Иммуногеном в вакцине является токсоид микроорганизма
553. Вызывает острый гломерулонефрит; является β-гемолитическим микроорганизмом
554. Вызывает инфекции мочевыводящих путей; растет в 6,5%-м растворе NaCl
555. Вызывает менингит новорожденных; резистентен к бацитрацину
556. Вызывает менингит у взрослых; является α-гемолитиком, чувствителен к оптоцину
557. Вызывает пищевые отравления; коагулазоположителен

(А) *Escherichia coli*
(Б) *Shigella sonnei*
(В) *Salmonella typhi*
(Г) *Salmonella enteritidis*
(Д) *Proteus mirabilis*
(Е) *Pseudomonas aeruginosa*
(Ж) *Vibrio cholerae*
(З) *Campylobacter jejuni*
(И) *Helicobacter pylori*
(К) *Bacteroides fragilis*

558. Вызывает гастрит и пептическую язву; продуцирует уреазу
559. Вызывает кровавую диарею; не ферментирует лактозу и не продуцирует H_2S
560. Вызывает перитонит; облигатный анаэроб
561. Вызывает раневую инфекцию с выделением сине-зеленого гноя; оксидазоположителен
562. Палочка в виде запятой; вызывает обильную водянистую диарею

(А) *Legionella pneumophila*
(Б) *Yersinia pestis*
(В) *Haemophilus influenzae*
(Г) *Corynebacterium diphtheriae*
(Д) *Pasteurella multocida*
(Е) *Bordetella pertussis*
(Ж) *Brucella melitensis*
(З) *Listeria monocytogenes*
(И) *Clostridium perfringens*
(К) *Neisseria gonorrhoeae*

563. Грамположительная спорообразующая палочка, вызывающая мионекроз
564. Грамотрицательная палочка, передаваемая с кошачьими укусами
565. Грамотрицательная палочка, вызывающая кашель и лимфоцитоз

(А) *Mycobacterium tuberculosis*
(Б) *Borrelia burgdorferi*
(В) *Nocardia asteroides*
(Г) *Treponema pallidum*
(Д) *Coxiella burnetti*
(Е) *Mycoplasma pneumoniae*

(Ж) *Mycobacterium leprae*
(З) *Chlamidia trachomatis*
(И) *Rickettsia rickettsii*
(К) *Leptospira interrogans*

566. Спирохета, не имеющая животного-резервуара
567. Облигатный внутриклеточный паразит, образующий элементарные тела
568. Респираторный патоген, не имеющий клеточной стенки

(А) Вирус гриппа
(Б) Аденовирус
(В) Вирус гепатита А
(Г) Вирус гепатита В
(Д) Вирус простого герпеса
(Е) Вирус кори
(Ж) Вирус иммунодефицита человека
(З) Вирус бешенства
(И) Ротавирус

569. Вирус без оболочки с одноцепочечной смысловой РНК
570. Вирус, покрытый оболочкой, с двумя идентичными цепями смысловой РНК
571. Вирус, покрытый оболочкой, с двухцепочечной ДНК и ДНК-полимеразой в вирионе
572. Вирус, покрытый оболочкой, с сегментированной антисмысловой одноцепочечной РНК
573. Вирус без оболочки с сегментированной двухцепочечной РНК

(А) Вирус простого герпеса 1-го типа
(Б) Вирус бешенства
(В) Вирус ветряной оспы
(Г) Вирус кори
(Д) Вирус Эпштейна–Барр
(Е) Вирус гриппа
(Ж) Вирус краснухи
(З) Вирус простого герпеса 2-го типа
(И) Вирус эпидемического паротита
(К) Цитомегаловирус
(Л) Вирус парагриппа
(М) Респираторный синцитиальный вирус

574. Частая причина возникновения врожденных аномалий; вакцины не существует
575. Вызывает болезненную везикулярную сыпь по ходу торакального нерва
576. Вызывает энцефалит; имеется убитая вакцина
577. Вызывает фарингит, лимфаденопатию; гетерофильный тест положителен
578. Вызывает ретинит и пневмонию у пациентов с дефицитом Т-клеток хелперов
579. Вызывает энцефалит, особенно в височной доле
580. Вызывает пневмонию, в первую очередь у грудных детей; индуцирует гигантские клетки
581. Вызывает орхит, который может стать причиной стерильности

(А) Вирус папилломы человека
(Б) Вирус гепатита А
(В) Ротавирус
(Г) Аденовирус
(Д) Вирус гепатита дельта (HDV)
(Е) Парвовирус B19
(Ж) Вирус иммунодефицита человека
(З) Вирус гепатита В
(И) Вирус каньона Муэрто (хантавирус)
(К) Т-клеточный лимфотропный вирус человека
(Л) Прион
(М) Вирус гепатита С

582. Наиболее частая причина диареи грудных детей
583. Имеется вакцина, содержащая очищенный вирусный белок
584. Дефектный вирус с РНК-геномом

(А) *Coccidioides immitis*
(Б) *Cryptococcus neoformans*
(В) *Blastomyces dermatitidis*
(Г) *Sporothrix schenckii*
(Д) *Aspergillus fumigatus*
(Е) *Candida albicans*
(Ж) *Histoplasma capsulatum*
(З) Виды *Mucor*
(И) *Microsporum canis*

585. Диморфный гриб, проникающий в организм через колотые раны на коже
586. Мицелиальный гриб с несептированными гифами, проникающий в ткани, особенно у пациентов с ацидозом
587. Дрожжевой гриб, при проникновении в ткани формирующий псевдогифы

(А) *Giardia lamblia*
(Б) *Plasmodium vivax*
(В) *Leishmania donovani*
(Г) *Entamoeba histolytica*
(Д) *Toxoplasma gondii*
(Е) *Trypanosoma cruzi*
(Ж) *Pneumocystis carinii*
(З) *Plasmodium falciparum*
(И) *Naegleria fowleri*
(К) *Trichomonas vaginalis*

588. Передается при купании; вызывает менингит
589. Передается клопами рода Reduviidae и проникает в сердечную мышцу
590. Амастиготы находятся внутри макрофагов

(А) *Echinococcus granulosus*
(Б) *Clonorchis sinensis*

(В) *Strongyloides stercoralis*
(Г) *Taenia solium*
(Д) *Necator americanus*
(Е) *Enterobius vermicularis*
(Ж) *Schistosoma haematobium*
(З) *Wuchereria bancrofti*
(И) *Trichinella spiralis*
(К) *Taenia saginata*

591. Инфекция предрасполагает к карциноме мочевого пузыря
592. Проглатывание яиц может вызвать цистицеркоз
593. Приобретается при пенетрации стопы личинкой; вызывает анемию

Ответы (вопросы 536–593)

536 (В) 537 (Ж) 538 (Г) 539 (Б) 540 (З) 541 (Е) 542 (И) 543 (А) 544 (В) 545 (Г)
546 (Г) 547 (Ж) 548 (И) 549 (Б) 550 (З) 551 (В) 552 (Ж) 553 (Б) 554 (Е) 555 (К)
556 (А) 557 (Д) 558 (И) 559 (Б) 560 (К) 561 (Е) 562 (Ж) 563 (И) 564 (Д) 565 (Е)
566 (Г) 567 (З) 568 (Е) 569 (В) 570 (Ж) 571 (Г) 572 (А) 573 (И) 574 (К) 575 (В)
576 (Б) 577 (Д) 578 (К) 579 (А) 580 (М) 581 (И) 582 (В) 583 (З) 584 (Д) 585 (Г)
586 (З) 587 (Е) 588 (И) 589 (Е) 590 (В) 591 (Ж) 592 (Г) 593 (Д)

Вопросы по клиническим случаям

Указания (вопросы 594–654): следует выбрать ОДИН НАИЛУЧШИЙ обозначенный буквой ответ.

СЛУЧАЙ 1. Молодая женщина 20 лет с внезапно развившейся лихорадкой, температурой до 40 °С и тяжелой головной болью. При осмотре выявлена ригидность мышц шеи. Имеется подозрение на менингит, проведена спинальная пункция. При окраске спинномозговой жидкости по Граму выявлено много нейтрофилов и много грамотрицательных диплококков.

594. Какая одна из следующих бактерий — НАИБОЛЕЕ вероятная причина заболевания?
(А) *Haemophilus influenzae*
(Б) *Neisseria meningitidis*
(В) *Streptococcus pneumoniae*
(Г) *Pseudomonas aeruginosa*

595. Дополнительный сбор анамнеза показал, что в прошлом пациентка (см. выше) уже перенесла несколько серьезных инфекций, вызванных этим микроорганизмом. На основании этого какой из нижеследующих предрасполагающих факторов представляется НАИБОЛЕЕ вероятным?
(А) Пациентка ВИЧ-положительна
(Б) У пациентки имеется дефицит CD8+ Т-клеток
(В) У пациентки имеется дефицит в одном из поздно действующих компонентов комплемента
(Г) У пациентки имеется дефицит антигенной презентации ее макрофагами

СЛУЧАЙ 2. Мужчина 70 лет с длительным стажем табакокурения, у которого в настоящее время наблюдаются лихорадка и продуктивный кашель с отхождением зеленоватой мокроты. Имеется подозрение на пневмонию, рентгенография грудной клетки диагноз подтвердила.

596. При окраске по Граму обнаружены очень мелкие грамотрицательные палочки, отсутствует рост на кровяном агаре, но на шоколадном агаре с добавлением НАД и гема колонии растут. Какая одна из следующих бактерий служит НАИБОЛЕЕ вероятной причиной заболевания?

(А) *Chlamydia pneumoniae*
(Б) *Legionella pneumophila*
(В) *Mycoplasma pneumoniae*
(Г) *Haemophilus influenzae*

СЛУЧАЙ 3. Женщина 50 лет накануне вернулась из отпуска, который провела в Перу, где в это время была эпидемия холеры. В настоящее время у нее наблюдаются множественные эпизоды диареи.

597. Какой один из следующих признаков служит НАИБОЛЕЕ характерным симптомом холеры?

(А) Водянистая диарея без крови, отсутствие нейтрофилов в стуле, рост изогнутых грамотрицательных палочек на кровяном агаре
(Б) Водянистая диарея без крови, отсутствие нейтрофилов в стуле, отсутствие роста микроорганизмов на кровяном агаре
(В) Кровавая диарея, присутствие нейтрофилов в стуле, рост изогнутых грамотрицательных палочек на кровяном агаре
(Г) Кровавая диарея, присутствие нейтрофилов в стуле, нет микроорганизмов на кровяном агаре

СЛУЧАЙ 4. У мужчины 55 лет при откашливании выделяется зеленоватая мокрота с прожилками крови. В течение последних 2 недель отмечаются лихорадка и ночной пот, потеря веса (5 кг). При клиническом обследовании выявлены хрипы в области верхушки правого легкого, а на рентгенограмме грудной клетки — полость той же локализации.

598. Какой один из следующих результатов исследования НАИМЕНЕЕ вероятен?

(А) Окраска мокроты по Граму показывает отсутствие доминирующего микроорганизма
(Б) Посев мокроты на кровяном агаре показывает отсутствие доминирующего микроорганизма
(В) Результат посева мокроты на среде Левенштейна–Енсена — 10 колоний после инкубации в течение 4 недель
(Г) Быстрый реагиновый тест плазмы выявляет возбудителя

СЛУЧАЙ 5. У девочки 5 лет кровавая диарея без рвоты. Недавно она вернулась из поездки за пределы Сан-Франциско. В посеве кала на EMB-агаре выявлены лактозоположительные и лактозоотрицательные колонии.

599. Какой один из микроорганизмов служит НАИБОЛЕЕ вероятной причиной заболевания?
(А) *Shigella sonnei*
(Б) *Salmonella typhi*
(В) *Campylobacter jejuni*
(Г) *Helicobacter pylori*

СЛУЧАЙ 6. Женщина 25 лет с остро развившейся болью в верхнем правом квадранте живота. При исследовании органов таза обнаружен цервикальный экссудат и болезненность в области левого придатка. Сделано заключение о том, что у нее воспалительное заболевание органов малого таза, и назначено лабораторное исследование.

600. Какой один из следующих лабораторных результатов будет НАИМЕНЕЕ информативным?
(А) Окраска по Граму цервикального экссудата показывает наличие грамотрицательных диплококков внутри нейтрофилов
(Б) Посев цервикального экссудата на агар Тайера–Мартина показывает наличие оксидазоположительных колоний
(В) Анализ с помощью флуоресцентных антител показывает наличие цитоплазматических включений
(Г) Реакция связывания комплемента показывает рост титра антител

СЛУЧАЙ 7. У мужчины 22 лет отмечается лихорадка, повышенная утомляемость и впервые выявлен диастолический шум в сердце. Вы подозреваете эндокардит и назначаете провести посев крови.

601. Какое из следующих утверждений НАИМЕНЕЕ точно?
(А) При наличии в анамнезе недавно проведенной стоматологической операции одним из наиболее вероятных результатов микробиологического посева будет рост стрептококка из группы зеленящих
(Б) При введении пациентом наркотиков внутривенно одним из наиболее вероятных результатов микробиологического посева будет рост *Candida albicans*
(В) При наличии в анамнезе недавно проведенной операции на толстом кишечнике одним из наиболее вероятных результатов микробиологичекого посева будет рост *Enterococcus faecalis*
(Г) При наличии искусственного клапана аорты одним из наиболее вероятных результатов микробиологического посева будет рост *Streptococcus agalactiae*

В действительности ни один из вышеупомянутых микроорганизмов не растет на кровяном агаре. Выросшие грамположительные кокки, организованные в кластеры, при пересеве на кровяной агар были окружены зоной прозрачного гемолиза, и коагулазный тест был положительным.

602. С учетом этого какое одно из следующих утверждений НАИБОЛЕЕ точно?
(А) Пациент употребляет наркотики внутривенно
(Б) Пациент проживает на ферме и контактирует с беременными овцами

(В) Пациент является носителем заболевания, передающегося половым путем
(Г) Пациент отдыхал в лесном лагере и был укушен клещом

СЛУЧАЙ 8. Женщина 70 лет 3 дня назад перенесла гистерэктомию по поводу карциномы матки. Ей установлен уретральный катетер, в настоящее время ее температура поднялась до 39 °С, моча в мочеприемнике мутная. Окраска по Граму пробы мочи выявила много нейтрофилов и грамположительные кокки, организованные в цепочки. Был назначен посев мочи.

603. Какой один из следующих вариантов результатов посева мочи будет НАИБОЛЕЕ вероятен?
(А) Чувствительные к бацитрацину β-гемолитические колонии
(Б) Чувствительные к оптоцину α-гемолитические колонии
(В) Негемолитические колонии, растущие в 6,5%-м растворе NaCl
(Г) Негемолитические колонии, растущие только в анаэробных условиях

СЛУЧАЙ 9. Женщина 27 лет прошла курс лечения ампициллином орально по поводу целлюлита, вызванного *Streptococcus pyogenes*. Несколько дней спустя у нее развилась кровавая диарея. Заподозрен псевдомембранозный колит.

604. Какое одно из следующих суждений относительно микроорганизма, вызывающего псевдомембранозный колит, НАИБОЛЕЕ точно?
(А) Это анаэробная грамположительная палочка, вырабатывающая экзотоксин
(Б) Это грамотрицательная палочка, изогнутая в виде запятой, которая лучше всего растет при 41 °С
(В) Это облигатный внутриклеточный паразит, растущий в культуре клеток, но не на кровяном агаре
(Г) Это дрожжевой гриб, который при инкубации в человеческой плазме при 37 °С формирует ростковые трубочки

СЛУЧАЙ 10. Девочка 10 лет жалуется на боль в левой руке в течение последних 5 дней. При клиническом обследовании обнаружено, что ее температура тела равна 38 °С, имеется болезненность в плече, рядом с дельтовидной мышцей. На рентгенограмме плеча видна зона приподнятой надкостницы и эрозии в кости. Назначен посев крови.

605. Какой один из следующих вариантов результатов посева НАИБОЛЕЕ вероятен?
(А) Грамотрицательные палочки, растущие на EMB-агаре, формирующие пурпурные колонии с зеленым свечением
(Б) Грамположительные кокки, растущие на кровяном агаре, образующие зону прозрачного гемолиза, коагулазоположительные
(В) Грамположительные палочки, растущие только в анаэробных условиях и образующие двойную зону гемолиза на кровяном агаре
(Г) Грамотрицательные диплококки, растущие на кровяном агаре, оксидазоположительные и сбраживающие мальтозу

СЛУЧАЙ 11. Мужчина 30 лет, ВИЧ-положительный, в анамнезе (2 года назад) указана пневмония, вызванная *Pneumocystis*. В настоящее время у него обнаружена язва на боковой поверхности языка. Окраска по Граму боиптата из этой язвы выявила почкующиеся дрожжевые грибы внутри макрофагов. В посеве пробы обнаружен микроорганизм, который является дрожжевым грибом и растет при 37 °С, но при 25 °С продуцирует гифы.

606. Какой один из следующих микроорганизмов НАИБОЛЕЕ вероятно служит причиной данного состояния?
(А) *Coccidioides immitis*
(Б) *Aspergillus fumigatus*
(В) *Histoplasma capsulatum*
(Г) *Cryptococcus neoformans*

СЛУЧАЙ 12. Мальчик 10 лет проходит курс химиотерапии по поводу острой лейкемии. У него развились лихорадка, головная боль и ригидность шейных мышц. Выставлен предположительный диагноз менингита и выполнена люмбальная пункция. Окраска по Граму выявила грамположительную палочку, а при посеве спинномозговой жидкости обнаружен рост β-гемолитических колоний на кровяном агаре.

607. Какое одно из следующих утверждений в отношении этого микроорганизма НАИБОЛЕЕ точно?
(А) Этот микроорганизм имеет более 100 серологических типов
(Б) Этот микроорганизм продуцирует эндотоксин, который ингибирует фактор элонгации-2
(В) Обычно этот микроорганизм передается при употреблении в пищу непастеризованных молочных продуктов
(Г) Против этого микроорганизма имеется токсоидная вакцина

СЛУЧАЙ 13. Пациентка сообщила, что у нее, ее мужа и их ребенка отмечаются тошнота, рвота и диарея в течение последнего часа. Около 3 ч назад у них был пикник в парке. Лихорадка отстутствует.

608. Какое одно из следующих суждений относительно микроорганизма, вызвавшего данное состояние, НАИБОЛЕЕ точно?
(А) Окраска по Граму пробы из остатков пищи должна показать множество грамположительных кокков, сгруппированных в кластеры
(Б) Окраска по Граму пробы кала должна показать множество грамотрицательных диплококков
(В) Обработка остатков пищи КОН должна показать множество почкующихся дрожжевых грибов
(Г) Кислотоустойчивая окраска пробы кала должна показать множество кислотоустойчивых палочек

СЛУЧАЙ 14. Юношу 19 лет учитель отправил из школы домой в связи со странным поведением. Утром у молодого человека развились судороги, и он был госпитализирован. При клиническом обследовании обнаружено, что температура тела равна 40 °С, ригидность шейных мышц отсутствует. Результаты КТ в норме. Выполнена люмбальная пункция, уровни белка и глюкозы в СМЖ

нормальные. При окраске СМЖ по Граму микроорганизмы или нейтрофилы не обнаружены. Пациенту был назначен курс антибиотиков, но он впал в кому и умер через 2 дня. При посевах крови и СМЖ рост микроорганизмов не выявлен. При аутопсии мозга в цитоплазме нейронов обнаружены эозинофильные тельца включения.

609. Какой один из следующих микроорганизмов служит НАИБОЛЕЕ вероятной причиной?
(А) Прионы
(Б) JC-вирус
(В) Вирус бешенства
(Г) Вирус простого герпеса 1-го типа

СЛУЧАЙ 15. Мужчина 20 лет получил удар кулаком, в результате которого у него произошел перелом челюсти и двух зубов. Несколько недель спустя в травмированной зоне развился абсцесс, который вскрылся на поверхность кожи, в гное видны желтоватые гранулы.

610. Какое одно из следующих утверждений относительно данного заболевания НАИБОЛЕЕ точно?
(А) Микроорганизм, вызвавший данное заболевание, относится к грамположительным палочкам, формирующим длинные нити
(Б) Микроорганизм, вызвавший данное заболевание, относится к грамотрицательным палочкам, изогнутым в виде запятой, продуцирующим экзотоксин, повышающий уровень цАМФ
(В) Микроорганизм, вызвавший данное заболевание, невозможно увидеть при окраске по Граму, но он обнаруживается при кислотоустойчивом окрашивании
(Г) Заболевание вызвано грамотрицательными кокками и спирохетами

СЛУЧАЙ 16. У ВИЧ-положительного мужчины 25 лет число CD4-клеток 120 (норма 1000–1500), умеренная головная боль, накануне был приступ однократной рвоты. При клиническом обследовании обнаружено, что температура тела равна 38 °С, умеренная ригидность шейных мышц, но отек зрительного нерва отсутствует.

611. Какой один из следующих результатов исследования спинномозговой жидкости НАИБОЛЕЕ вероятно будет обнаружен?
(А) Лимфоциты и грамотрицательные кокки, напоминающие *Streptococcus pneumoniae*
(Б) Лимфоциты и почкующиеся дрожжевые грибы, напоминающие *Cryptococcus neoformans*
(В) Нейтрофилы и анаэробные палочки, напоминающие *Bacteroides fragilis*
(Г) Нейтрофилы и септированные гифы, напоминающие гифы *Aspergillus fumigatus*

СЛУЧАЙ 17. Женщина 25 лет жалуется на боль в горле, начавшуюся накануне. При клиническом обследовании выявлено, что глотка гиперемирована, экссудата не видно, температура тела 38,5 °С. В посеве из глотки β-гемолитических

колоний не выявлено. Другое исследование показало увеличение селезенки. По результатам теста на гетерофильные антитела с овечьими эритроцитами обнаружена агглютинация с плазмой пациентки.

612. Какая одна из следующих причин заболевания НАИБОЛЕЕ вероятна?
(А) *Streptococcus pyogenes*
(Б) *Corynebacterium diphtheriae*
(В) Вирус Эпштейна–Барр
(Г) Вирус гриппа

СЛУЧАЙ 18. У мальчика 15 лет мигрирующий полиартрит, лихорадка и вновь обнаруженный шум в сердце. На основании клинических данных выставлен диагноз ревматизма.

613. Какой один из следующих лабораторных результатов НАИБОЛЕЕ вероятно будет обнаружен?
(А) Посев крови, положительный на *Streptococcus pyogenes* в это время
(Б) Посев из глотки, положительный на *Streptococcus pyogenes* в это время
(В) Окраска по Граму суставной жидкости, выявляющая наличие грамположительных кокков в цепочках в это время
(Г) Антистрептолизин-О-анализ, положительный в это время

614. Какой один из следующих типов патогена НАИБОЛЕЕ сопоставим с диагнозом ревматизма?
(А) Бактерия прикрепляется к суставам и клапанам сердца при помощи пилей, проникает и вызывает воспаление
(Б) Бактерия секретирует экзотоксин, который циркулирует в крови, откуда и попадает в суставы и сердце
(В) Бактериальные антигены индуцируют антитела, перекрестно реагирующие с суставами и тканью сердца
(Г) Бактериальный эндотоксин индуцирует ИЛ-1 и фактор некроза опухоли, что вызывает воспаление в суставах и ткани сердца

615. Какая одна из следующих профилактических мер с НАИБОЛЬШЕЙ вероятностью предупредит развитие эндокардита у пациентов с ревматизмом?
(А) Прием стрептококковой полисахаридной вакцины
(Б) Прием пенициллина при стоматологических вмешательствах
(В) Прием токсоидной вакцины каждые 5 лет
(Г) Применение рифампина при абдоминальных операциях

СЛУЧАЙ 19. Девочка 10 лет, страдающая лейкемией, проходит курс химиотерапии через вживленный венозный катетер. В настоящее время у нее наблюдается лихорадка до 39 °С, других симптомов нет. Назначен посев крови, обнаружен рост *Staphylococcus epidermidis*.

616. Какой один из следующих результатов с НАИБОЛЬШЕЙ вероятностью будет получен в клинической лаборатории?
(А) В посеве крови при окраске по Граму видны грамположительные кокки, организованные в кластеры

(Б) Пересев крови на кровяной агар дает рост негемолитических колоний
(В) Коагулазный тест на колониях отрицателен
(Г) Каталазный тест на колониях отрицателен

СЛУЧАЙ 20. У женщины 20 лет несколько пурпурных пятен, указывающих на кровоизлияния в кожу. Ее витальные показатели следующие: температура тела 38 °С, АД 70/40, ЧСС 140, ЧДД 24. Предположительный диагноз — септический шок, назначен посев крови.

617. Какой один из следующих микроорганизмов с НАИБОЛЬШЕЙ вероятностью окажется причиной септического шока?
(А) *Corynebacterium diphtheriae*
(Б) *Neisseria meningitidis*
(В) *Clostridium perfringens*
(Г) *Escherichia coli*

618. Какой один из следующих механизмов с НАИМЕНЬШЕЙ вероятностью окажется причиной септического шока?
(А) Повышение количества ИЛ-1
(Б) Активация альтернативного пути комплемента
(В) Повышенние уровня фактора некроза опухоли
(Г) Повышенние количества комплексов антиген–антитело

СЛУЧАЙ 21. У мужчины 55 лет тяжелый целлюлит правой ноги, высокая температура и потрясающий озноб. По профессии он рыбак и накануне работал на своей лодке в водах у побережья Техаса.

619. Какой один из следующих микроорганизмов с НАИБОЛЬШЕЙ вероятностью окажется причиной его заболевания?
(А) *Yersinia pestis*
(Б) *Vibrio vulnificus*
(В) *Pasteurella multocida*
(Г) *Brucella melitensis*

СЛУЧАЙ 22. У женщины 30 лет паралич лицевого нерва, лихорадка и головная боль, но ригидность шейных мышц отсутствует. При клиническом обследовании обнаружена круговая эритематозная макулярная сыпь по задней поверхности бедра. Подозрение на болезнь Лайма.

620. Какой один из следующих тестов НАИБОЛЕЕ подходит для подтверждения диагноза болезни Лайма?
(А) Микробиологический посев крови
(Б) Окраска для обнаружения телец включения в клетках, взятых из сыпи
(В) Исследование плазмы на наличие антител к микроорганизму
(Г) Микроскопия в темном поле

СЛУЧАЙ 23. У мужчины 60 лет спутанное сознание в течение последних 2 месяцев. Напряжения шейных мышц в анамнезе нет. При клиническом обследовании обнаружены атаксия и нарушение координации. На основании лабораторных данных выставлен диагноз третичного сифилиса.

621. Какой один из следующих тестов НАИБОЛЕЕ подходит для подтверждения диагноза третичного сифилиса?
(А) Микробиологический посев спинномозговой жидкости
(Б) Окраска для обнаружения телец включения в лимфоцитах спинномозговой жидкости
(В) Тест на антитела в спинномозговой жидкости, реагирующие с кардиолипином
(Г) Тест ELISA на присутствие антигена в спинномозговой жидкости

СЛУЧАЙ 24. У мужчины 65 лет хирургически удалена аденокарцинома поджелудочной железы в анамнезе. Перенес несколько переливаний крови, чувствовал себя хорошо, но 2 недели назад появились лихорадка, рвота и диарея. Посевы крови и кала оказались отрицательными, тесты на *Clostridium difficile* и поверхностный антиген гепатита В отрицательны. В биоптате печени обнаружены тельца включения.

622. Какой один из следующих микроорганизмов служит НАИБОЛЕЕ вероятной причиной?
(А) Аденовирус
(Б) Цитомегаловирус
(В) Вирус гепатита А
(Г) Ротавирус

СЛУЧАЙ 25. У девочки 3 лет лихорадка и боль в правом ухе. При клиническом обследовании обнаружено, что барабанная перепонка перфорирована, выделяется кровянистый экссудат. При окраске экссудата по Граму выявлены грамположительные диплококки.

623. Какой один из следующих микроорганизмов служит НАИБОЛЕЕ вероятной причиной?
(А) *Streptococcus pyogenes*
(Б) *Staphylococcus aureus*
(В) *Corynebacterium diphtheriae*
(Г) *Streptococcus pneumoniae*

СЛУЧАЙ 26. У мужчины 70 лет температура 40 °С и очень болезненный целлюлит правой ягодицы. Кожа некротизирована, имеется несколько булл, наполненных жидкостью. Ощущается крепитация, указывающая на наличие газа в тканях.

624. Какой один из следующих микроорганизмов служит НАИБОЛЕЕ вероятной причиной?
(А) *Clostridium perfringens*
(Б) *Bacillus anthracis*
(В) *Corynebacterium diphtheriae*
(Г) *Actinomyces israelii*

СЛУЧАЙ 27. Женщина 45 лет перенесла операцию по пересадке трупной почки, которая отторглась, несмотря на проводимую иммуносупрессивную терапию. В настоящее время у нее почечная недостаточность, показатель pH крови равен 7,32. Сегодня утром она проснулась от боли в области правого глаза.

При клиническом обследовании обнаружено, что температура тела 38 °С и кожа около глаза некротизирована. В биоптате из зоны поражения обнаружены несептированные гифы, инвазирующие кровеносные сосуды.

625. Какой один из следующих микроорганизмов служит НАИБОЛЕЕ вероятной причиной?
(А) *Histoplasma capsulatum*
(Б) *Aspergillus fumigatus*
(В) *Cryptococcus neoformans*
(Г) Виды *Mucor*

СЛУЧАЙ 28. У ВИЧ-положительного мужчины 35 лет количество CD4-клеток составляет 85, недавно развились судороги и при ЯМРТ обнаружено поражение в височной доле. В биоптате мозга выявлены многоядерные гигантские клетки с внутриядерными включениями.

626. Какой один из следующих микроорганизмов служит НАИБОЛЕЕ вероятной причиной?
(А) Вирус простого герпеса
(Б) Парвовирус B19
(В) Вирус Коксаки
(Г) Вирус западного лошадиного энцефалита

СЛУЧАЙ 29. Женщина 40 лет с тяжелым приступом диареи, начавшейся у нее в самолете, в котором она возвращалась из отпуска, проведенного на Ближнем Востоке. Пациентка жалуется на множественные эпизоды водянистой, без примеси крови диареи и небольшую рвоту. Температура тела нормальная. В посеве кала обнаружены только сбраживающие лактозу колонии на EMB-агаре.

627. Какой один из следующих микроорганизмов служит НАИБОЛЕЕ вероятной причиной?
(А) *Shigella sonnei*
(Б) *Helicobacter pylori*
(В) *Escherichia coli*
(Г) *Pseudomonas aeruginosa*

СЛУЧАЙ 30. Мужчина 20 лет с жалобами на боль в горле в течение последних 3 дней. При клиническом обследовании температура тела равна 38 °С, глотка гиперемирована, пальпируется несколько болезненных подчелюстных лимфоузлов.

628. Какой один из следующих микроорганизмов с НАИБОЛЬШЕЙ вероятностью окажется причиной этой инфекции?
(А) *Streptococcus agalactiae* (стрептококк группы B)
(Б) *Streptococcus sanguis* (группа зеленящих стрептококков)
(В) Парвовирус B19
(Г) Вирус Эпштейна–Барр

При посеве из глотки на кровяном агаре выросло множество мелких полупрозрачных β-гемолитических колоний. При окраске по Граму одной из этих колоний обнаружены грамположительные кокки, организованные в цепочки.

629. Какой один из следующих микроорганизмов с НАИБОЛЬШЕЙ вероятностью окажется причиной этой инфекции?
(А) *Streptococcus pneumoniae*
(Б) *Streptococcus pyogenes*
(В) *Streptococcus agalactiae* (стрептококк группы В)
(Г) Виды *Peptostreptococcus*

СЛУЧАЙ 31. Женщина 55 лет с лимфомой, проходящая курс химиотерапии через вживленный внутривенный катетер. У нее внезапно развились лихорадка, потрясающий озноб и гипотензия.

630. Какой один из следующих микроорганизмов с НАИМЕНЬШЕЙ вероятностью окажется причиной этой инфекции?
(А) *Streptococcus pneumoniae*
(Б) *Klebsiella pneumoniae*
(В) *Mycoplasma pneumoniae*
(Г) *Proteus mirabilis*

631. Если в посеве материала, взятого у пациента, описанного в случае 31, будет обнаружен рост грамотрицательной палочки, какой один из следующих микроорганизмов с НАИМЕНЬШЕЙ вероятностью окажется причиной этой инфекции?
(А) *Bordetella pertussis*
(Б) *Escherichia coli*
(В) *Pseudomonas aeruginosa*
(Г) *Serratia marcscens*

632. Какой из факторов вирулентности с НАИБОЛЬШЕЙ вероятностью является причиной гипотензии пациентки, описанной в случае 31?
(А) Пили
(Б) Капсула
(В) Лецитиназа
(Г) Липополисахарид

СЛУЧАЙ 32. Женщина 30 лет, член группы туристов, посетивших одну из стран Центральной Америки. За день до отъезда у нескольких членов группы развились лихорадка, спастические боли в животе и кровавая диарея.

633. Какой один из следующих микроорганизмов с НАИМЕНЬШЕЙ вероятностью окажется причиной этой инфекции?
(А) *Shigella dysenteriae*
(Б) *Salmonella enteritidis*
(В) *Vibrio cholerae*
(Г) *Campylobacter jejuni*

В посеве кала на ЕМВ-агаре не обнаружено лактозоотрицательных колоний.

634. Какой один из следующих микроорганизмов с НАИМЕНЬШЕЙ вероятностью окажется причиной этой инфекции?
(А) *Shigella dysenteriae*
(Б) *Salmonella enteritidis*

(В) *Vibrio cholerae*
(Г) *Campylobacter jejuni*

СЛУЧАЙ 33. У мужчины 78 лет развился эпизод острой задержки мочи, в связи с чем ему был поставлен катетер и выполнена цистоскопия для определения причин задержки. Через два дня у пациента развились лихорадка и боль в надлобковой области. В анализе мочи обнаружено 50 лейкоцитов и 10 эритроцитов в поле. В посеве мочи на чашке с цельным кровяным агаром обнаружен рост бактерий в виде тонкой пленки, уреазный тест положительный.

635. Какой один из следующих микроорганизмов с НАИБОЛЬШЕЙ вероятностью окажется причиной этой инфекции?
(А) *Escherichia coli*
(Б) *Proteus mirabilis*
(В) *Streptococcus faecalis*
(Г) *Branhamella (Moraxella) catarrhalis*

СЛУЧАЙ 34. У мужчины 40 лет около месяца назад появилось депигментированное поражение на груди. Кожа в зоне поражения утолщена, чувствительность утрачена. Большую часть своей жизни этот пациент прожил в сельской местности штата Луизиана.

636. Какой один из следующих тестов с НАИБОЛЬШЕЙ вероятностью подходит для диагностики этого заболевания?
(А) Биопсия в зоне поражения и окраска полученной пробы по кислотоустойчивой методике
(Б) Посев на среду Сабуро и выявление роста зародышевых трубок
(В) Посев на кровяной агар а анаэробных условиях и окраска по Граму
(Г) Отбор образцов плазмы на агглютинационный тест Вейля–Феликса

СЛУЧАЙ 35. Мужчина 28 лет получил ожоги третьей степени на значительной части спины и левой ноге. Сегодня утром его температура поднялась до 40 °С, дважды наблюдался потрясающий озноб. При посеве крови обнаружен рост оксидазоположительных грамотрицательных палочек, продуцирующих сине-зеленый пигмент.

637. Какой один из нижеследующих микроорганизмов с НАИБОЛЬШЕЙ вероятностью окажется причиной этой инфекции?
(А) *Prevotella melaninogenica*
(Б) *Pseudomonas aeruginosa*
(В) *Proteus mirabilis*
(Г) *Haemophilus influenzae*

СЛУЧАЙ 36. У мужчины 32 лет, водителя, персистирующий кашель и температура до 38,5 °С, очень плохое самочувствие. При клиническом обследовании отмечаются хрипы в левой нижней доле, на рентгенограмме грудной клетки в этой зоне виден инфильтрат.

638. Какое из следующих утверждений НАИМЕНЕЕ точно?
(А) В легких у пациента находятся сферулы, содержащие эндоспоры

(Б) Диссеминация в кости при этом состоянии указывает на недостаточность клеточного иммунитета
(В) Инфицирование произошло при вдыхании артроспор
(Г) Микроорганизм, вызвавший это заболевание, относится к почвенным дрожжевым грибам

СЛУЧАЙ 37. У мужчины 25 лет обнаружено безболезненное язвенное поражение на половом члене. Предположительный диагноз — шанкр.

639. Какой один из следующих тестов с НАИБОЛЬШЕЙ вероятностью подходит для работы с материалом из этого поражения?
(А) Микроскопия в темном поле
(Б) Окраска по Граму
(В) Кислотоустойчивая окраска
(Г) Посев на агар Тайера–Мартина

640. Какой один из следующих тестов с НАИБОЛЬШЕЙ вероятностью подходит для работы с кровью этого пациента?
(А) Посев на кровяной агар
(Б) Анализ на антитела, реагирующие с кардиолипином
(В) Анализ на нейтрализующие антитела в культуре человеческих клеток
(Г) Тест на гетерофильные антитела

СЛУЧАЙ 38. У мальчика 6 лет жалобы на папулярные и пустулярные поражения на лице. Из поражений выделяется серозная, «медового» цвета жидкость. Вы подозреваете импетиго. При окраске гноя по Граму обнаружено множество нейтрофилов и грамположительные кокки, организованные в цепочки.

641. Какие результаты посева крови на кровяной агар можно обнаружить с НАИБОЛЬШЕЙ вероятностью?
(А) Небольшие β-гемолитические колонии, состоящие из бактерий, чувствительных к бацитрацину
(Б) Небольшие α-гемолитические колонии, состоящие из бактерий, резистентных к оптоцину
(В) Большие негемолитические колонии, состоящие из оксидазоположительных бактерий
(Г) Небольшие негемолитические колонии, состоящие из бактерий, которые растут в 6,5%-м растворе NaCl

СЛУЧАЙ 39. У женщины 66 лет, проходящий курс химиотерапии по поводу лимфомы, появились лихорадка и непродуктивный кашель. На рентгенограмме грудной клетки обнаружен инфильтрат. Проводится лечение эмпирически соответствующим антибиотиком. На следующий день на груди у пациентки появилось несколько везикул.

642. Какой один из следующих вирусов с НАИБОЛЬШЕЙ вероятностью окажется причиной этого заболевания?
(А) Вирус кори
(Б) Респираторный синцитиальный вирус
(В) Вирус ветряной оспы
(Г) Вирус краснухи

СЛУЧАЙ 40. Женщина 40 лет страдает системной красной волчанкой, проходит курс лечения высокими дозами преднизона во время обострения болезни. Жалуется на лихорадку и продуктивный кашель с небольшим количеством зеленоватой мокроты. При клиническом обследовании отмечаются хрипы в левой нижней доле. На рентгенограмме грудной клетки обнаружен инфильтрат в этой зоне. При окраске мокроты по Граму выявлены длинные нити грамположительных палочек.

643. Какой один из следующих микроорганизмов с НАИБОЛЬШЕЙ вероятностью окажется причиной этого заболевания?
(А) *Mycobacterium kansasii*
(Б) *Listeria monocytogenes*
(В) *Nocardia asteroides*
(Г) *Mycoplasma pneumoniae*

СЛУЧАЙ 41. Девочка 10 лет больна острой лейкемией, плохо отреагировала на последний курс химиотерапии. В связи с этим проведена пересадка костного мозга и назначен иммуносупрессивный режим. У пациентки отмечается выраженная гранулоцитопения. Через 10 дней после пересадки у пациентки поднялась температура, появился кашель с кровавой гнойной мокротой. На рентгенограмме грудной клетки обнаружена пневмония. При микроскопии мокроты выявлены септированные гифы с дихотомным (Y-образным) ветвлением.

644. Какой один из следующих микроорганизмов с НАИБОЛЬШЕЙ вероятностью окажется причиной этого заболевания?
(А) *Histoplasma capsulatum*
(Б) *Aspergillus fumigatus*
(В) *Rhizopus nigricans*
(Г) *Candida albicans*

СЛУЧАЙ 42. У мужчины 30 лет остро развившаяся лихорадка и отечный, очень болезненный узел на правом бедре. АД 90/50, ЧСС 110. Во время осмотра у пациента потрясающий озноб. Около 2 недель назад он вернулся из путешествия в пустыню в Южной Калифорнии.

645. Какое из следующих утверждений относительно этого заболевания НАИБОЛЕЕ точно?
(А) В аспирате из узла будут содержаться небольшие грамотрицательные палочки
(Б) Инфицирование, по-видимому, произошло при употреблении пищи, контаминированной экскрементами грызунов
(В) Аспират из узла следует посеять на агар Левенштейна–Йенсена и провести кислотоустойчивое окрашивание
(Г) Данный микроорганизм вызывает заболевание в первую очередь у людей с нарушением клеточного иммунитета

СЛУЧАЙ 43. У женщины 62 лет 5 дней назад была удалена карцинома сигмовидной кишки. Операция осложнилась попаданием кишечного содержимого в брюшную полость. В настоящее время у пациентки жалобы на лихорадку, боль

в промежности и левой ягодице. При клиническом обследовании температура тела 39 °С, обнаружен мионекроз со зловонным отделяемым. При окраске экссудата по Граму выявлены грамотрицательные палочки.

646. Какой один из следующих микроорганизмов с НАИБОЛЬШЕЙ вероятностью окажется причиной этой инфекции?
(А) *Helicobacter pylori*
(Б) *Bacteroides fragilis*
(В) *Salmonella typhi*
(Г) *Vibrio parahaemolyticus*

СЛУЧАЙ 44. У девушки 18 лет отек левой лодыжки. Два дня назад, когда лодыжка начала отекать, пациентка подумала, что подвернула ногу во время игры в футбол. Сегодня температура поднялась до 38 °С, а лодыжка стала еще более отечной, теплой и красной. Остальные суставы бессимптомны. Выполнена пункция сустава.

647. Какая из следующих методик с НАИБОЛЬШЕЙ вероятностью обеспечит диагностическую информацию?
(А) Кислотоустойчивая окраска и посев на среду Левенштейна–Йенсена
(Б) Окраска по Граму и посев на шоколадный агар
(В) Микроскопия в темном поле и VDRL-тест
(Г) Окраска индийской тушью и посев на среду Сабуро

СЛУЧАЙ 45. У мальчика 6 лет несколько эпизодов пневмонии в анамнезе. Анализ потовой жидкости показал повышенное содержание хлорида, указывающего на муковисцидоз. В настоящее время у пациента наблюдаются лихорадка и кашель с зеленоватой мокротой. При окраске мокроты по Граму обнаружены грамотрицательные палочки.

648. Какой один из следующих микроорганизмов с НАИБОЛЬШЕЙ вероятностью окажется причиной этой инфекции?
(А) *Pseudomonas aeruginosa*
(Б) *Haemophilus influenzae*
(В) *Legionella pneumophila*
(Г) *Bordetella pertussis*

СЛУЧАЙ 46. У мальчика 7 лет лихорадка, два эпизода рвоты и тяжелая головная боль, начавшиеся сегодня утром. Диарея отсутствует. При клиническом обследовании температура тела 39 °С, шейные мышцы ригидны. При исследовании спинномозговой жидкости обнаружены 800 лейкоцитов (из которых 90% лимфоциты) и нормальная концентрация белка и глюкозы. При окраске спинномозговой жидкости по Граму бактерий не обнаружено.

649. Какой один из следующих микроорганизмов с НАИБОЛЬШЕЙ вероятностью окажется причиной этой инфекции?
(А) *Chlamydia trachomatis*
(Б) *Mycobacterium avium-intracellulare*
(В) Вирус Коксаки
(Г) Аденовирус

СЛУЧАЙ 47. У мужчины 22 лет, вернувшегося из малобюджетного путешествия по Индии и употреблявшего много местной пищи, субфебрильная температура, анорексия и умеренные боли в животе в течение приблизительно месяца. Предположительный диагноз — брюшной тиф.

650. Какие из следующих результатов лабораторных исследований НАИМЕНЕЕ вероятны при брюшном тифе?
- **(А)** Рост грамотрицательных палочек в посеве крови
- **(Б)** Рост грамотрицательных палочек в посеве кала на EMB-агар
- **(В)** Наличие в плазме антител, которые агглютинируют *Salmonella typhi*
- **(Г)** Наличие в плазме антител, которые способствуют реакции Вейля–Феликса

СЛУЧАЙ 48. У ВИЧ-положительного мужчины 30 лет имеется два эпизода пневмоцистной пневмонии. В настоящее время он жалуется на боль во рту и затруднения при глотании. При клиническом обследовании у пациента обнаружено несколько белесоватых бляшек на слизистой оболочке ротоглотки.

651. Какое одно из следующих утверждений относительно микроорганизма, вызвавшего данное заболевание, НАИБОЛЕЕ точно?
- **(А)** Данный микроорганизм относится к нитеобразным грамотрицательным палочкам, входящим в состав нормальной микрофлоры полости рта
- **(Б)** Данный микроорганизм относится к анаэробным грамположительным палочкам, входящим в состав нормальной микрофлоры толстого кишечника
- **(В)** Данный микроорганизм относится к дрожжевым грибам, при инвазии тканей образующим гифы
- **(Г)** Данный микроорганизм относится к спирохетам, растущим только в культуре клеток

СЛУЧАЙ 49. У женщины 20 лет сегодня утром появилась сыпь. Последние несколько дней она ощущает легкий озноб и анорексию. При клиническом обследовании выявлена папулярная сыпь, билатерально расположенная на грудной клетке, животе и верхних конечностях, включая кисти. Ни везикул, ни петехий нет. Пальпируются шейные и подмышечные лимфатические узлы. Температура тела 38 °C. В общем анализе крови 9000 лейкоцитов с нормальной дифференциацией.

652. Какой один из следующих микроорганизмов с НАИБОЛЬШЕЙ вероятностью окажется причиной этого заболевания?
- **(А)** *Histoplasma capsulatum*
- **(Б)** *Coxiella burnetii*
- **(В)** *Neisseria meningitidis*
- **(Г)** *Treponema pallidum*

СЛУЧАЙ 50. У мальчика 10 лет, упавшего и оцарапавшего кожу бедра, развился целлюлит (кожа покрасневшая, горячая и болезненная). Через несколько дней лечения мазью с антибиотиками целлюлит постепенно разрешился. Однако 2 недели спустя у мальчика оказалась мутная и красноватая моча, лицо стало отечным. Предположительный диагноз — острый гломерулонефрит.

653. Какой результат с НАИБОЛЬШЕЙ вероятностью покажет окраска по Граму пробы из экссудата, взятого из поражения кожи?
(А) Грамположительные кокки, организованные в кластеры в виде гроздей винограда
(Б) Грамположительные кокки, организованные в цепочки
(В) Грамположительные диплококки
(Г) Грамотрицательные диплококки

654. Каковы причины помутнения мочи и отечности лица?
(А) Действие токсина
(Б) Прямая инвазия бактерий
(В) Действие иммунных комплексов
(Г) Действие клеточного иммунитета (гиперчувствительность замедленного типа)

Ответы (вопросы 594–654)

594 (Б) 595 (В) 596 (Г) 597 (Б) 598 (Г) 599 (А) 600 (Г) 601 (Г) 602 (А) 603 (В)
604 (А) 605 (Б) 606 (В) 607 (В) 608 (А) 609 (В) 610 (А) 611 (Б) 612 (В) 613 (Г)
614 (В) 615 (Б) 616 (Г) 617 (А) 618 (Г) 619 (Б) 620 (В) 621 (В) 622 (Б) 623 (Г)
624 (А) 625 (Г) 626 (А) 627 (В) 628 (Г) 629 (Б) 630 (В) 631 (А) 632 (Г) 633 (В)
634 (Г) 635 (Б) 636 (А) 637 (Б) 638 (Г) 639 (А) 640 (Б) 641 (А) 642 (В) 643 (В)
644 (Б) 645 (А) 646 (Б) 647 (Б) 648 (А) 649 (В) 650 (Г) 651 (В) 652 (Г) 653 (Б)
654 (В)

ЧАСТЬ XIII. USMLE. ПРАКТИЧЕСКИЙ ЭКЗАМЕН

Этот практический экзамен состоит из двух блоков, каждый из которых содержит 40 вопросов по микробиологии и иммунологии. Вы должны быть способны заполнить каждый блок за 50 мин. Пропорциональное соотношение вопросов, посвященных бактериологии, вирусологии, микологии, паразитологии и иммунологии, приблизительно такое же, как в USMLE. Вопросы подобраны случайным образом, т. е. они не сгруппированы по темам.

Все вопросы имеют от 4 до 10 вариантов ответа на выбор. Каждому вопросу соответствует единственный НАИЛУЧШИЙ ответ; вопросов типа «ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ» нет. Варианты ответов в основном представлены в алфавитном порядке. Ключ к ответу расположен в конце каждого блока.

Вопросы

Блок первый

Указания (вопросы 1–40). Следует выбрать ОДИН обозначенный буквой ответ, ЛУЧШИЙ для каждого вопроса.

1. Девочка 9 лет начала хромать во время игры в футбол. У нее жалобы на боль в ноге и в ответ на вопрос, где болит, она указывает точку в верхней части бедра. Температура тела выше 38 °С. При рентгенографии бедра обнаружена эрозия надкостницы. Назначен посев крови. Какой один из следующих микроорганизмов с НАИБОЛЬШЕЙ вероятностью окажется результатом посева?

(А) Грамотрицательные палочки, растущие на EMB-агаре, образующие пурпурные колонии с зеленым отливом

(Б) Грамположительные коагулазоположительные кокки, растущие на кровяном агаре, образующие зону чистого гемолиза

(В) Грамположительные палочки, растущие только в анаэробных условиях и образующие двойную зону гемолиза на кровяном агаре

(Г) Грамотрицательные диплококки, растущие на шоколадном агаре, оксидазоположительные и ферментирующие мальтозу

(Д) Грамположительные кокки, растущие на кровяном агаре, образующие зеленую зону гемолиза, не ингибируемые ни оптоцином, ни желчью

2. Ваш летний исследовательский проект включает изучение вирусов, вызывающих инфекции верхних дыхательных путей. Вы выделили вирус из глотки пациента и нашли, что его геномом является РНК. Более того, геном является комплементом вирусной мРНК внутри инфицированной клетки. Какое из следующих утверждений НАИБОЛЕЕ точно?

(А) Вирион содержит полимеразу

(Б) Геномная РНК обладает способностью инфицировать

(В) Геномная РНК сегментирована
(Г) Во время репликации синтезируется одноцепочечная ДНК
(Д) В геномной РНК закодирован полипептид-предшественник, который должен быть расщеплен протеазой

3. У мужчины 25 лет за последний год в анамнезе четыре эпизода фурункулов — абсцессов, вызванных *Staphylococcus aureus*. Какое из следующих условий с НАИБОЛЬШЕЙ вероятностью могло быть основным иммунологическим фактором, предрасполагающим к повторному возникновению фурункулов?
(А) Недостаточное количество С8-компонента комплемента в его плазме
(Б) Неспособность макрофагов представить антиген в ассоциации с белками МНС класса I
(В) Недостаточное выделение гранзимов из цитотоксических Т-клеток
(Г) Недостаточное количество IgG в его плазме

4. Вы прочитали статью, в которой говорится, что средний отит обычно вызывают неинкапсулированные штаммы *Haemophilus influenzae*. Вы удивлены этому. Какое из следующих утверждений НАИЛУЧШИМ образом объясняет, чем обосновано ваше удивление?
(А) У неинкапсулированных штаммов отсутствует эндотоксин
(Б) Неинкапсулированные штаммы не могут секретировать экзотоксин А
(В) Неинкапсулированные штаммы легко подвергаются фагоцитозу
(Г) Неинкапсулированные штаммы должны быстро гибнуть под действием ультрафиолетового света
(Д) Неинкапсулированные штаммы должны быть чувствительны к губительному действию цитотоксических Т-клеток

5. У ВИЧ-положительного мужчины 35 лет количество CD4-клеток составляет 50/мкл (норма 1000–1500). В течение нескольких недель температура пациента 38,5 °С и постоянная усталость. Другие симптомы отсутствуют и результаты клинического обследования показывают норму. Полный анализ крови, анализ мочи и рентгенография грудной клетки также в норме. В посевах крови, кала и мочи роста микрофлоры нет. При биопсии костного мозга обнаружены гранулемы, и в посеве выявлен рост микроорганизма, почкующегося при 37 °С, но продуцирующего гифы при 25 °С. Какой из следующих микроорганизмов является причиной с НАИБОЛЬШЕЙ вероятностью?
(А) *Aspergillus fumigatus*
(Б) *Cryptococcus neoformans*
(В) Виды *Mucor*
(Г) *Histoplasma capsulatum*
(Д) *Coccidioides immitis*

6. Женщина 70 лет длительное время страдает от ожогов значительной части поверхности тела. Несмотря на соответствующее лечение ожогов в госпитале у нее поднялась температура до 39 °С. Медсестра сообщила о появлении сине-зеленого гноя в повязках, покрывающих зону ожога. При

окраске гноя по Граму обнаружены грамотрицательные палочки, а тест на чувствительность к антибиотикам показал резистентность к большинству из них. Какой один из следующих микроорганизмов НАИБОЛЕЕ вероятно является причиной данного заболевания?
(А) *Nocardia asteroides*
(Б) *Vibrio vulnificus*
(В) *Bacteroides fragilis*
(Г) *Haemophilus influenzae*
(Д) *Pseudomonas aeruginosa*

7. У женщины 20 лет наблюдалось несколько эпизодов высокой лихорадки с потрясающими ознобами и тяжелой головной болью. Гематокрит 30%. Недавно она работала в Африке добровольцем в Корпусе мира. Какой один из следующих результатов НАИБОЛЕЕ вероятно можно увидеть в мазке пробы крови этой пациентки?
(А) Кислотоустойчивые палочки
(Б) Продолговатые (бананообразные) гаметоциты
(В) Несептированные гифы
(Г) Сферулы
(Д) Тахизоиты

8. Определенные микроорганизмы, такие как простейшие *Trypanosoma* и бактерии *Neisseria gonorrhoeae*, могут часто менять свои поверхностные антигены. Это позволяет им обходить нашу иммунную защиту. Какое одно из следующих утверждений НАИЛУЧШИМ образом объясняет, как происходят столь частые изменения антигенности?
(А) Вследствие транспозиции существующих генов в активные точки экспрессии
(Б) Вследствие приобретения новых плазмид при трансдукции
(В) Вследствие конъюгации, во время которой реципиент получает новые хромосомные гены
(Г) Вследствие новых мутаций, происходящих в «горячих точках» генома

9. У женщины 60 лет хирургически удалена аденокарцинома ободочной кишки. Ей было проведено несколько гемотрансфузий, самочувствие оставалось хорошим в течение трех недель после операции. В настоящее время у пациентки начались лихорадка, рвота и диарея. Посевы крови и кала на бактерии роста микрофлоры не дали, тесты на *Clostridium difficile* и поверхностный антиген гепатита В отрицательны. При биопсии печени обнаружены внутриядерные тельца включения. Какой один из следующих микроорганизмов НАИБОЛЕЕ вероятно может быть причиной?
(А) Цитомегаловирус
(Б) Вирус денге
(В) Вирус гепатита А
(Г) Ротавирус
(Д) Вирус желтой лихорадки

10. Какой один из иммуноглобулинов НАИЛУЧШИМ образом подходит под следующее описание: обнаруживается в плазме в виде димера с J-цепью;

проходя через клетки слизистой, он приобретает секреторную часть, которая защищает его от разрушения протеазами?
(А) IgM
(Б) IgG
(В) IgA
(Г) IgD
(Д) IgE

11. *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) и *Mycobacterium avium-complex* (MAC) — важные возбудители заболеваний, особенно у иммунокомпрометированных пациентов. (MAC также известен как *Mycobacterium avium-intracellulare*.) Какое одно из следующих утверждений относительно MTB и MAC НАИБОЛЕЕ точно?
(А) Клеточный иммунитет — наиболее важный механизм иммунной защиты против MTB, в то время как иммунитет, осуществляемый антителами, — наиболее эффективный механизм иммунной защиты против MAC
(Б) В клинической лаборатории MAC можно отличить от MTB по следующему условию: MAC образует колонии за 7 дней, а MTB — нет
(В) Полирезистентные штаммы MAC значительно менее распространены, чем полирезистентные штаммы MTB
(Г) MAC обитает в окружающей среде и не передается от человека к человеку, тогда как MTB обитает в организме человека и передается от человека к человеку

12. В лаборатории вирусолог изучала свойства ВИЧ. Она инфицировала одни и те же клетки одновременно ВИЧ и вирусом бешенства. (ВИЧ может инфицировать только человеческие CD4+ клетки, тогда как вирус бешенства инфицирует как клетки человека, так и клетки собаки.) Некоторые из прогенных вирионов были способны инфицировать клетки собаки, внутри которых она обнаружила ВИЧ-специфическую РНК. Какой один из следующих терминов НАИЛУЧШИМ образом описывает способность прогенного вируса инфицировать клетки собаки?
(А) Комплементация
(Б) Фенотипическое смешивание
(В) Реорганизация
(Г) Рекомбинация

13. Пациентка проходила курс лечения пенициллином по поводу эндокардита в течение последних 2 недель. В настоящее время у нее лихорадка и макулопапулярная эритематозная сыпь на груди и животе. В общем анализе мочи значительное повышение содержания белка. Если лихорадка, сыпь и протеинурия иммунологического происхождения, какой один из следующих компонентов иммунной системы причастен с НАИБОЛЬШЕЙ вероятностью?
(А) IgG и комплемент
(Б) IgE и гистамин
(В) ИЛ-2 и цитотоксические Т-клетки
(Г) Гамма-интерферон и макрофаги

14. Эндотоксин — основная причина септического шока и гибели, особенно госпитализированных пациентов. Какое из следующих утверждений относительно эндотоксина НАИБОЛЕЕ точно?
(А) Он фосфорилирует стимулирующий G-белок
(Б) Это полипептид с А-, В-субъединичной конфигурацией
(В) Он индуцирует синтез фактора некроза опухоли
(Г) Он находится главным образом в грамположительных палочках
(Д) При обработке его формальдегидом получается эффективная токсоидная вакцина

15. У девочки 12 лет утром развились судороги и она была срочно доставлена в больницу. При обследовании температура тела достигала 40 °С, ригидности шейных мышц нет. При КТ патологии не выявлено. Выполнена спинальная пункция, содержание глюкозы и белка в норме. При окраске спинномозговой жидкости по Граму ни микроорганизмов, ни нейтрофилов не выявлено. Девочка прошла курс лечения разными антибиотиками, но несмотря на это впала в кому и через два дня умерла. При рутинном посеве крови и спинномозговой жидкости роста микроорганизмов не получено. При аутопсии в мозге обнаружены эозинофильные тельца включения в цитоплазме нейронов. Какой один из следующих патогенов НАИБОЛЕЕ вероятно окажется причиной?
(А) Прионы
(Б) JC-вирус
(В) Вирус бешенства
(Г) Парвовирус В19
(Д) Вирус простого герпеса 1-го типа

16. У женщины 70 лет быстро развились лихорадка и продуктивный кашель с зеленоватой мокротой. Она не госпитализирована и не иммунокомпрометирована. При рентгенографии грудной клетки обнаружен инфильтрат в нижней доле левого легкого. Какие свойства из следующих НАИБОЛЕЕ описывают микроорганизм, обнаруженный в посеве мокроты?
(А) Грамположительные диплококки, образующие α-гемолитические колонии
(Б) Грамотрицательные диплококки, образующие оксидазоположительные колонии
(В) Грамположительные палочки, образующие β-гемолитические колонии
(Г) Грамотрицательные палочки, образующие оксидазоположительные колонии
(Д) Грамотрицательные кокки, растущие только в анаэробных условиях

17. Какое одно из следующих утверждений относительно функции хемокинов в иммунной защите НАИБОЛЕЕ точно?
(А) Хемокины связываются с рецепторами Т-клеток за пределами антиген-связывающих точек и активируют множество Т-клеток
(Б) Хемокины индуцируют генное переключение в В-клетках, что повышает количество синтезируемого IgE, предрасполагая к аллергиям

(В) Хемокины пенетрируют мембраны клеток-мишеней во время атаки цитотоксическими Т-клетками
(Г) Хемокины притягивают нейтрофилы к зоне бактериальной инфекции, таким образом внося вклад в формирование иммунной реакции

18. Какая одна из следующих пар бактерий продуцирует эндотоксин, действующий через АДФ-рибозилирование?
(А) *Salmonella typhi* и *Vibrio cholerae*
(Б) *Vibrio cholerae* и *Corynebacterium diphtheriae*
(В) *Salmonella typhi* и *Clostridium perfringens*
(Г) *Corynebacterium diphtheria* и *Staphylococcus aureus*
(Д) *Clostridium perfringens* и *Streptococcus pyogenes*

19. Какое одно из следующих утверждений относительно вируса гепатита С (HCV) и вируса гепатита D (HDV) НАИБОЛЕЕ точно?
(А) HCV передается с кровью, тогда как HDV — нет
(Б) Более половины случаев инфицирования HCV приводят к состоянию хронического носительства
(В) Против HCV существует эффективная вакцина, против HDV — нет
(Г) Как HCV, так и HDV относятся к дефектным РНК-вирусам и для репликации нуждаются в конкурентной инфекции HBV

20. Какое одно из следующих веществ с НАИБОЛЬШЕЙ вероятностью индуцирует реакцию IgM-антител без участия Т-клеток хелперов?
(А) Полисахарид бактериальной капсулы
(Б) Токсин синдрома токсического шока
(В) Связывание пенициллина и бычьего сывороточного альбуминового комплекса
(Г) Столбнячный токсоид

21. Женщина 25 лет в третьем триместре беременности обратилась в отделение неотложной помощи, сообщив, что около 12 ч назад почувствовала озноб и слабость. При обследовании температура тела составила 40 °С, но более ничего настораживающего не найдено. В посеве крови выявлен рост небольших грамположительных палочек, вызывающих β-гемолиз на кровяном агаре во время инкубации при комнатной температуре . Какая одна из следующих бактерий НАИБОЛЕЕ вероятно вызвала данное состояние?
(А) *Clostridium perfringens*
(Б) *Streptococcus pyogenes*
(В) *Bacillus cereus*
(Г) *Listeria monocytogenes*
(Д) *Brucella abortus*

22. Какое одно из следующих утверждений относительно типа действия антивирусных препаратов НАИБОЛЕЕ точно?
(А) Амантадин ингибирует вирус гриппа А, подавляя действие РНК-полимеразы, переносимой вирионом
(Б) Фоскарнет ингибирует вирус ветряной оспы, подавляя действие РНК-полимеразы, переносимой вирионом

(В) Действие ацикловира на инфицированные вирусом герпеса клетки более выражено, чем на не инфицированные клетки, поскольку первые содержат фермент, эффективно фосфорилирующий ацикловир
(Г) Азидотимидин ингибирует ВИЧ, подавляя синтез вирусной мРНК более эффективно, чем синтез клеточной РНК
(Д) Индинавир блокирует репликацию ВИЧ, ингибируя протеазу, необходимую для связывания оболочечного белка gp120 с CD8-белком на поверхности Т-клеток

23. Какое одно из следующих заболеваний с НАИБОЛЬШЕЙ вероятностью вызвано реакцией гиперчувствительности замедленного типа?
(А) Сывороточная болезнь
(Б) Постстрептококковый гломерулонефрит
(В) Системная красная волчанка
(Г) Гемолитическая болезнь новорожденных
(Д) Контактный дерматит

24. Представители рода *Mycobacterium* лучше поддаются окрашиванию по кислотоустойчивой методике, чем по методике Грама. Какое одно из нижеследующих утверждений НАИЛУЧШИМ образом объясняет это?
(А) Отсутствие у них клеточной стенки не позволяет им абсорбировать кристаллический фиолетовый
(Б) Их очень тонкая клеточная стенка не задерживает кристаллический фиолетовый
(В) Наличие у них толстой полисахаридной капсулы препятствует проникновению раствора йодина
(Г) Большое количество липида в их клеточной стенке препятствует проникновению кристаллического фиолетового

25. У мужчины 50 лет после трансплантации трупной почки произошло отторжение, несмотря на прием иммуносупрессивных препаратов. В настоящее время у него наблюдается почечная недостаточность с pH крови 7,31. Вчера у пациента появилась боль около левого глаза, нараставшая по интенсивности. При обследовании температура тела составляла 37,5 °С, кожа около глаза отечна и некротизирована. При микроскопии биоптата, взятого из области поражения, обнаружены несептированные гифы с прямоугольным ветвлением. Инфицирование каким одним из следующих микроорганизмов НАИБОЛЕЕ вероятно вызвало такое состояние?
(А) *Candida albicans*
(Б) *Coccidioides immitis*
(В) *Cryptococcus neoformans*
(Г) *Histoplasma capsulatum*
(Д) Виды *Mucor*

26. Женщина 60 лет четыре дня назад перенесла операцию по поводу карциномы яичника, ей был установлен мочевой катетер. В настоящее время у нее наблюдается подъем температуры до 39 °С, в мочеприемнике — мутная моча. При окраске мочи по Граму обнаружено множество нейтрофилов и грамотрицательных кокков, собранных в цепочки. Какой один

из следующих результатов НАИБОЛЕЕ вероятно будет получен после посева мочи?

(А) α-Гемолитические колонии на кровяном агаре, чувствительные к оптоцину

(Б) β-Гемолитические колонии на кровяном агаре, чувствительные к бацитрацину

(В) Негемолитические колонии на кровяном агаре, гидролизирующие гиппурат

(Г) Негемолитические колонии на кровяном агаре, растущие в 6,5%-м растворе NaCl

27. У мужчины 40 лет в течение двух недель отмечается спутанность сознания, сегодня утром наблюдалось развитие большого судорожного припадка. Пациент ВИЧ-положителен, количество CD4-клеток 100/мкл. При обследовании температура тела составила 37,5 °С, остальные данные в пределах нормы. При МРТ обнаружено несколько кавитарных поражений мозга по типу «расширяющихся кругов». За пределы США не выезжал, работает менеджером в супермаркете, строго придерживается вегетарианской диеты и имеет несколько домашних животных: собаку, кошку, попугая и черепаху. Какой один из следующих микроорганизмов НАИБОЛЕЕ вероятно вызвал данное состояние?

(А) *Toxocara canis*

(Б) *Toxoplasma gondii*

(В) *Taenia saginata*

(Г) *Trichinella spiralis*

(Д) *Tripanosoma cruzii*

28. Появление антибиотикорезистентных бактерий, особенно среди кишечных грамотрицательных палочек, крайне важно. Формирование резистентности чаще всего происходит при участии половых пилей и последующего трансфера плазмид, несущих один или более транспозонов. Какое одно из следующих названий НАИЛУЧШИМ образом описывает этот процесс?

(А) Конъюгация

(Б) Комбинация

(В) Трансформация

(Г) Трансдукция

(Д) Транслокация

29. Какое одно из следующих утверждений относительно диагностики, лечения и профилактики ВИЧ НАИБОЛЕЕ точно?

(А) Препарат зидовудин «прерывает цепь», т. е. ингибирует растущую полипептидную цепь, вызывая неправильное считывание вирусной мРНК

(Б) Препарат ламивудин (3TC) действует, связываясь с интеразой, что препятствует интеграции вирусной ДНК в ДНК клетки

(В) При скрининговом тестировании на ВИЧ тест ELISA выявляет наличие антител к белку p24 ВИЧ

(Г) Большим препятствием для разработки вакцины против ВИЧ является наличие множества серологических типов белка p24

30. Какое одно из следующих утверждений относительно гаптенов НАИБОЛЕЕ точно?
(А) Это полипептиды, устойчивые к протеолитическому расщеплению в антигенпрезентирующих клетках
(Б) Гаптены связываются с белками MHC класса II, но не класса I
(В) Гаптены не способны индуцировать антитела, не будучи связанными с белком-носителем
(Г) Гаптены активируют комплемент, связываясь с Fc-фрагментом IgG

31. У мужчины 20 лет наблюдаются выделения из уретры. При окраске гноя по Граму обнаружено множество нейтрофилов, бактерий не обнаружено. Какой один из следующих микроорганизмов НАИБОЛЕЕ вероятно вызвал данное состояние?
(А) *Treponema pallidum*
(Б) *Haemophilus ducreyi*
(В) *Mycobacterium marinum*
(Г) *Candida albicans*
(Д) *Chlamydia trachomatis*

32. Какое одно из следующих утверждений относительно иммунной защиты против вирусов НАИБОЛЕЕ точно?
(А) IgA оказывают основной антивирусный эффект, усиливая цитопатический эффект естественных клеток-киллеров — процесс, называемый клеточной цитотоксичностью, обусловленной антителами
(Б) IgG играют ведущую роль в нейтрализации инфицирующей способности вируса во время первичной инфекции
(В) Комплексы IgE и вирусов вызывают воспалительный артрит, наблюдаемый при тяжелых вирусных инфекциях, таких как гепатит B и краснуха
(Г) Интерфероны оказывают свое антивирусное действие, индуцируя рибонуклеазу, разрушающую вирусную мРНК, но не мРНК клетки
(Д) Интерфероны оказывают свое антивирусное действие против вирусов с РНК-геномом, но не против вирусов с ДНК-геномом

33. Для аллергического ринита характерны чихание, отделяемое из носа, заложенность в носу, зуд в глазах и в носу. Лица с аллергическим ринитом имеют «X», который связывается с высокоаффинными рецепторами на «Y». При повторном воздействии антигена «Y» пациента с аллергическим ринитом дегранулирует, выделяя «Z» и другие медиаторы. Какая одна из следующих подборок НАИЛУЧШИМ образом описывает X, Y и Z?
(А) X — это IgE, Y — макрофаги и Z — фактор некроза опухоли
(Б) X — это IgE, Y — базофилы и Z — гистамин
(В) X — это IgG, Y — эозинофилы и Z — гистамин
(Г) X — это IgG, Y — нейтрофилы и Z — фактор некроза опухоли
(Д) X — это IgA, Y — эозинофилы и Z — интерлейкин-5

34. Произошла вспышка послеоперационной раневой инфекции, вызванной *Staphylococcus aureus*. Сотрудники отдела по борьбе с инфекциями попросили определить, не мог ли этот микроорганизм быть занесен кем-либо из персонала операционной. Исходя из ваших знаний нормальной микрофлоры, какая одна из следующих частей тела с НАИБОЛЬШЕЙ вероятностью является местом локализации этого микроорганизма?
(А) Толстый кишечник
(Б) Десны
(В) Нос
(Г) Глотка
(Д) Влагалище

35. ВИЧ-положительный мужчина 35 лет, количество CD4-клеток равно 30, жалуется на то, что «не может вспомнить простейших вещей». Вы подозреваете у него деменцию. При МРТ выявлено несколько широко разбросанных поражений головного мозга. В течение следующих 4 месяцев у пациента появились дефекты полей зрения, развился паралич, и он умер. При аутопсии обнаружено, что многие нейроны головного мозга утратили миелин и содержат внутриядерные включения. Электронная микроскопия показала, что включения содержат безоболочечные вирусы. Какой один из следующих вирусов НАИБОЛЕЕ вероятно служит причиной?
(А) Аденовирус
(Б) Цитомегаловирус
(В) Вирус простого герпеса
(Г) JC-вирус
(Д) Вирус Коксаки

36. У мужчины 75 лет с загрудинной болью диагностирована стенокардия, обусловленная сифилитическим аортитом с поражением коронарных артерий. Какой один из следующих способов диагностики сифилиса НАИБОЛЕЕ вероятно был использован в данном случае?
(А) Посев крови
(Б) Посев на среду Тайера–Мартина (шоколадный агар с антибиотиками)
(В) Выявление антител к кардиолипину в крови пациента
(Г) Определение трепонемного антигена в крови пациента
(Д) Вестерн-блоттинг-анализ

37. У женщины 22 лет эритематозная сыпь на лице и на скуловых дугах, которая усиливается после пребывания на солнце. Она потеряла около 4,5 кг веса и большую часть времени чувствует себя усталой. Температура тела при измерениях несколько раз была выше 37 °С. При клиническом обследовании отклонений не выявлено, за исключением сыпи. При лабораторном исследовании гемоглобин составил 11, лейкоциты 5500. В общем анализе мочи обнаружен альбумин, эритроцитов, лейкоцитов и бактерий нет. Какая одна из нижеследующих находок НАИБОЛЕЕ вероятно может быть обнаружена при данном заболевании?
(А) Снижение количества Т-клеток хелперов (CD4+)
(Б) Высокий уровень антител к двухцепочечной ДНК
(В) Повышение количества цитотоксических (CD8+) Т-клеток

(Г) Низкий уровень С1-ингибиторов
(Д) Низкая бактерицидная активность нейтрофилов

38. Какое одно из следующих утверждений о бактерицидных препаратах, ингибирующих синтез нуклеиновых кислот бактерий, НАИБОЛЕЕ точно?
(А) Хинолоны, такие как ципрофлоксацин, ингибируют РНК-полимеразу в бактериях, действуя как аналоги нуклеиновых кислот
(Б) Рифампин ингибирует РНК-полимеразу в бактериях, связываясь с ферментом и ингибируя мессенджеры РНК-синтеза
(В) Сульфаниламиды ингибируют ДНК-полимеразу в бактериях, прекращая удлинение цепи
(Г) Триметоприм ингибирует ДНК-полимеразу в бактериях, препятствуя раскручиванию двухцепочечной ДНК

39. Какое одно из следующих утверждений относительно парвовируса В19 НАИБОЛЕЕ точно?
(А) Парвовирус В19 имеет двухцепочечный ДНК-геном, но нуждается в ДНК-полимеразе в вирионе, поскольку его репликация происходит в цитоплазме
(Б) Парвовирус В19 передается главным образом при половом контакте
(В) Парвовирус В19 вызывает тяжелую анемию, поскольку в первую очередь инфицирует предшественники эритроцитов
(Г) Пациентов, инфицированных парвовирусом В19, выявляют в лаборатории при помощи холодового агглютинационного теста
(Д) Пациентов с диссеминированным заболеванием, вызванным парвовирусом В19, следует лечить ацикловиром

40. Какой один из следующих лабораторных тестов будет НАИЛУЧШИМ для определения числа CD4+ клеток у пациента, инфицированного ВИЧ?
(А) Агглютинация
(Б) Иммуноферментный анализ (ELISA)
(В) Метод проточной цитометрии
(Г) Иммуноэлектрофорез
(Д) Реакция Ухтерлони

Ответы на вопросы первого блока

1 (Б)	2 (А)	3 (Г)	4 (В)	5 (Г)	6 (Д)	7 (Б)	8 (А)	9 (А)	10 (В)
11 (Г)	12 (Б)	13 (А)	14 (В)	15 (В)	16 (А)	17 (Г)	18 (Б)	19 (Б)	20 (А)
21 (Г)	22 (В)	23 (Д)	24 (Г)	25 (Д)	26 (Г)	27 (Б)	28 (А)	29 (В)	30 (В)
31 (Д)	32 (Г)	33 (Б)	34 (В)	35 (Г)	36 (В)	37 (Б)	38 (Б)	39 (В)	40 (В)

Блок второй

1. У девочки 4 лет папулярные и пустулярные поражения на лице, из которых выделяется медового цвета серозная жидкость. На основании клинических данных вы ставите диагноз импетиго. При окраске экссудата

по Граму обнаружены грамположительные кокки в цепочках, при посеве выявлен рост β-гемолитических колоний на кровяном агаре. Какое одно из следующих последствий НАИБОЛЕЕ опасно?
(А) Кровавая диарея
(Б) Нарушения зрения
(В) Паралич лицевого нерва (паралич Белла)
(Г) Появление эритроцитов и альбумина в моче
(Д) «Ржавая» мокрота

2. Очищенный геном некоторых РНК-вирусов проникает в клетки и вызывает продукцию прогенных вирусов, т. е. геном обладает способностью инфицировать. Какое одно из следующих утверждений относительно этих вирусов НАИБОЛЕЕ точно?
(А) Они имеют сегментированный геном
(Б) Они имеют полимеразу в вирионе
(В) Их геномная РНК двухцепочечная
(Г) В них закодирована протеаза, расщепляющая полипептид-предшественник
(Д) Их геномная РНК имеет ту же последовательность, что и мРНК

3. Мужчине 77 лет необходимо лечение пенициллином по поводу энтерококкового эндокардита, но у него в анамнезе тяжелая реакция на пенициллин. Тем не менее ему был выполнен кожный тест с использованием пенициллоилполилизина в качестве антигена. Что одно из следующего НАИБОЛЕЕ вероятно произойдет в случае, если тест окажется положительным?
(А) Антиген образует иммунные комплексы с IgG
(Б) Антиген активирует CD4+ Т-клетки и макрофаги
(В) Антиген активирует альтернативный путь комплемента
(Г) Антиген активирует CD8+ Т-клетки за счет связывания с MHC-белками
(Д) Антиген перекрестно связывает IgE на тучных клетках и вызывает выброс гистамина

4. Какое одно из следующих утверждений относительно окраски по Граму НАИБОЛЕЕ точно?
(А) После добавления кристаллического фиолетового и йода как грамположительные, так и грамотрицательные бактерии становятся голубыми
(Б) Если вы забыли покрасить дополнительным красителем (сафранин или основной фуксин), как грамположительные, так и грамотрицательные бактерии станут голубыми
(В) Если вы забыли зафиксировать нагреванием, как грамположительные, так и грамотрицательные бактерии станут голубыми
(Г) Единственная причина, по которой бактерии имеют различный цвет при этой окраске, в том, что у грамположительных бактерий есть липид в мембране, тогда как у грамотрицательных его нет

5. Мужчина 35 лет с количеством CD4-клеток, равным 50, поступил с кожным узлом на грудной клетке. Узел 3 см в диаметре, не красный, не горя-

чий, безболезненный. По его словам, узел медленно увеличивался в размерах в течение последних 3 недель. Выполнена биопсия узла, и патолог по телефону сообщил, что у пациента диссеминированный криптококкоз. Что одно из следующего НАИЛУЧШИМ образом описывает картину, которую увидел патолог в пробе из биоптата?
(А) Сферулы
(Б) Несептированные гифы
(В) Зародышевые трубки
(Г) Почкующиеся дрожжевые грибы с толстой капсулой
(Д) Септированные гифы с ветвлением под острым углом

6. Женщина 22 лет жалуется на персистирующий непродуктивный кашель и лихорадку до 38 °С, которые медленно развиваются в течение последних 4 дней. При клиническом обследовании выявлены некоторые хрипы в основании левого легкого. На рентгенограмме грудной клетки виден пятнистый инфильтрат. Пациентка работает секретарем в адвокатской конторе и в последнее время никуда не выезжала. Она не иммунокомпрометирована, и в последнее время не была госпитализирована. В пробе ее плазмы происходит агглютинация эритроцитов при 4 °С, но не при 37 °С. Что одно из следующего НАИЛУЧШИМ образом описывает микроорганизм, который с НАИБОЛЬШЕЙ вероятностью является причиной заболевания?
(А) Очень маленькая бактерия, не имеющая бактериальной стенки
(Б) Грамотрицательный диплококк с большой капсулой
(В) Кислотоустойчивая палочка, образующая колонии в течение 7 дней
(Г) Жгутиковая грамположительная слабо кислотоустойчивая палочка
(Д) Грамположительная палочка, облигатный внутриклеточный паразит

7. Мать четырехлетнего ребенка обратила внимание, что он плохо спит и жалуется на зуд в анальной зоне. Вы подозреваете у ребенка острицы. Какой один из следующих методов диагностики НАИЛУЧШИМ образом подходит в данном случае?
(А) Исследование кала на наличие цист
(Б) Исследование кала на наличие трофозоитов
(В) Исследование мазка крови на наличие микрофилярий
(Г) Определение титра IgE-антител против микроорганизма
(Д) Исследование с помощью прозрачной липкой ленты на наличие яиц

8. Какое одно из нижеследующих утверждений относительно бактериальных спор НАИБОЛЕЕ точно?
(А) Из одной споры выходит одна бактерия
(Б) Споры продуцируются главным образом внутри эритроцитов человека
(В) Споры погибают от кипячения на уровне моря, но не на высоте
(Г) Их продуцируют только анаэробы в присутствии кислорода
(Д) Споры содержат эндотоксин, который вносит вклад в их способность вызывать заболевания

9. У женщины 22 лет температура около 38 °С и анорексия в течение последних 2 дней, утром появились признаки желтухи. При обследовании обнаружено, что печень увеличена и болезненна. Общий билирубин 5 мг/дл

(норма <1), уровень трансаминаз повышен. Пациентка прошла полный курс вакцинации против гепатита В 2 года назад, но вакцину от гепатита А не получала. При исследовании серологических проб на гепатиты получены следующие результаты: HAV-IgM — отрицательный, HAV-IgG — положительный, HBsAg — отрицательный, HBsAb — положительный, HBcAb — отрицательный, HCV-Ab — положительный. Какое одно из следующих утверждений НАИБОЛЕЕ точно?

(А) По-видимому, в настоящее время у пациентки гепатит А, вероятно, она не была инфицирована HBV и перенесла гепатит С в прошлом
(Б) По-видимому, в настоящее время у пациентки гепатит А, вероятно, она была инфицирована HBV и перенесла гепатит С в прошлом
(В) Пациентка была инфицирована HAV в прошлом, вероятно, не была инфицирована HBV и, по-видимому, в настоящее время инфицирована гепатитом С
(Г) Пациентка была инфицирована HAV в прошлом, по-видимому, в настоящее время инфицирована гепатитом В и, вероятно, перенесла гепатит С в прошлом

10. Какое одно из следующих утверждений относительно функции различных классов антител НАИБОЛЕЕ точно?

(А) IgA действуют как антигенные рецепторы на поверхности В-клеток
(Б) IgG активируют альтернативный путь комплемента, что приводит к выработке С3а, который разрушает стенку бактериальной клетки
(В) IgG связываются с поверхностью бактерии и облегчают тем самым поглощение этой бактерии фагоцитами
(Г) IgM защищают от паразитов, таких как нематоды
(Д) IgE блокируют связывание вирусов со слизистой оболочкой кишечника

11. Мальчик 6 лет при падении получил глубокую рану ржавым гвоздем, проткнувшим его бедро. Его мать вытащила гвоздь и промыла рану водой с мылом. На следующее утро у него поднялась температура до 39 °С, бедро распухло и стало очень болезненным. В отделении неотложной помощи была отмечена крепитация (газ в тканях). При окраске экссудата из раны по Граму обнаружены большие грамположительные палочки. Какая одна из следующих причин НАИБОЛЕЕ вероятна?

(А) *Actinomyces israelii*
(Б) *Clostridium perfringens*
(В) *Clostridium tetani*
(Г) *Listeria monocytogenes*
(Д) Комплекс *Mycobacterium fortuitum-chelonei*
(Е) *Nocardia asteroides*
(Ж) *Pseudomonas aeruginosa*

12. Наиболее распространенными типами вирусных вакцин являются убитая вакцина и живая ослабленная вакцина. Какое одно из следующих утверждений относительно этих вакцин НАИБОЛЕЕ точно?

(А) Убитые вакцины индуцируют более длительно сохраняющуюся реакцию по сравнению с живыми ослабленными вакцинами

(Б) Убитые вакцины более не применяются в США, поскольку они не индуцируют секрецию IgA
(В) Убитые вакцины индуцируют более широкий спектр иммунных реакций, чем живые ослабленные вакцины
(Г) Убитые вакцины более безопасны для иммунокомпрометированных пациентов, чем живые ослабленные вакцины

13. Какое одно из следующих утверждений относительно анафилактической (тип I) и иммунокомплексной гиперчувствительности (тип III) НАИБОЛЕЕ точно?
(А) IgE участвуют как в анафилактической, так и опосредованной иммунными комплексами гиперчувствительности
(Б) Комплемент участвует как в анафилактической, так и иммунокомплексной гиперчувствительности
(В) Обычно для запуска анафилактической реакции нужно меньшее количество антигенов, чем для иммунокомплексной
(Г) Нейтрофилы играют более важную роль в анафилактической реакции, чем в иммунокомплексной

14. Заболевание, вызванное какой из следующих бактерий, можно предупредить при помощи токсоидной вакцины?
(А) *Actinomyces israelii*
(Б) *Bacteroides fragilis*
(В) *Borrelia burgdorferi*
(Г) *Corynebacterium diphtheriae*
(Д) *Haemophilus influenzae*
(Е) *Listeria monocytogenes*
(Ж) *Neisseria meningitidis*
(З) *Salmonella typhi*
(И) *Streptococcus pneumoniae*
(К) *Yersinia pestis*

15. У женщины 50 лет постепенно нарастала головная боль, ставшая особенно тяжелой в течение последних 3 недель. Обследование показало, что она дезориентирована во времени, месте и личности, температура тела 39 °C. При исследовании спинномозговой жидкости белок и сахар были в норме, лимфоцитов 17 клеток. При окраске спинномозговой жидкости по Граму бактерий не обнаружено. При МРТ выявлено рентгенопрозрачное поражение размером 2 см в височной доле. Была выполнена биопсия мозга. При окраске биоптата по Гимзе обнаружены многоядерные гигантские клетки с внутриядерными тельцами включения. Какой один из следующих микроорганизмов НАИБОЛЕЕ вероятно вызвал данное состояние?
(А) Аденовирус
(Б) Вирус Коксаки
(В) Цитомегаловирус
(Г) Вирус простого герпеса 1-го типа
(Д) Вирус гриппа

(Е) Вирус кори
(Ж) Парвовирус B19
(З) Полиовирус
(И) Прион
(К) Вирус бешенства

16. Мужчина 80 лет 3 дня назад перенес операцию по удалению карциномы ободочной кишки. До сегодняшнего утра чувствовал себя хорошо, затем у него поднялась температура до 39 °С, появились жалобы на сильную боль в животе. При обследовании обнаружен «живот-доска», признак перитонита. Был доставлен в операционную, где установлена несостоятельность анастомоза с истечением кишечного содержимого в брюшную полость. Выявлен экссудат со зловонным запахом. При окраске перитонеального экссудата по Граму обнаружено множество грамотрицательных палочек. Какая одна из следующих пар бактерий с НАИБОЛЬШЕЙ вероятностью стала причиной этой инфекции?
(А) *Escherichia coli* и *Brucella melitensis*
(Б) *Enterobacter cloacae* и *Salmonella enteritidis*
(В) *Fusobacterium nucleatum* и *Bacteroides fragilis*
(Г) *Haemophilus influenzae* и *Actinomyces israelii*
(Д) *Shigella dysenteriae* и *Serratia marcescens*

17. Какое одно из следующих утверждений относительно первичной и вторичной реакции антител НАИБОЛЕЕ точно?
(А) IgM, вырабатываемый при первичной реакции, производится в основном В-клетками памяти
(Б) При первичном ответе лаг-фаза короче, чем при вторичном
(В) При первичном ответе продуцируются В-клетки памяти, но Т-клетки памяти не образуются
(Г) Антиген обязательно презентируется при первичном ответе, но не при вторичном
(Д) Количество IgG, образованных при вторичном ответе, больше, чем при первичном

18. У мужчины 70 лет, проходящего курс химиотерапии по поводу лейкемии, развились лихорадка до 40 °С, два эпизода потрясающего озноба, АД упало до 80/20 мм рт. ст. Какой один из следующих факторов НАИБОЛЕЕ вероятно может быть причиной этих лихорадки, ознобов и гипотензии?
(А) Коагулаза
(Б) Дипиколиновая кислота
(В) Гликокаликс
(Г) Липид А
(Д) Миколовая кислота
(Е) Пили
(Ж) Полисахаридная капсула

19. Женщина 22 лет поступила в отделение с «худшей болью в горле, которая с ней случалась когда-либо в жизни». Кроме того, она жалуется на слабость и анорексию. Пациентка не иммунокомпрометирована, госпитали-

заций в последнее время не имела. При обследовании температура тела составила 38 °С, глотка воспалена, имеется некоторая билатеральная болезненность шейных узлов. На языке и глотке белый налет отсутствует. В посеве из глотки обнаружен рост β-гемолитических колоний на кровяном агаре, резистентных к оптоцину. Какой один из следующих микроорганизмов НАИБОЛЕЕ вероятно может быть причиной такого состояния?

(А) *Candida albicans*
(Б) Вирус Эпштейна–Барр
(В) Парвовирус B19
(Г) *Pneumocystis carinii*
(Д) Полиовирус
(Е) *Serratia marcescens*
(Ж) *Streptococcus mutans*
(З) *Streptococcus pneumoniae*
(И) *Streptococcus pyogenes*
(К) *Strongyloides stercoralis*

20. Какое одно из следующих утверждений относительно пути комплемента НАИБОЛЕЕ точно?

(А) C5a осуществляет хемотаксис и привлекает нейтрофилы к зоне инфекции
(Б) C5b играет важную роль в опсонизации грамотрицательных бактерий
(В) C3a является фактором, ускоряющим разрушение, и вызывает быструю гибель бактерий
(Г) C1 связывается с поверхностью грамотрицательных бактерий, что инициирует классический путь
(Д) Мембранный атакующий комплекс продуцируется в классическом пути, но не в альтернативном

21. У женщины 65 лет наблюдаются симптомы деменции. При МРТ обнаружена значительная кортикальная атрофия. Было определено, что у нее очень высокое внутрижелудочковое давление, для устранения которого наложен вентрикулоперитонеальный шунт (от мозга, с туннелированием под кожей, в брюшную полость). Три недели спустя у пациентки развилась лихорадка до 38 °С, общее недомогание и анорексия, но других симптомов не было. Какое одно из следующих утверждений НАИЛУЧШИМ образом описывает НАИБОЛЕЕ вероятный микроорганизм, вызвавший эти симптомы?

(А) Грамположительный кокк, не способный сворачивать плазму крови
(Б) Изогнутая грамотрицательная палочка, продуцирующая уреазу
(В) Кислотоустойчивая палочка, не растущая на бактериологических средах
(Г) Облигатный внутриклеточный паразит, образующий цитоплазматические тельца включения
(Д) Спирохета, индуцирующая антитела, агглютинирующие липиды бычьего сердца

22. Были выделены два полиовируса-мутанта, один мутировавший по гену X, другой по гену Y. Если клетка инфицирована одним из этих мутантов,

репродукции вируса не происходит. Что одно из следующего произойдет НАИБОЛЕЕ вероятно при инфицировании клетки обоими мутантами?
(А) Между продуктами генов-мутантов может произойти комплементация, и в этом случае будут получены как X-, так и Y-вирусы
(Б) Может произойти фенотипическое смешивание, и в этом случае будут получены как X-, так и Y-вирусы
(В) Может произойти реорганизация геномных сегментов, и в этом случае будут получены как X-, так и Y-вирусы
(Г) Геном может быть переписан в ДНК, и в этом случае будут получены как X-, так и Y-вирусы

23. У женщины 40 лет в анамнезе билатеральное воспаление мелких суставов кистей. Вы подозреваете ревматоидный артрит. Какое одно из следующих утверждений относительно патогенеза этого заболевания НАИБОЛЕЕ точно?
(А) Заболевание вызвано сенсибилизацией CD4+ Т-лимфоцитов и макрофагов, инвазировавших сустав
(Б) Заболевание вызвано антителами против человеческих IgG-формирующих иммунных комплексов внутри сустава
(В) Заболевание вызвано выбросом медиаторов из тучных клеток, когда возбудитель из внешней среды перекрестно связывается с IgE внутри сустава
(Г) Заболевание вызвано суперантигенами, индуцирующими выброс большого количества лимфокинов из Т-клеток хелперов внутри суставов

24. Ниже перечислены пять бактерий и способ их передачи. Какая одна из этих пар НАИБОЛЕЕ точна?
(А) *Borrelia burgdorferi* — укус москита
(Б) *Coxiella burnetii* — помет летучих мышей
(В) *Haemophilus influenzae* — водные аэрозоли
(Г) *Rickettsia rickettsiae* — контаминированная пища
(Д) *Yersinia pestis* — укус блохи

25. Мужчина 70 лет с лейкемией, вначале реагировавший на проведение химиотерапии, в настоящее время — рефрактерен. Ему выполнена пересадка костного мозга, он получает большие дозы циклоспорина А и преднизона. Через три недели после пересадки температура поднялась до 39 °С, появился кашель с гнойной мокротой. При рентгенографии грудной клетки обнаружена пневмония. При окраске мокроты по Граму доминирующий микроорганизм не выявлен, но обработка КОН препарата мокроты показала наличие септированных гиф с параллельными стенками и ветвлением под острым углом. Какой один из следующих микроорганизмов НАИБОЛЕЕ вероятно может быть причиной этой пневмонии?
(А) *Aspergillus fumigatus*
(Б) *Candida albicans*
(В) *Coccidioides immitis*
(Г) *Cryptococcus neoformans*
(Д) *Rhizopus nigricans*

26. У женщины 20 лет накануне началась тяжелая диарея. Она только что вернулась из 3-недельной турпоездки в Перу, где употребила какое-то количество сырых морепродуктов на прощальной вечеринке. В настоящее время у нее водянистая диарея до 20 позывов в день, она ощущает сильную слабость и головокружение. Ее кал гуаяк-отрицателен (тест, определяющий, есть ли в кале кровь). При окраске пробы кала по Граму обнаружены изогнутые грамотрицательные палочки. Какой один из следующих микроорганизмов НАИБОЛЕЕ вероятно может быть причиной этой диареи?

(А) *Bacteroides fragilis*
(Б) *Campylobacter jejuni*
(В) *Entamoeba histolytica*
(Г) *Helicobacter pylori*
(Д) *Shigella dysenteriae*
(Е) *Vibrio cholerae*
(Ж) *Yersinia enterocolitica*

27. У мужчины 50 лет умеренная головная боль, персистирующая в течение нескольких месяцев. За последние несколько дней появились тошнота, рвота и смазанное зрение. При МРТ обнаружено несколько кистоподобных образований в паренхиме головного мозга. Много лет пациент жил на маленьком острове в Карибском море. На основании положительного серологического теста был выставлен диагноз нейроцистицеркоз. Какой один из следующих путей передачи НАИБОЛЕЕ вероятно может быть причиной этого заболевания?

(А) Укус песчаной мухи
(Б) Укус москита
(В) Половой контакт
(Г) Проглатывание личинок простейших при употреблении в пищу сырой рыбы
(Д) Проглатывание яиц простейших с контаминированной пищей
(Е) Пенетрация кожи простейшими при хождении босиком
(Ж) Пенетрация кожи простейшими при купании в пресной воде

28. Женщина 30 лет с ревматизмом в анамнезе последние 2 недели испытывает лихорадку. При клиническом обследовании обнаружен новый шум в сердце. Вы заподозрили эндокардит и выполнили посев крови. Обнаружен стрептококк из группы зеленящих, идентифицированный позднее как *Streptococcus sanguis*. Где в организме с НАИБОЛЬШЕЙ вероятностью может находиться резервуар для этого микроорганизма?

(А) Толстый кишечник
(Б) Полость рта
(В) Кожа
(Г) Желудок
(Д) Влагалище

29. Какое одно из следующих утверждений относительно полиовируса НАИБОЛЕЕ точно?

(А) Полиовирус остается латентным внутри сенсорных ганглиев, и реактивация происходит в первую очередь у иммунокомпрометированных пациентов
(Б) Во время репликации живого ослабленного вируса в оральной вакцине может произойти обратная мутация, способная вызвать паралитический полиомиелит
(В) Повсеместное распространение убитой вакцины в странах Северной и Южной Америки привело к практически полному исчезновению полиомиелита в этих частях света
(Г) Современные рекомендации заключаются в назначении живой ослабленной вакцины в первые три этапа иммунизации для предохранения ребенка от превращения в резервуар, с последующей поддержкой при помощи убитой вакцины

30. Какое одно из следующих утверждений относительно групп крови АВ0 и Rh НАИБОЛЕЕ точно?
(А) Людей с группой 0 называют универсальными реципиентами, поскольку у них имеются антитела против субстанции Н, но нет антител против А- и В-антигенов
(Б) Если отец Rh-положителен, а мать Rh-отрицательна, гемолитическая болезнь новорожденного разовьется только в том случае, если ребенок Rh-отрицателен
(В) Rh-отрицательные люди обычно имеют антитела к Rh-антигену, поскольку они подверглись воздействию перекрестно реагирующего антигена, расположенного на бактериях в толстом кишечнике
(Г) Если кровь группы А перелить человеку с группой В, будет активирован комплемент, и мембраноатакующие комплексы вызовут лизис эритроцитов группы А

31. Мужчина 25 лет 3 дня назад упал с мотоцикла, получив при этом тяжелую черепно-мозговую травму. С момента травмы у него отмечалась ликворея из носа, а сейчас развилась тяжелая головная боль. Температура 39 °С, а при осмотре установлено напряжение шейных мышц. Выполнена спинальная пункция, и обнаружено, что спинномозговая жидкость мутная и содержит 5000 лейкоцитов/мкл, 90% из которых — нейтрофилы. Какой один из следующих результатов с НАИБОЛЬШЕЙ вероятностью будет получен при лабораторном исследовании спинномозговой жидкости?
(А) Грамотрицательные палочки, растущие только в анаэробных условиях
(Б) Подвижные спирохеты, образующие β-гемолитические колонии на кровяном агаре
(В) Грамотрицательные кокки, образующие α-гемолитические колонии на кровяном агаре
(Г) Грамположительные кокки, растущие только в присутствии 6,5%-го раствора NaCl
(Д) Грамположительные палочки, растущие только на шоколадном агаре, с добавлением X- и V-факторов
(Е) При окраске по Граму микроорганизмов не видно, но при окраске ткани обнаруживаются тельца включения

32. Какое одно из следующих утверждений относительно прионов и вызываемых ими заболеваний НАИБОЛЕЕ точно?
- **(А)** Прионы высокорезистентны как к ультрафиолетовому излучению, так и к кипячению, но инактивируются гипохлоритом
- **(Б)** Прионы — белок-содержащие частицы, окруженные липопротеиновой оболочкой с ДНК-полимеразой в оболочке
- **(В)** Диагноз прионового заболевания, такого как болезнь Крейтцфельдта–Якоба, обычно выставляется на основании обнаружения цитопатического эффекта в культуре клеток
- **(Г)** Болезнь Крейтцфельдта–Якоба поражает в основном детей младше 2 лет, поскольку они не в состоянии сформировать достаточную иммунную реакцию на прионовый белок

33. Мальчик 2 лет перенес несколько инфекций синусов и легких и был обследован на предмет наличия у него хронической гранулематозной болезни. Какое одно из следующих утверждений относительно этого заболевания НАИБОЛЕЕ точно?
- **(А)** Имеет место дефицит активности НАДФ-оксидазы
- **(Б)** Дефект главным образом обусловлен антигенпрезентирующими клетками, такими как макрофаги
- **(В)** Для пациентов с этим заболеванием характерна инфекция, вызванная *Pneumocystis carinii*
- **(Г)** Диагноз выставляется в основном по результатам теста ELISA, в котором выявляются антитела к пораженным клеточным компонентам

34. Какое одно из следующих утверждений относительно *Chlamidiae* НАИБОЛЕЕ точно?
- **(А)** Это грамположительные палочки, не образующие спор
- **(Б)** На кровяном агаре они демонстрируют активную подвижность
- **(В)** Их жизненный цикл состоит из метаболически неактивной части во внеклеточной фазе
- **(Г)** Они способны к репликации только внутри клетки, поскольку не вырабатывают определенные жизненно важные мРНК
- **(Д)** Они реплицируются в ядрах инфицированных клеток, где образуют включения, облегчающие диагностику

35. Какое одно из следующих утверждений относительно вируса папилломы человека (ВПЧ) НАИБОЛЕЕ точно?
- **(А)** Важный путь передачи ВПЧ — через кровь и препараты крови
- **(Б)** ВПЧ — оболочечный вирус с геномом из двухцепочечной РНК
- **(В)** Амантадин — прерывающий цепь препарат, ингибирующий репликацию ВПЧ за счет блокирования синтеза ДНК
- **(Г)** ВПЧ индуцирует формирование койлоцитов в коже, что служит важным диагностическим признаком этой инфекции
- **(Д)** Капсидный белок Р2 ВПЧ активирует онкоген *c-sarc* в клетках человека — процес, при помощи которого ВПЧ предрасполагает к малигнизации

36. Какое одно из следующих утверждений относительно болезни Лайма НАИБОЛЕЕ точно?
- **(А)** Микроорганизм, вызывающий болезнь Лайма, — маленькая грамположительная палочка
- **(Б)** Основной резервуар инфицирующего микроорганизма — мыши
- **(В)** Для защиты людей от этого заболевания вакцины нет
- **(Г)** Основной путь передачи инфицирующего микроорганизма — блохи
- **(Д)** Диагноз в клинической лаборатории обычно выставляется на основании результатов посева на шоколадный агар

37. Какое одно из следующих утверждений относительно агаммаглобулинемии Брутона НАИБОЛЕЕ точно?
- **(А)** Не происходит переключения гена VDJ
- **(Б)** При этом заболевании очень мало IgG, но уровни IgM и IgA нормальны
- **(В)** Количество В-клеток в норме, но они не могут дифференцироваться в клетки плазмы
- **(Г)** Имеется дефект в тирозинкиназе, одном из ферментов сигнальной трансдукции
- **(Д)** Для пациентов с этим заболеванием вирусные инфекции более типичны, чем бактериальные инфекции, вызванные пиогенами

38. Женщина 20 лет поступила с жалобами на выделения из влагалища в течение последних 3 дней. При обследовании органов таза обнаружены слизисто-гнойный экссудат в устье шейки матки и болезненность при пальпации правой фаллопиевой трубы. Выполнены окраска по Граму и посев экссудата из шейки матки на среду Тайера–Мартина (содержащую антибиотики, ингибирующие рост нормальной микрофлоры). Какой из следующих результатов будет получен НАИБОЛЕЕ вероятно?
- **(А)** При окраске по Граму обнаружено множество нейтрофилов и спирохет, а посев на среду Тайера–Мартина роста колоний не выявил
- **(Б)** При окраске по Граму обнаружено множество нейтрофилов и грамвариабельных палочек, а в посеве на среду Тайера–Мартина — рост β-гемолитических колоний
- **(В)** При окраске по Граму обнаружено множество нейтрофилов и грамотрицательных диплококков, а в посеве на среду Тайера–Мартина — рост оксидазоположительных колоний
- **(Г)** При окраске по Граму обнаружено множество нейтрофилов, но грамотрицательных диплококков нет, а в посеве на среду Тайера–Мартина выявлен рост коагулазоположительных колоний

39. Какое одно из следующих утверждений относительно вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) НАИБОЛЕЕ точно?
- **(А)** Термин «вирусная нагрузка» означает концентрацию РНК ВИЧ в плазме крови пациента
- **(Б)** Как зидовудин, так и ламивудин блокируют репликацию ВИЧ, ингибируя расщепление полипептида-предшественника закодированной в вирионе протеазой

(В) Антигенность GAG-белка ВИЧ высоковариабельна, что значительно затрудняет разработку вакцины против ВИЧ

(Г) Вестерн-блоттинг тест на антитела к ВИЧ дает больше ложноположительных результатов, чем ELISA

40. Какое одно из следующих утверждений относительно Th-1 и Th-2 клеток НАИБОЛЕЕ точно?

(А) Клетки Th-1 продуцируют гамма-интерферон и поддерживают клеточный иммунитет

(Б) Клетки Th-2 продуцируют ИЛ-12, усиливающий формирование Th-1

(В) Как Th-1, так и Th-2 имеют на своей наружной клеточной мембране белки MHC класса II

(Г) Перед дифференциацией на Th-1 и Th-2 исходные Th-клетки являются дважды положительными, т. е. продуцируют как гамма-интерферон, так и ИЛ-4.

Ответы на вопросы второго блока

1 (Г)	2 (Д)	3 (Д)	4 (А)	5 (Г)	6 (А)	7 (Д)	8 (А)	9 (В)	10 (В)
11 (Б)	12 (Г)	13 (В)	14 (Г)	15 (Г)	16 (В)	17 (Д)	18 (Г)	19 (Б)	20 (А)
21 (А)	22 (А)	23 (Б)	24 (Д)	25 (А)	26 (Е)	27 (Д)	28 (Б)	29 (Б)	30 (Г)
31 (В)	32 (А)	33 (А)	34 (В)	35 (Г)	36 (Б)	37 (Г)	38 (В)	39 (А)	40 (А)

Предметный указатель

B

B-клетки 746, 768
  подсчет 801
  предшественники 768
  эффекторные функции 770
B-клеточный дефицит 869

C

CD40-лиганд 765

D

D-глюкан 617

F

Fab-фрагмент 786, 843
Fas-Fas-лиганд 764
FAS-белок 418
Fc-фрагмент 786
FTA-ABS-тест 932

H

HLA-диагностика 807
H-цепь 784

I

IgA 787
IgD 790
IgE 790
IgG 787
IgM 790

L

L-цепь 784

M

MDR-штамм 312
MHC-белок 742

N

NOD-белок 739

P

P-V лейкоцидин 92

R

R-фактор 163

T

Toll-подобный рецептор 738, 744, 754
Tox-ген 90
TSST-суперантиген 92
T-клетки 746, 751
  активация 754
  иммунодефицит 871
  клональный отбор 769
  лимфотропный вирус человека 564, 966
  нарушения 858
  особенности 762
  памяти 760
  подсчет 801
  предшественники 746
  регулирующие функции 765
  рецептор 748, 760
  типа CD4 и CD8 751
  T-клеточная толерантность 851
  хелперные 746
  цитотоксические 746
  эффекторные функции 763
T-лимфоциты 741

V

VDRL-тест 932
V-фактор 355

А

Абакавир 432
Абатацепт 863
Абсцесс 194, 198
  легких 200
  мозга 1015
  печени 645
Автоклавирование 186

Агаммаглобулинемия Брутона 869
Агар
  МакКонки 265
  Сабуро 616
  с мочевиной 256
Агглютинация на латексных частицах 128, 637, 821
Агглютинин холодовой 323
Адгезин 80
Аденовирус 447, 473, 568, 946
Адефовир 433
АДФ-рибозилирование 86
Адъювант 744, 801
Азатиоприн 810
Азидотимизин 431
Азол 152
Активация
  В-клеток 769
  комплемента 813
Актиномикоз 319, 928, 1021
Аллельное исключение 795
Аллергия 612, 836
Аллотипы 791
Аллотрансплантата отторжение 806
Альбендазол 694, 728, 1008
Альфа-токсин 198
Альфа-фетопротеин 867
Аманитин 612
Амантадин 950
Амастигота 678
Амеба 645
Амилоид 367
Аминогликозид 143, 167
Аминокислота, подавление синтеза 148
Амниоцентез 505
Ампициллин 905
Амфотерицин В 152
Анализ
  вестерн-блоттинг 592
  иммуноферментный 128, 422, 825
  иммунофлуоресцентный 129
  радиоиммунный 825
Анафилаксии медленно реагирующая субстанция 839
Анафилаксия системная 838
Анафилатоксины 816, 832
Анаэробы 51
  имеющие клиническое значение 191
  облигатные 49
Ангина герпетическая 519, 520
Ангиоматоз бациллярный 350
Анемия
  апластическая 479
  гемолитическая 860
  серповидноклеточная 264
Анергия клональная 852
Анизакиоз 729
Анкилостомоз 715
Антибиотики
  передозировка 168
  применение комбинаций 171, 175
Антиген 424, 742
  антиген–антитело реакции 819, 830
  вирусный капсидный 464
  высвобождение 858
  дозировка, способ и сроки введения 744
  ответ на действие антигенов, введенных одновременно 797
  раково-эмбриональный 867
Антигенный
  дрейф 484
  сдвиг 484
Антигенпрезентирующие клетки 754, 770
Антитела 782
  аффинность 743
  гетерофильные 465, 467
  идентификация в сыворотке 129, 795
  моноклональные 783, 788, 810
  плода 798
  синтез 765
  функции 798
Антитоксин 246
  ботулинический 179
  дифтерийный 179
  столбнячный 179
Аполипопротеин В-РНК-редактирующий фермент 415
Апоптоз 418, 852

Арбовирусы 545, 965
Аренавирусы 399
Артеметер 663
Артрит 479, 1016
  реактивный 861
  ревматоидный 847, 855, 863
Аспергиллез аллергический бронхолегочный 616
Аспергиллома 639
Астровирусы 598
Атаксия–телеангиэктазия 873
Атопия 841
Аутоиммунитет 857
Афлатоксины 612
Ацикловир 428, 454, 458
Аэробы
  облигатные 49
  факультативные 49

Б

Базофилы 775
Бактерии 69
  грамотрицательные 93
  грамположительные 89, 899
    не образующие спор 243
  кислотоустойчивые 34
  классификация 61
Бактериофаг 57
Бактериоцины 40
Баранья трясучка 578
Бациллы 30
Бацитрацин 140
Белки
  Vif-белок 740
  А-белок 196
  вирусов 363, 368
  липополисахарид-связывающие 109
  маннозо-связывающие 109
  М-белок 207
  MHC-белки 748
    биологическое значение 805
    класса I 734, 804
    класса II 742, 805
  модификация 183
  острой фазы 109
  пенициллинсвязывающие 136
  подавление синтеза 141, 158
  поздние 378
  пориновые 34
  ранние 378
  С-реактивные 109, 218
Бензилпенициллин 137
Бензнидазол 672
Бесплодие 228
Бешенство 955, 1023
Биопленка 80
Бластомикоз 975
Блефарит 199
Бокавирус человека 601
Болезнь
  Борнхольма 520
  Брилла–Цинссера 345
  глютеновой недостаточности 861
  Грейвса 855, 860
  иммунных комплексов 846
  Карриона 351
  Квинке 817
  кошачьих царапин 350
  Крейтцфельдта–Якоба 366, 409, 571, 575, 968, 1023
  Крона 862
  Лайма 887, 932
  легионеров 921
  Маркиафавы–Микели 874
  нейротоксическая 888
  новорожденных гемолитическая 834
  Поттса 309
  сонная 673, 988
  сывороточная 845
  тяжелого комбинированного иммунодефицита 872
  Уиппла 358
  Хансона 315
  хроническая гранулематозная 875
  цитомегалического включения 462
  Шагаса 669, 987
  язвенная 913
Ботулизм 238, 901, 1016
Брадизоиты 664
Брадикинин 108

Бронхиолит 953
Бруцеллез 296, 922, 1024
Буниавирусы 399

В

Вагиноз бактериальный 354
Вакцины 177, 221
  БЦЖ 867
  для профилактики рака у человека 534, 567
  живые ослабленные бактериальные 178
  против бешенства 509
  противовирусные 439
  рекомбинантные 391, 393
  токсоидные 178
  убитые бактериальные 179
Ванкомицин 140, 166, 894
Вариант болезни Крейтцфельдта–Якоба 577
Варицелла 458
Васкулит 343
Вегетации 212
Вестерн-блоттинг 829
Видарабин 430
Вирион 370
Вироид 366
Вирокинез 408
Вирулентность 71, 102, 407, 440
Вирус
  JC 967
  бешенства 448, 506, 955
  Вайтвотер Арройо 606
  вакцинии 470
  висна 578
  ВК 598
  вызывающий опухоли 554
    у животных 568
  гепатита 528, 961
  гепатита A 448, 529
  гепатита B 446, 531, 566, 962
  гепатита C 448, 539, 567, 963
  гепатита D 542, 964
  гепатита E 543, 965
  гепатита G 544
  гепатита ни A-, ни B-типа 538
  герпеса 397, 446, 449, 450, 569, 601
    6-го типа 602
    8-го типа 468, 567, 945
  гриппа
    птичьего 490
    свиного 491
    человека 483
  денге 551, 966
  дефектный 365, 542
  диапазон хозяев вируса 372
  долины Каш 599
  желтой лихорадки 551, 966
  Зика 606
  иммунодефицита человека 448, 580, 754, 969
  калифорнийского энцефалита 549, 965
  Коксаки 519, 958, 1015
  колорадской клещевой лихорадки 549
  контагиозного моллюска 471, 946
  кори 447, 493, 574, 950
  краснухи 447, 503, 952
  кривая роста вируса 370
  лимфотропный Т-клеточный человека 448, 509
  лимфоцитарного хориоменингита 603
  лихорадки
    Западного Нила 549, 965
    Ласса 603
  лошадиного энцефалита
    восточный 965
    западный 548, 965
  Луйо 603
  Марбург 604
  Нипах 605
  Норуолк 449, 524, 960
  оболочка вируса 364, 368
  оспы 397, 447, 469, 569, 605, 945
  папилломы человека 447, 565, 947, 967
  парагриппа 499, 953
  полиомиелита 515, 957
  простого герпеса 453
    1-го типа 940
    2-го типа 941

размер и структура вирусов 361, 367
респираторный 447
синцитиальный 497, 954
форма вирусов 361
Хендра 601
чикунгунья 599
Эбола 599, 970
энцефалита Сент Луиса 548, 965
эпидемического паротита 447, 495, 951
Эпштейна–Барр 464, 566, 944
специфические антитела 467
японского энцефалита 971
ВИЧ-инфекции стадии 589
Включения
«глаза филина» 401
цитоплазматические 339
Влагалище 70
Воспаление 73, 81, 103, 117
гранулематозное 83
органов малого таза 898
пиогенное 83
Вши 880, 1009

Г

Гамма-интерферон, недостаточность рецептора 877
Гангрена газовая 91, 902, 1025
Ганцикловир 430, 464
Гаптен 742
Гастрит 913
Гастроэнтерит 960
Гем 355
Гемабсорбция 421
Гемагглютинация, подавление 422
Гемоглобинурия пароксизмальная ночная 874
Генетика 52
Гентамицин 894, 905
Гепаднавирус 397
Гепатит
A 961
B 962
C 963
Герпес
генитальный 456, 941
гладиаторов 456
на губах 456
новорожденных 456
Гиалуронидаза 81, 209
Гидрофобия 508
Гингивостоматит 455
Гипер-IgM-синдром 871
Гиперчувствительность
контактная 848
немедленного типа 837
типы 843, 844, 847
туберкулинового типа 849
Гипнозоит 657
Гипогаммаглобулинемия сцепленная с Х-хромосомой 869
Гипотензия 96
Гипохлорит 118
Гистамин 108, 117, 838
Гистоплазмоз 625, 973
диссеминированный 1016
Гифы 608
несептированные 608
септированные 608
Главный комплекс гистосовместимости 734, 803
Гликан 46
Гликокаликс 43, 47, 80
Гликопротеины типоспецифические оболочечные 583
Глобулины 782
Гломерулонефрит 846
острый 213, 891
Глутаральдегид 184
Гонорея 222, 898
Гранзим 418, 764
Гранулема 610
плавательных бассейнов 314
рыбного садка 314
Гранулематоз Вегенера 864
Гранулематозная имунная реакция 615
Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор 780
Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор 118, 780

Гранулоцитопения 860
Гранулы 39
Грибковый шар 1015
Грибы 69
  вызывающие микозы
    кожные и подкожные 971
    оппортунистические 977
    системные 973
  классификация 609
  строение и рост 608
Гризеофульвин 154, 972
Грипп дьявольский 520
Группа крови 831
  системы АВ0 808
Гуммы 328

Д

Дапсон 318
Даптомицин 203
Двуустка китайская 702
Дегидрофолатредуктаза 149
Дезинфекция 182, 187
Делавиридин 432
Деление клеток 51
Дельтавирус 400
Дерматит микотический 619
Дерматомиозит 865
Дерматофит 618, 971
Дерматофитоз 618, 971
Десенсибилизация 842
  острая 842
  хроническая 842
Детергент 183
Детерминант антигенный 744
Дефенсин 107, 414, 588
Дефицит
  В-клеток 877
  комплемента 874, 878
  миелопероксидазы 877
  рецептора ИЛ-12 872
  Т-клеток 878
  фагоцитов 878
Диабет сахарный 520
  1-го типа 860
  2-го типа 860
Диагностика
  анаэробной инфекции 192
  лабораторная 120, 130
Диапедез 110
Диарея 946, 983
  водянистая 91, 93
  кровавая 261
  путешественников 906
Диданозин 970
Дидеоксинозин 431
Дидеокситидин 431
Дизентерия амебная 645
Диморфизм 608
Диплоид 52
Диплококки 30
Дифиллоботриоз 690, 992
Дифтерия 243, 904
Диэтилкарбамазин 1006
ДНК перенос 54
ДНК-полимераза 454
ДНК-содержащие вирусы 374, 387, 395
  без оболочки 447, 473
  опухолевые 568
  покрытые оболочкой 446, 450, 940
Доксициклин 272, 663, 907
Дракункулез 726, 1004
Дрожжи 608

Ж

Жгутик 42
Железы паращитовидные 871
Желудочно-кишечный тракт 70

З

Заболевания
  атопические 840
  аутоиммунные 211, 851, 854, 874
  вызываемые прионами 573
  инфекционные
    бессимптомные 72
    мочевыводящих путей 212, 906
    плода 479
    стадии 101, 105, 402

передаваемые при укусах насекомых 75
пиогенные 211
рука-стопа-рот 519
токсические 211
Зальцитабин 970
Занамивир 950
Зигомикоз 640
Зидовудин 970
Золотуха 309
Зостер 458
Зудни 885, 1010

И

Ивермектин 719
Идентификация вирусная предположительная 421
Идиотип 791
Изониазид 153, 167, 312, 926
Изотип 791
Иммунизация
активная 180
пассивная 180, 531
пассивно-активная 181
Иммунитет 730, 734, 799
адаптивный 736
активный 114, 119, 176
атака 406
врожденный 106, 736
групповой 419, 420, 443, 445
гуморальный 796
оценка 798
иммунный ответ первичный 115, 745, 796
клеточный
основы 746
оценка 800
подавление 587
неспецифический 412
опосредованный антителами 734
ослабление 119
особенности 732
пассивный 118, 176, 179, 418, 420, 443, 444
пожизненный 494, 496
приобретенный 106, 114, 118
противоопухолевый, механизм 866
специфический 412, 416, 420
Иммуноблоттинг 829
Иммуноглобулин
А 81
гены 792
классы 787
переключение класса 793
Иммунодефицит
врожденный 869
приобретенный 877
тяжелый комбинированный 737
Иммунопатогенез 411, 604
Иммуносупрессия 810
Иммуноэлектрофорез 824
встречный 128
Импетиго 194, 199, 204, 212
Инвазины 83
Инвазия 73, 81
Ингибиторы
вируса
гепатита В 433
герпеса 428
протеазы 380
ретровирусов 431
слияния 596
Индукция
воспаления 102
толерантности 853
Интеграза 583
Интегрин 110
Интерлейкины 776, 777, 778, 779
Интерференция 421
Интерферон 412, 419, 435
альфа- и бета-,
действие 413
индукция 412
гамма 109
Инфекции 72, 102
анаэробные, лечение 193
диссеминированные 404
латентные 73, 101, 409
локализованные 404
медленные вирусные 409, 571, 967
оппортунистические 580

персистирующие вирусные 408, 411
протеза 1020
протозойных возбудителей, редкие 990
раневые 1023
рецидивирующие 874
ротавирусная 1016
цитомегаловирусная 1017
эндемические 103
Инфицирование вирусом 417
Ион гипохлоритный 111

Й

Йод 184
Йододеоксиуридин 430

К

Кала-азар 675, 989
Калицивирусы 397, 523
Кандидоз 635, 1025
слизистых оболочек хронический 871
Капсид 361
Капсула 42, 47, 80, 82
Карбапенем 139, 166
Карбункул 198, 199
Карцинома
полового члена 475
шейки матки 475
Каталаза 49, 51, 194
Кератит 679
Кератоконъюнктивит 456
Кислота
дипиколиновая 44
липотейхоевая 38, 219
миколовая 34, 154
нуклеиновая
вирусная 367
определение 424
инфекционная 373
модификация 185
подавление синтеза 158
р-аминобензойная 148
тейхоевая 38
Кишечника лимфоидная ткань 748
Классификация Лансфилд 207
Клетки
CD4-положительные 747
CD8-положительные 747
Hfr 56
Th17 587
гибридомные 788
дендритные 772
естественные киллерные 414, 750, 773
иммунного происхождения 746
инфицированные 401, 410
Ланганса гигантские 307
многоядерные гигантские 401, 424, 455, 494
прикрепление к поверхности 103
стволовые 746
тучные 775
фолликулярные дендритные 772
Клещи 887, 1011
Клиндамицин 147, 663
Клональное игнорирование 852
Клонорхоз 702, 997
Клоп 885
Клотримазол 972
Коагулаза 81, 194, 199
Кожа 70
интактная 107
Коилоцит 476
Кокки 30
Коклюш 920
Кокцидиоидомикоз 622, 974, 1026
Колит
псевдомембранозный 91, 241, 903
язвенный неспецифический 862
Коллагеназа 81
Колонизация 69
человека микроорганизмами 65
Комплекс
вирусов Такарибе 606
Гона 307
иммунный 828
мембраноатакующий 832
Комплемент 813
биологическое действие 816
каскад комплемента 104

связывание 826
системы регуляция 815
Комплементарности принцип 380
Конвергенция лизогенная 57
Конверсия лизогенная 60, 382
Кондиломы
остроконечные 477
широкие 327
Контагиозность 73
Концентрация минимальная
бактерицидная 171, 174
подавляющая 169, 174
Конъюгация 55, 59
Конъюнктивит 228, 336, 473, 898, 1027
новорожденных 222
Коплика пятна 494
Кордовый фактор 306
Коронавирусы 399, 501, 955
Кортикостероиды 810
Корь 493, 878, 950
Костимулирование 755
Коха постулат 101
Краснуха 504, 952
Криптококкоз 978
Криптоспоридиоз 653, 983
Кровотечение 212
Кровь, резус-фактор 834
Кромолин-натрий 843
Ксенодиагностика 671
Ку-лихорадка 938
Культивирование микроорганизмов 130
Культура
выделение чистой культуры 120, 131
клеток 421
лимфоцитов смешанная 808
Кумарин 612
Курли 81
Куру 575

Л

Лаг-фаза 48, 51
Лактамаза 203, 220
Ламивудин 432, 433, 970
Лампа Вуда 619
Легочный сосальщик 703
Лейкотриены 108, 117
Лейкоцидин 81
Пантона-Валентайна 199
Лейкоцитоз 94
Лейкоэнцефалопатия мультифокальная прогрессирующая 573
Лейшманиоз
висцеральный 675, 989
кожный 677
Лептоспироз 933
Лецитиназа 91
Лизогения 382, 388
Лизосома 118
Лизоцим 37, 46
Ликворрейя 219
Лимфангит 199
Лимфогранулематоз венерический 336, 339
Лимфома Беркитта 467, 566, 944
Лимфотоксин 781
Лимфоцитоз 291
Лимфоциты
атипичные 467
бласттрансформация лимфоцитов 800
Линезолид 147
Липид А 45, 738
Липодистрофия 595
Липоолигосахарид 224
Липополисахарид 37, 45, 224, 738
Листериоз 247
Листериолизин 247
Лихорадка 95, 96, 114, 415
геморрагическая 547, 603, 604
Оройя 351
ревматическая острая 213
Скалистых гор пятнистая 342
Лишай
опоясывающий 458, 460, 619, 942, 1020
отрубевидный 619
черный 620
Лоа 725
Лоаоз 725, 1005
Лог-фаза 48, 51

Люмефантрин 663
Лямблиоз 982, 1013

М

Макролиды 146
Макрофаги 108, 118, 770
Малярия 657, 984, 1022
Маннан-связывающий лектин 739, 815
Маннозо-связывающий белок 815
Маравирок 428
Мастит 199
Мастоидит 211, 217, 220
Мебендазол 713, 728, 1000, 1008
Мегаколон 671
Мегаэзофагус 671
Медиатор 117
Мезаденит 359, 940
Мезосома 39
Меларсопрол 989
Мембрана
  клеточная
    изменение функции 151, 159
    разрушение 183
  плазматическая 39
Менингит 211, 225, 247, 894, 897, 906, 1014, 1018
  асептический 521, 941, 957
  вирусный 1015
  криптококковый 978
  новорожденных 212
Менингококкцемия 222, 225, 897, 1022
Менингоэнцефалит 679
Мерозоит 657
Метаболизм железа 50
Метапневмовирус человека 602
Метисазон 435
Метод
  бактериологический 122, 130
  определения нуклеиновых кислот 130
  радиоиммунного анализа 422
  Ухтерлони 822
  флуоресцирующих антител 422
Метронидазол 154, 651, 904, 983, 1005
Миаз 1009
Миалгия эпидемическая 520
Миастения гравис 860
Микобактерии
  атипичные 927
  быстро растущие 315
Микозы
  кожные 618
  оппортунистические 632
  подкожные 620
  системные 622
Миконазол 972
Микоплазмы 322
Микотоксикоз 612
Микроорганизм
  идентификация 120
    антисывороткой 128
  маловирулентный 69
  патогенный 102
    оппортунистический 102
  подвижность 28
Микроскопирование 120, 130, 423
Микрофлора
  нормальная 64, 73
    дыхательных путей 67
    кишечника 67
    кожи 66
    мочеполовой системы 68
Мимикрия молекулярная 857
Миокардит 520
Мицелий 608
Мицетома 621
Молочница 635
Монобактам 140
Мононуклеоз инфекционный 464, 466, 944, 1013
Монтелукаст 843
Морулы 353
мРНК синтез 374
Мукопептид 35
Мукоромикоз 640, 980, 1013
Мупироцин 204
Муреин 35
Мутации 52, 389
  кондиционные летальные 389
  миссенс-мутация 52
  нонсенс-мутация 52

со сдвигом рамки 52
условно летальные 53
Мухи 883, 1009
цеце 672

Н

Нагревание 185
НАДФН-оксидаза 875
Насекомые 880
Невирапин 432
Недостаточность
печеночная 878
фагоцитарная 875
Нейротоксин 91
Нейтрализация 422, 828
Нейтропения 878
циклическая 876
Нейтрофилы 108, 118
Нематодоз 999
Нематоды 706, 999
Никлозамид 694
Нистатин 152
Нитрат серебра 898
Нифуртимокс 672
Нокардиоз 320, 929
Нонхромогены 314
Носительство инфекций хроническое 73, 409
Нуклеоид 28, 40
Нуклеокапсид 361
Нуклеотид 52

О

Облучение 186
рентгеновское 186
ультрафиолетовое 186
Обрезание 415
Обызвествление внутричерепных очагов 666
Озельтамивир 950
Окрашивание 130
индийской тушью 637
по Вейсону 925
по Граму 36, 46
по Массону 651
по Цилю–Нельсену 926
Оксид
азота 780
этилена 185
Онкоген 557
Опистотонус 237
Опсонизация 82, 110, 816
Опсонин 110, 118
Оптохин 220
Опухоль
MALT 275
назофарингеальная карцинома 566
Органеллы 28
Ортомиксовирусы 481
Оспа ветряная 458, 459, 942
Остеомиелит 200, 262, 264, 1014, 1019
Островки патогенности 84
Отек ангионевротический наследственный 874
Отит среднего уха 894, 1022

П

Палочки грамположительные спорообразующие 231
Панариций герпетический 456
Пандемия 73, 103, 481
Панэнцефалит склерозирующий подострый 574
Папилломавирусы 396
Паповавирусы 568
Парагонимоз 703, 998
Паразиты 71, 643
облигатные внутриклеточные 71, 83
Паракокцидиомикоз 976
Паралич
Белла 332
спастический 237
Парамиксовирусы 399, 492
Парвовирусы 395, 447, 478
хроническая инфекция 479
Паронихия 199
Пастеризация 186
Патоген-ассоциированные молекулярные образы 738
Патогенез 410

Патогены вирусные редкие 598, 970
Пауки 888, 1012
Педикулез 1009
Пемфигус 861
Пенициллин 135, 220, 843, 894
G 892
водорастворимый 136
Пентамидин 154, 669, 987
Пептидилтрансфераза, блокирование действия 145
Пептидогликан 28, 32, 35
Передача инфекции
вертикальная 75
горизонтальная 75
ятрогенная 576
Перекись водорода 51, 118, 184
Переключение изотипов 793
Периартериит узелковый 865
Период
заболевания специфический 402
инкубационный 101, 105, 402
латентный 371
продромальный 101, 105, 402
реконвалесценции 101
собственно болезни 101
эклипсный 371
Перметрин 883, 886, 1009
Перуанский папилломатоз 351
Перфорины 418
Пикорнавирусы 397, 514
Пили 43, 47, 80, 227
половые 55, 59
Пиогенная реакция 615
Пиразинамид 154, 167, 926
Пирантела памоат 1000
Пириметамин 666
Пирогенные компоненты 187
Питания нарушение 878
Плазмиды 40, 46
F 55
непередающиеся 40
передающиеся 40
Плазмы бактерицидная активность 171
Плевродиния 520
Пневмония 217, 894, 1019
атипичная 930, 1018
микоплазменная 323
пневмоцистная 591
цитомегаловирусная 1015
Полимиксин 151
Полимиозит 865
Полиомавирусы 395, 480, 598
Полиомиелит 515
паралитический 957
Посев 130
кала 125
крови 122
мокроты 123
мочи 125
проб
из глотки 123
из половых путей 126
из ран 127
цереброспинальной жидкости 124
Празиквантел 694, 703, 993, 997
Преднизолон 864
Препараты
антимикробные 133, 153, 159, 161
бактериостатические 133, 157
бактерицидные 133, 157
противовирусные 426
Примахин 663
Прионы 366, 368, 409, 967
медленные заболевания 366, 574
Проба кожная туберкулиновая 308
Пробиотики 155
Провирус 557
Проглоттиды 683
Проказа 315, 927
туберкулоидная и лепроматозная 316
Прокаинпенициллин 136
Прокариоты 27
Промастиготы 643
Простагландины 108, 117, 840
Простейшие кишечного тракта и мочеполовой системы 981
Пространство периплазматическое 34, 46
Протеаза 583
Профаг 384, 388
Псевдовирусы 366
Псевдомембрана 245

Пситтакоз 936
Пузырчатка обыкновенная 861

Р

Рабдовирусы 399, 506
Реакция
  Артюса 845
  Видаля 909
  гиперчувствительности замедленного типа 615, 763, 800, 848
  Кумбса 834
  набухания 42
  острой фазы 118
  отека капсулы 128
  подавления 218
  преципитации 821
  «трансплантат против хозяина» 809
  цепная полимеразная 808
  Яриша–Герсгеймера 330
Ревматизм 864, 891
Резистентность 161
  бактерий 161
  генетические основы 163, 173
  колонизационная 66, 69
  механизм 165, 173
  микроорганизмов, причины 168, 174
  обусловленная плазмидами 163
  осуществляемая транспозонами 165
  хромосомная 163
Рекомбинация 390
  гомологичная 59
  негомологичная 59
Ремантадин 950
Реовирусы 398, 525
Репликаза 378
Репликация генома 374
Ретапамил 148
Ретинит 463
Ретровирусы 398, 509
Рецепторы
  образраспознающие 738
  хемокиновые 584
Рибавирин 433, 954
Рибосомы 39
Ригта 726
Риккетсии 342
Риновирусы 448, 514, 522, 959
Рифампин 151, 167
Рифампицин 926
РНК
  двухцепочечная 375
  одноцепочечная смысловая 374
РНК-зависимая РНК-полимераза 374, 483
РНК-содержащие вирусы 387, 397
  без оболочки 448, 514, 957
  опухолевые 569
  покрытые оболочкой 447, 481
Рожа 212
Романа симптом 671
Ротавирусы 448, 525, 960
Ротоглотка 70

С

Сальпингит 228
Саркома 946
  Капоши 591, 945
Свертывание диссеминированное внутрисосудистое 104
Селектин 110, 118
Сепсис 212, 906, 908
  новорожденного 247, 1019
Септицемия 200, 264
Сероконверсия 423
Серотип 365
  замещение 221
Серотонин 840
Сидерофоры 50
Симптом дермонекротический 888
Синдром
  GSS 577
  Вискотта–Олдрича 873
  гемолитико-уремический 94, 259
  Герстмана–Штраусслера–Шейнкера 968
  Гийена–Барре 273, 861, 865
  голых лимфоцитов 873
  Гудпасчера 844, 864
  Джоба 876

Ди Джорджи 748, 871
иммунный реконституционный 596
Кавасаки 201
краснухи врожденный 504
Луи-Бар 873
лярва мигранс 706, 727
недостаточности адгезии лейкоцитов 876
ошпаренной кожи 194, 201
приобретенного иммунодефицита 574, 878, 969
Рейе 460, 488
Рейтера 252, 339, 864
системного воспалительного ответа 97
следа пощечины 478, 479, 948, 1024
Стивенса–Джонсона 149, 323, 457, 595
токсического шока 211, 1021
Уотерхауса–Фредерикса 225
хронической усталости 879
Чедиака–Хигаси 875
Шегрена 865
Синусит 211, 217, 220, 894
Сиролимус 810
Системная красная волчанка 847, 855, 862
Системы секреторные 86
Сифилис 326, 931
врожденный 328
вторичный 327, 1021
первичный 327
третичный 328
Скарлатина 211
Склеродермия 865
Склероз рассеянный 859
Сколекс 683
Скотохромогены 314
Смешивание фенотипическое 391, 394
Событий ранних подавление 427, 437
Сосальщики 696
Состояние носительства 64, 411
Спазм жевательной мускулатуры 237
Спирохеты 30
Спирт этиловый 183
Спленэктомия 219
Спорогоний 657
Споротрихоз 620, 972, 1020
Споры 43
терминальные 237
Среда
Борде–Жангу 292
дифференциальная 121
Левенштейна–Йенсена 926
Леффлера 246
селективная 121
Скиррова 125
Тайера–Мартина 229, 898
тройная сахаро-железистая 125, 255, 256
С-субстанция 218
Ставудин 431, 970
Стафилококки 30
Стафилоксантин 195
Стенка клеточная 31
бактерий 45
грамотрицательных 34
грамположительных 34
грибов, подавление синтеза 135, 141, 157
Стерилизация 182, 187
Стеролы 28
Стибоглюконат 677
Столбняк 900
столбнячный токсин 901
Стрептограмины 147
Стрептокиназа 209
Стрептококки 30
β-гемолитические 207
не β-гемолитические 208
Стрептолизин
S 211
O 210
Стронгилоидоз 718, 1001
Структура иммуноглобулинов 783
Субсалицилата висмут 907
Сульфадиазин 666
Сульфаниламиды 148, 167
Суперантиген 198
Супероксид 51, 118
Супероксиддисмутаза 49, 51

Сурамин 989
Сферула 622
Сыпь везикулярная 452, 459

Т

Такролимус 810
Тамифлю 491
Тахизоит 664
Тегумент 364
Телбивудин 433
Телитромицин 147
Тельца
включения 401, 410, 424
Негри 401, 410
Тениоз 685, 689, 994
Тенофовир 432
Терапия
высокоактивная антиретровирусная 970
генная 391
Тербинафин 152
Тест
агглютинационный 129
холодовой 130
антиглобулиновый 828
Вейля–Феликса 346
гемагглютинационный 828
на гетерофильные антитела 945
радиоаллергосорбентный 825, 841
Шика 245
Тесты
кожные 615, 634
туберкулиновые 799
серологические 423
на сифилис 129
Тетанус 236
вследствие гипокальциемии 871
Тетрациклин 144, 167
Тиабендазол 719, 1005
Тигециклин 145
Тимидинкиназа 454
Тимус 871
Тинидазол 651
Тинопал 613
Тиреоидит хронический 859
Тиф 345, 937
брюшной 262, 264
эпидемический 343
Тогавирусы 398, 503
Токсин 73
ботулизма 91
выработка 84, 102
грибов 616
дифтерии 89
коклюшный 94, 291
синдрома токсического шока 198
столбнячный 91
термолабильный 258
эритрогенный 93, 210
Токсичность селективная 157, 436
Токсоид 85, 237
дифтерийный 221, 246
Токсокара 727
Токсокароз 727, 1007
Токсоплазмоз 664, 986, 1026
Толерантность организма
периферическая 852
центральная 852
Толнафтат 972
Трансдукция 57, 60, 382, 388
генерализованная 57
ограниченная 57
Транскриптаза обратная 377, 583
Транскрипты, ассоциированные с латентностью 386, 451
Трансмиссия 402
вертикальная 402, 410
горизонтальная 402, 410
Транспептидаза 46
Трансплантация органов 806, 809
Транспозоны 41, 47, 53, 54, 59, 165
Трансфекция 58
Трансформация 58, 60
клеток злокачественная 554
Трахома 336, 339
Трематоды 696, 996
Тризм 237
Триклабендазол 704
Триметоприм 149, 167
Триметоприм-сульфаметоксазол 669, 987
Трипаносомоз африканский 988

Трипомастиготы 643
Трифторотимидин 430
Трихинеллез 719, 1002
Трихомониаз 654, 984
Трихоцефалез 712
Тромбоксаны 840
Тромбоцитопения 860
Трофозоит 643
Туберкула 307
Туберкулез 305, 925
Туляремия 298, 923

У

Уинтерботтома признак 674
Улыбка сардоническая 237
Уретра 70
Уретрит 336, 898
  негонорейный 339

Ф

Фаг 57
Фаголизосомы 118
Фагосомы 110
Фагоцитоза стадии 110
Фагоциты 414
Фаза
  отмирания клеток 51
  роста, стационарная 51
Фактор
  активирующий тромбоциты 840
  вирулентности 71, 72, 102
  ингибирования миграции макрофагов 781, 801
  некроза опухоли 97, 109, 198, 739, 779
  транскрипции 810
  трансформирующий 778
  X 288
Фаллоидин 612
Фарингит 131, 204, 211, 228, 891
Фасциит некротизирующий 212, 239
Фенацетин 843
Фенолы 183
Феномен Рейно 323
Ферментация сахаров 50
Фикомикоз 640
Филаменты аксиальные 42
Филовирусы 399
Фильтрация 187
Филяриоз 721, 1007
Флавивирусы 398
Флуконазол 635
Флуцитозин 150
Фолликулит 194
Фомивирсен 435, 464
Формальдегиды 184
Фоскарнет 431, 464
Фотохромогены 314
Фурункул 198, 199

Х

Хантавирус 600, 970
Хемокины 109, 118
Хемотаксис 42, 816
Химиопрофилактика 155, 436
Хинидин 663, 843
Хинолон 150, 167
Хинупристин-дальфопристин 203
Хламидии 336
Хламидоспоры 634
Хлорамфеникол 145, 167
Хлорид 183
Хлорохин 663
Хозяин
  окончательный 644
  промежуточный 644
Холера 269, 911, 1025
Холероген 270
Хориоретинит 666
Хромомикоз 620
Х-фактор 355

Ц

Целиакия глютенчувствительная 861
Целлюлит 194, 199, 204, 272, 891, 1017
Цепень свиной 685
Цестоды 683, 696, 992
Цефалоспорины 138
Цидофовир 430, 464

Цикл
вируса 386
Кребса 50
роста 48
Циклосерин 140
Циклоспорин 810
Циклофосфамид 864
Цистицеркоз 685, 1027
Цисты 643, 645
Цитокин провоспалительный 109
Цитокины 739, 776
воздействующие
на другие клетки 780
на лимфоциты 776
на макрофаги и моноциты 778
на полиморфноядерные лейкоциты 779
на стволовые клетки 780
подсадные 408
с другими эффектами 781
Цитолиз 816
Цитомегаловирус 461, 943
Цитометрия проточная 830
Цитоплазма 39
Цитотоксин 91
Цитотоксичность 763
антитело-зависимая клеточная 764

Ч

Чашка теллуритовая 246
Черви ленточные 696
Чесотка 885
Чувствительность к лекарственным препаратам 842
Чума 299
бубонная и легочная 924

Ш

Шанкр 327
Шанкроид 355
Шига-токсин 94
Шизогония 657
Шистосомоз 698, 996, 1024
Шистосомы 996
Шистоциты 261
Шок 95
септический 95

Щ

Щелочь 185

Э

Эвазия иммунная 407
Экзотоксин
A 211
B 211
защитный антиген 92
летальный фактор 92
отечный фактор 92
Экзотоксины 73, 85, 104
субъединицы A- и B- 86
Экспрессия гена вируса 374, 387
Эксфолиатин 92, 198
Эктопаразиты 880, 1009
Эндокардит 200, 205, 212, 1026
острый 1019
протезов клапанов сердца 890
Эндотоксин 34, 37, 45, 73, 95, 104, 225
Эндофтальмит 1014
Энтекавир 433
Энтеробактерии 253
Энтеробиоз 709, 1001, 1017
Энтеровирусы 448, 514, 515, 521
Энтероколит 263, 908, 910
Энтеротоксин 198, 270
E. coli, термолабильный 93, 94
V. cholerae 94
стафилококковый 92
Энфувиртид 428, 596
Энцефалит 456, 547
аллергический 859
эпидемический, причина 602
Энцефалопатии инфекционные губчатые 366, 571, 578
Эозинофилы
функция 775
хемотаксический фактор анафилаксии 839
Эпиглоттит 289

Эпидемия 73, 103
Эпитоп 858
Эргостерол 616
Эритема
  инфекционная 948
  мультиформная 149, 323
  нодозная 309, 624, 627
Эритробласты 478
Эритромицин 167, 220, 898
Этамбутол 154, 167
Эукариоты 27
Эфавиренц 432
Эффект
  синергический 175
  цитопатический 371, 386, 401, 410, 421, 941
Эхинококкоз 692, 993
Эховирусы 521

Я

Ядро 28
Язва сибирская 231, 899
Язык «малиновый» 211
Ячмень 199

Минимальные системные требования определяются соответствующими требованиями программы Adobe Reader версии не ниже 11-й для платформ Windows, Mac OS, Android, iOS, Windows Phone и BlackBerry; экран 10″

Учебное электронное издание

Серия: «Лучший зарубежный учебник»

Левинсон Уоррен

МЕДИЦИНСКАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ

Ведущий редактор канд. биол. наук *В. В. Гейдебрехт*
Редактор *А. В. Любителев*
Художник *Н. А. Новак*
Технический редактор *Е. В. Денюкова*
Корректор *Н. Н. Устякова*
Компьютерная верстка: *В. И. Савельев*

Подписано к использованию 19.03.15. Формат 145×225 мм

Издательство «БИНОМ. Лаборатория знаний»
125167, Москва, проезд Аэропорта, д. 3
Телефон: (499) 157-5272
e-mail: info@pilotLZ.ru, http://www.pilotLZ.ru

Настоящее издание содержит современные, клинически значимые сведения из быстро меняющихся областей микробиологии и иммунологии, множество микрофотографий окрашенных микроорганизмов, а также описание основных лабораторных тестов. В книгу включена глава об эктопаразитах и современная информация об антимикробных препаратах и вакцинах.