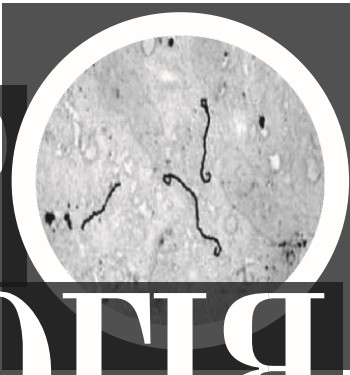


МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

*До 100-річчя
Національного фармацевтичного університету*

МІКРО БІОЛОГІЯ



Підручник
для студентів вищих навчальних закладів

Друге видання

За загальною редакцією доктора
медичних наук, професора
Н. І. Філімонової

Харків
НФаУ
«Золоті сторінки» 2019

УДК 616.9 (075.8)

Автори: Н. І. Філімонова, Л. Ф. Сілаєва, О. М. Дика, О. Г. Гейдеріх,
Н. Ю. Шевельова, К. В. Глєбова, Н. В. Дубініна, І. Ю. Тіщенко, О. А. Шакурн,
О. О. Буравель

Рецензенти:

М. М. Мішина — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології Харківського національного медичного університету;

Д. В. Морозенко — доктор ветеринарних наук, старший науковий співробітник відділу лабораторної діагностики та імунології ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України»;

С. В. Калініченко — кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, завідувач лабораторією вірусних інфекцій ДУ «ІМІ НАМН».

Затверджено

Міністерством освіти і науки України

(лист № 1/11-23.2-34 від 12.07.2018 р.)

М 59 Мікробіологія : підруч. для студентів вищ. навч. закл. / Н. І. Філімонова, Л. Ф. Сілаєва, О. М. Дика та ін. ; за заг. ред. Н. І. Філімонової. — 2-ге вид. — Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2019. — 676 с. ; 8 с. кол. вкл.

ISBN 978-966-615-550-7

ISBN 978-966-400-488-3

Підручник підготовлено відповідно до програми з мікробіології з основами імунології для фармацевтичних вузів та факультетів. Він складається з трьох частин: перша висвітлює основні питання загальної мікробіології, друга — основи фармацевтичної мікробіології, третя — спеціальна мікробіологія — присвячена вивченню збудників інфекційних хвороб.

Адресований здобувачам вищої освіти, також може бути корисним для аспірантів

УДК 616.9 (075.8)

та **ISBN 978-966-615-550-7**
ISBN 978-966-400-488-3

викладачів.

О. Г. Гейдеріх, Н. Ю. Шевельова, К. В. Глебова,
Н. В. Дубініна, І. Ю. Тіщенко, О. А. Шакур,
О. О. Буравель, 2019

ЗМІСТ

Список скорочень

.....	11 Вступ
.....	15
Основні етапи наукового становлення мікробіології	
17	
Етапи розвитку вірусології.....	22
Роль вітчизняних учених у розвитку мікробіології.....	23

Частина	I.	ЗАГАЛЬНА	МІКРОБІОЛОГІЯ
.....			29

ПРИНЦИПИ ТАКСОНОМІЇ ТА КЛАСИФІКАЦІЇ	
МІКРООРГАНІЗМІВ	
.....	30

ПРОКАРІОТИ	(PROCARIOTA)
.....	34

Морфологія	прокаріотів
.....	34

Ультраструктура і хімічний склад	прокаріотів
.....	35

Основні форми	бактерій
.....	44

L-форми бактерій і їх роль у патології людини	
.....	47

Морфологія	мікоплазм
.....	49

Морфологія рикетсій і	хламідій
.....	51

Морфологія	актиноміцетів
.....55	
Фізіологія	прокаріотів
.....56	
Хімічний склад бактеріальної клітини	
.....56	
Живлення бактерій	
.....59	
Ферменти бактерій	
.....63	
Культивування бактерій	
.....65	
Дихання бактерій	
.....67	
Бродіння	
.....69	
Ріст і розмноження бактерій	
.....71	
Фази росту бактерій у рідкому поживному середовищі	72
ЕУКАРІОТИ (EUCARIOTA)	
.....75	
Морфологія	
грибів.....75	
Морфологія найпростіших	
.....83	
Особливості фізіології грибів і найпростіших	
.....94	

ВІРУСИ	(VIRA)
.....	97
Класифікація і таксономія вірусів	98
Морфологія та ультраструктура вірусів	102
Хімічний склад вірусів	106
Типи взаємодії вірусу з клітиною	109
Культивування вірусів	115
Віруси бактерій (бактеріофаги)	120
Методи лабораторної діагностики вірусних інфекцій	128
Збереження вірусів і вірусовмісного матеріалу	129
Віроїди	130
Пріони	134
ГЕНЕТИКА	МІКРООРГАНІЗМІВ
.....	139
Мутації	142
Генетичні рекомбінації	143
Трансформація	144
Трансдукція	144
Кон'югація	146
Методи генетичних досліджень мікроорганізмів	147
Полімеразна ланцюгова реакція	149

ВЧЕННЯ	ПРО	ІНФЕКЦІЮ
.....		151
Мікроорганізм	та	інфекційний процес
.....		152
Макроорганізм	та	інфекційний процес
.....		155
Навколишнє середовище	та	інфекційний процес
.....		156
Періоди	в розвитку	інфекційного процесу
.....		156
Форми	інфекційного	процесу
.....		157
Форми		інфекції
.....		158
Епідемічний		процес
.....		159
Механізми і шляхи передачі збудників		
інфекційних		захворювань
.....		161
Класифікація	інфекційних	хвороб
.....		162
ВЧЕННЯ	ПРО	ІМУНІТЕТ
.....		163
Неспецифічна		резистентність
.....		164
Вроджений	(видовий, спадковий)	імунітет
.....		165
Фагоцитоз		
.....		165
Набутий		імунітет
.....		168
Імунна система людини,	імунокомпетентні	клітини
.....		169
		Антигени
.....		170
Антитіла		
.....		172
Біологічні	властивості	імуноглобулінів
.....		174

Механізми	імунної	відповіді
.....		175
Особливості формування гуморального імунітету		176
Особливості формування клітинного імунітету		178
Противірусний		імунітет
.....		178
Імунопатологічні процеси		
при	вірусних	інфекціях
.....		181
імунітет		Трансплантаційний
.....		184
Протипухлинний		
імунітет		192
Реакції імунітету	та їх	практичне значення
.....		195
Імунохімічні основи взаємодії антитіл з антигенами		196
Реакції аглютинації		197
Реакції преципітації		199
Реакції нейтралізації		200
Реакції іммобілізації		201
Реакції лізису	і зв'язування	комplementу
.....		201
Імунофлюоресцентний метод виявлення антигенів		
і антитіл		202
Радіоімунний метод		202
Імуноферментний метод		202
Метод імуноблотингу (Western blot)		203
Алергія		204
Автоімунні		процеси
.....		208
Автоантигени		210

Моделі	автоімунного	процесу	
.....	210		
Роль		автоантитіл	
.....	211		
Автоімунні		захворювання	
.....	213		
Нозологія	автоімунних	захворювань	
.....	214		
Імунодефіцити			
.....	215		
Недостатність	гуморального	імунітету	
.....	216		
Недостатність	клітинного	імунітету	
.....	217		
Імунітет	і	старіння	
.....	220		
			Частина II.
ОСНОВИ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ МІКРОБІОЛОГІЇ			223
ЕКОЛОГІЯ МІКРООРГАНІЗМІВ. ВПЛИВ ФАКТОРІВ			
ЗОВНІШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА НА МІКРООРГАНІЗМИ			
.....224			
Вплив	біологічних	чинників	(форми симбіозу)
.....	224		
Вплив	фізичних	факторів	
.....	227		
Вплив	хімічних	факторів	
.....	234		
Мікрофлора		грунту	
.....	236		
Мікрофлора		води	
.....	238		
Мікрофлора		повітря	
.....	241		
Роль мікроорганізмів у	кругообігу речовин	у природі	
.....	242		
Етологія		мікроорганізмів	
.....	245		

Мікробіоценози людини	251	Мікробіота	
шкіри	253		
Мікробіота кон'юнктиви ока	253	Мікробіота дихальних	
шляхів	254	Мікробіота	
травного тракту	254		
Мікробіота сечостатевого тракту	258	Мікробіота зовнішніх	
статевих органів	258		
Роль мікробіоти у життєдіяльності організму людини	260		
ФІТОПАТОГЕННІ МІКРООРГАНІЗМИ.			
МІКРОБІОЛОГІЧНИЙ КОНТРОЛЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ	262		
Мікробне псування лікарської сировини	267		
Мікрофлора лікарських препаратів	268		
МІКРОФЛОРА КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ	273	Ознаки мікробного псування	
косметичних засобів	275		
Критерії мікробіологічної безпеки косметичних засобів	276		
ОСНОВИ ВЧЕННЯ ПРО ХІМІОТЕРАПІЮ.			
ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ	280	Сульфаніламідні	
препарати	283		
Основні правила застосування хіміопрепаратів	288		
Антибіотики	290		
Побічна дія антибіотиків на мікроорганізми	293		
Побічна дія антибіотиків на макроорганізм (організм людини)	296		
АНТИСЕПТИКИ I ДЕЗІНФЕКТАНТИ	298	Класифікація хімічних	
дезінфікуючих			

та антисептичних речовин	299
Класифікація антисептиків	303

ІМУНОБІОЛОГІЧНІ

ПРЕПАРАТИ.....	304
Вакцини	
.....	304
Живі	вакцини
.....	306
Інактивовані	вакцини
.....	308
Анатоксини	
.....	310
Хімічні	вакцини
.....	311
Штучні (синтетичні)	вакцини
.....	312
Генно-інженерні	вакцини
.....	313
Реактогенність	вакцин
.....	313
Класифікація вакцин за масовістю і обов'язковістю застосування	
.....	314
Перспективи в розробці нових вакцин	
.....	315
Сироватки та імуноглобуліни	
.....	316
Класифікація	сироваток
.....	317
Отримання гетерологічних	сироваток
.....	318
Отримання	імуноглобулінів
.....	321
Ускладнення при	серотерапії
.....	322
Пробіотики	
.....	323
Загальна характеристика пробіотичних препаратів.....	324

Механізм	позитивної	дії	пробіотиків
.....			
Препіотики			
.....			
Синбіотики			
.....			
Основні принципи створення мікробних біопрепаратів			
Основи			імунобіотехнології
.....			
Генна інженерія та конструювання			
нових організмів-продуцентів			
Моноклональні антитіла			
Процес			отримання
гібридом.....			
Інтерферони			
.....			
Імунотоксини.			Імуноадгезини
.....			
Абзими			(антитіла-ферменти)
.....			
Штучні	антигени	і	вакцини
.....			
Діагностичні і лікувальні імунобіологічні препарати			
			
Частина	III.		СПЕЦІАЛЬНА
МІКРОБІОЛОГІЯ			
ЗБУДНИКИ	БАКТЕРІАЛЬНИХ		ІНФЕКЦІЙ
.....			
Патогенні коки			
.....			
Грампозитивні коки			
.....			
.....			
Стрептококи			
Грамнегативні			коки
.....			

Менінгококи	364
Гонококи	368
Збудники кишкових інфекцій	372
Родина <i>Enterobacteriaceae</i>	372
Збудники ешерихіозів	373
Збудники черевного тифу, паратифів А і В	379
Збудники харчових токсикоінфекцій	383
Збудники бактеріальної дизентерії	386
Протей	390
Клебсієли	393
Збудник холери	396
Збудник хелікобактеріозу	402
Синьогнійна паличка	407
Збудники зоонозних інфекцій	410
Збудник чуми	410
Збудник бруцельозу	414
Збудник туляремії	418
Збудник сибірки	422
Збудники кампілобактеріозу	426

Збудники бактеріальних респіраторних інфекцій	428
Збудники туберкульозу	428
Збудник дифтерії	441
Збудник кашлюку	449
Збудники легіонельозу	452
Гемофільна паличка	456
Патогенні клостридії	460
Збудники газової анаеробної інфекції	461
Збудник правця	465
Збудник ботулізму	469
ПАТОГЕННІ СПРОХЕТИ	
.....	472
Збудник сифілісу	473
Збудники лептоспірозу	477
Збудник епідемічного поворотного тифу	482
Збудники ендемічного кліщового поворотного тифу	484
ЗБУДНИКИ ПРОТОЗОЙНИХ ІНВАЗІЙ	486
Збудники малярії	489
Збудник токсоплазмозу	496
Збудник трихомоніазу	500

Збудники	трипаносомозів	
.....503		
Збудники	лейшманіозу	
.....509		
Збудник	лямбліозу	
.....513		
ПАТОГЕННІ	ГРИБИ	
.....516	Збудники	
кандидомікозів	519	
Збудники	трихомікозів	
.....524		
Збудник	трихофітії	
.....525		
Збудник	мікроспорії	
.....529		
Збудник	фавусу	
.....531		
Збудник	епідермофітії	стоп
.....533		
Збудники	глибоких	системних
.....534		мікозів
Збудник		
криптококозу.....535		
Збудник	хромомікозу	
.....537		
ПАТОГЕННІ	РИКЕТСІЇ	
.....539		
Загальна	характеристика	рикетсіозів
.....540		
Збудник	епідемічного	висипного
.....543		тифу
Збудник	хвороби	Брилля—Цинссера
.....546		
Збудник	ендемічного	висипного
тифу.....548		
ПАТОГЕННІ	ХЛАМІДІЇ	
.....550	Загальна	

характеристика патогенних хламідій	550	
Збудник трахоми, уrogenітального хламідіозу, венеричної лімфогранульоми	552	Збудник
респіраторного хламідіозу	557	
Збудник	559	орнітозу
ПАТОГЕННІ	561	МІКОПЛАЗМИ
мікоплазмоз	561	Респіраторний
Уrogenітальний	566	мікоплазмоз
Мікоплазменний артрит	572	ЗБУДНИКИ
ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ	575	
Віруси	575	грипу
Вірус	581	кору
Вірус епідемічного	584	паротиту
Вірус	587	краснухи
Віруси	590	гепатиту
Вірус гепатиту	590	А
Вірус гепатиту	595	Е
Вірус гепатиту	597	В
Вірус гепатиту	603	Д
Вірус гепатиту	604	С
Ентеровіруси	608	
Загальні властивості ентеровірусів людини	608	

Вірус	поліомієліту	610
Віруси	Коксакі	617
Віруси	ЕCHO	619
Вірус	сказу	620
Вірус	імунодефіциту	людини
.....	625	
Герпесвіруси		636
Віруси	простого	герпесу
.....	638	
Вірус	вітряної	віспи
.....	та	оперізуючого
.....	лишаю	642
Цитомегаловірус		643
Вірус	Епштейна—Барр	646
Аденовіруси		649
Онкогенні	віруси	652
ДНК-вмісні	онкогенні	віруси
.....	653	
РНК-вмісні	онкогенні	віруси
.....	655	
Пріонні	інфекції	656
Внутрішньолікарняні	інфекції	662
Список	використаної	літератури
.....	673	

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

AIDS (від англ. *acquired immune deficiency syndrome*) — синдром набутого імунodefіциту людини (СНІД)

DDC — хівід, противірусний препарат

DDI — відекс, противірусний препарат

DLM (від лат. *dosis letalis minima*) — найменша кількість мікробів, яка викликає загибель 95% заражених сприйнятливих лабораторних тварин певного виду і стандартної маси

FAВ-фрагмент молекули Ат (імуноглобуліну) (від англ. *fragment antigen binding*) — фрагмент, що зв'язує антиген

Fc-фрагмент молекули Ат (імуноглобуліну) (від англ. *fragment crystalline*) — кристалічний фрагмент

GMP (від англ. *good manufacturing practice*) — Належна виробнича практика (НПП)

НА — гемаглютинін, поверхневий антиген віріона грипу

HIV (від англ. *human immunodeficiency virus*) — вірус імунodefіциту людини (ВІЛ)

HLA (від англ. *human leucocyte antigens system A*) — генетичний комплекс головної системи гістосумісності людини

HTLV (від англ. *human T-lymphotropic virus*) — вірус, що володіє тропізмом до Т-лімфоцитів людини

HBcAg — серцевинний антиген вірусу гепатиту В

HBsAg — поверхневий антиген вірусу гепатиту В

Ig — імуноглобулін (те саме, що й антитіла)

LAV (від англ. *limphadenopatya associated virus*) — вірус, що викликає лімфаденопатію

LD₅₀ — мінімальна доза мікроорганізму, що викликає загибель 50% експериментальних тварин

MHC (від англ. *major histocompatibility complex*) — головний комплекс гістосумісності, група зчеплених генів, що відіграють головну роль у сумісності тканин при трансплантації

NA — нейрамінідаза

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

NNN-середовище — середовище Нові—Ніколь—Ніль

Аг — антиген

Аг—Ат — імунний комплекс антиген—антитіло

АДС-анатоксин — дифтерійно-правцевий анатоксин
АЗТ — азидотимідин, противірусний препарат
АКДС — асоційована коклюшно-дифтерійно-правцева вакцина
АЛС — антилімфоцитарна сироватка
Ат — антитіло (синонім імуноглобуліну — Ig)
БЦЖ (від фр. *Bacille de Calmette et de Guérin* — BCG) — жива протитуберкульозна вакцина, отримана французькими вченими А. Кальметтом і Ш. Гереном
ВГА — вірус гепатиту А
ВІЛ — вірус імунодефіциту людини
ВООЗ — Всесвітня організація охорони здоров'я
ГА — гепатит А
ГГСИ — госпітальні гнійно-септичні інфекції
ГКЗ — гострі кишкові захворювання
ГЛЗ — готові лікарські засоби
ГНТ — гіперчутливість негайного типу
ГРЗ — гострі респіраторні захворювання
ГСИ — гнійно-септичні інфекції
ГУТ — гіперчутливість уповільненого типу
ГЦ-пари — гуанін-цитозин-пари
ЕІКП — ентероінвазивна кишкова паличка
ЕПКП — ентеропатогенна кишкова паличка
ЕТ — елементарні тільця, спороподібні форми хламідій
ЕТКП — ентеротоксигенна кишкова паличка
ІД — імунодифузія
ІЕМ — іmunна електронна мікроскопія
ІЕФ — імуноелектрофорез
ІФА — імуноферментний аналіз
КДФГ — 2-кет-3-дезокс-6 фосфоглюкатний шлях окислення глюкози
КОКАВ — концентрована культуральна антирабічна вакцина
КУА — казеїново-вугільний агар
МБК — мінімальна бактерицидна концентрація
мкм — мікромметр (10^{-6} м) МПА — м'ясо-пептонний агар

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

М'ПБ — м'ясо-пептонний бульйон

МПК — мінімальна пригнічуюча концентрація

МРВ-А — повільно реагуючі речовини при анафілаксії, жирні кислоти — медіатори алергії

МФФ — Міжнародна федерація фармацевтів

НАГ-вібріони — вібріони, що не аглютинуються типовими холерними сироватками

НВП — Належна виробнича практика нм
— нанометр (10^{-9} м)

НПКП — непатогенна кишкова паличка

ОД — одиниця дії

ПАР — поверхнево-активні речовини

ПАСК — парааміносаліцилова кислота

ПЕГ — поліетиленгліколь

ПЛР — полімеразна ланцюгова реакція

РА — реакція аглютинації

РБН — реакція біологічної нейтралізації

РГТА — реакція гальмування гемаглютинації

РЕМА — реакція ензимомічених антитіл

РЕС — ретикулоендотеліальна система

РЗК — реакція зв'язування комплементу

РІА — радіоімунний аналіз

РІАГА — реакція імуноадгезивної гемаглютинації

РІТ — реакція іммобілізації трепонем

РІФ — реакція імуофлюоресценції

РМА — реакція мікроаглютинації

РН — реакція нейтралізації

РНГА (РПГА) — реакція непрямой (пасивної) гемаглютинації

РНП — рибонуклеопротейн

РОЕ — реакція осідання еритроцитів

РП — реакція преципітації

РТ — ретикулярні тільця

РТПХ — реакція «трансплантат проти хазяїна» РХПТ
— реакція «хазяїн проти трансплантату»

СІБ — система індикаторних папірців

СКВ — системний червоний вовчак

СМР — спинномозкова рідина

СМФ — система моноклеарних фагоцитів

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

СНІД — синдром набутого імунodefіциту людини

Т₅₀ — період часу, за який концентрація препарату в крові зменшується на 50%

ТМС — туберкулопротейдна маткова субстанція, білкова фракція мікобактерій туберкульозу

ТЦД_{50/мл} — тканинна цитопатична доза вірусу, що викликає ураження 50% моношару клітин

УФ-промені — ультрафіолетові промені

ФДФ — фруктозо-1,6-діфосфатний шлях розщеплення глюкози

ФГА — фітогемаглютинин, мітоген рослинного походження

ФПР — фрагмент R-плазмід, відповідальний за перенесення резистентності

ХКЯ — хвороба Крейтцфельда—Якоба

ЦМ — цитоплазматична мембрана

ЦНС — центральна нервова система

ЦПД — цитопатична дія (вірусів, токсинів та ін.) у культурі клітин

ШОЕ — швидкість осідання еритроцитів

ВСТУП

Мікробіологія — комплекс біологічних наук, що вивчають морфологію, фізіологію, генетику, екологію та еволюцію мікроорганізмів. Залежно від об'єкта вивчення виділяють бактеріологію, вірусологію, мікологію, протозоологію та альгологію; залежно від поставленої мети — загальну, медичну, санітарну, ветеринарну, промислову, сільськогосподарську, морську, космічну, фармацевтичну мікробіологію. Залежно від конкретної науки різняться й завдання. Так, завданнями медичної мікробіології є вивчення біології патогенних і нормальних для людини мікробів; дослідження ролі та значення мікробів в етіології та патогенезі інфекційних хвороб; розроблення й використання методів мікробіологічної діагностики, етіотропної терапії та специфічної профілактики інфекційних захворювань людини.

Особливу увагу слід акцентувати на фармацевтичній мікробіології. Це професійно орієнтована дисципліна, що інтегрує основи медичної, санітарної та промислової мікробіології. Фармацевтична мікробіологія вивчає збудників інфекційних захворювань людини і рослин; умови мікробного псування лікарської рослинної сировини і контамінації препаратів у процесі виготовлення й збереження; правила асептики і дезінфекції при промисловому й екстемпоральному виготовленні фармацевтичних препаратів; технології одержання антимікробних та імунобіологічних препаратів лікувально-профілактичного і діагностичного призначення.

Озираючись назад, слід зазначити, що людина історично співіснує зі світом мікробів. На сьогодні встановлено, що майже 70% усіх захворювань мають інфекційну природу і викликаються різноманітними патогенними мікроорганізмами. Крім того, визнана роль мікроорганізмів і в розвитку багатьох соматичних захворювань: серцево-судинної системи, злоякісних

ВСТУП

утворень, захворювань внутрішніх органів (гломерулонефрит, пієлонефрит, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки та ін.).

Усе викладене вище обґрунтовує необхідність вивчення дисципліни «Мікробіологія, вірусологія та імунологія» при підготовці сучасних фахівців фармації та медицини.

Матеріал підручника викладено відповідно до навчальної програми з курсу мікробіології, вірусології та імунології. У ньому відображені новітні досягнення з морфології, ультраструктури, класифікації та номенклатури, генетики, фізіології та екології мікроорганізмів. На сучасному науковому і методичному рівнях розглянуто вчення про інфекцію та імунітет, наведено основні принципи хіміотерапії інфекційних хвороб. Представлена коротка характеристика патогенних бактерій і вірусів.

Автори намагалися викласти теоретичний матеріал чітко, стисло, з урахуванням сучасних досягнень науки.

Будемо вдячні за зауваження та пропозиції, спрямовані на вдосконалення підручника.

ОСНОВНІ ЕТАПИ НАУКОВОГО СТАНОВЛЕННЯ МІКРОБІОЛОГІЇ

Історія розвитку мікробіології — це історія про великі відкриття, про сміливих і благородних людей, наполегливих дослідників, шукачів істини і мрійників, які в різні часи і в різних країнах світу створили основи боротьби з інфекційними хворобами, що забрали мільйони людських життів. Їх праця — подвиг, яскравий приклад служіння людині. «Медицина, яка служить людині, складається з науки і мистецтва, і над ними простягається чудовий покрив героїзму, без якого не може бути медицини». Це слова Гуго Глязера, автора широко відомої книги «Драматична медицина». Вони по праву адресовані насамперед мікробіологам, гігієністам та інфекціоністам, які ризиком власного життя, всім історичним досвідом боротьби з пандеміями та епідеміями підтвердили головний для них життєвий девіз — «Світячи іншим, згораю сам!».

В анналах історії драматичної медицини — героїчні вчинки Макса Петтенкофера, який випив на доказ епідемічної природи холери культуру збудника, І. І. Мечникова, В. А. Хавкіна, М. Ф. Гамалії, Д. К. Заболотного, І. Г. Савченка та інших вчених, які повторили цей досвід. Першим прищепив собі чуму і загинув від неї англійський лікар А. Уайт. Незважаючи на трагічний результат, нові досліді із самозараження чумою здійснили Рене Дженнет, А. Ф. Бюллер, Антуан Клото, Алоїс Розенфельд, Еузебіу Валлі, В. А. Хавкін.

Високу жертвність в ім'я пізнання інфекційної суті жовтої лихоманки принесли Натан Поттер, І. Л. Гюйон, Карлос Фінлей, Вальтер Рід, Джеймс Керролл, Джесс Лассіар.

Історія боротьби з малярією також надзвичайно багата напруженими драматичними ситуаціями, головними дійовими особами яких по праву визнані Р. Росс, Д. Грассі, А. Біньямі. Останній зумів здійснити перше навмисне зараження малярією

за допомогою укусу комара. Ще до того часу, коли вчені приступили до вивчення інфекційних хвороб за допомогою точних наукових методів, в Одесі в 70-х рр. XIX ст. російський лікар О. О. Мочутковський провів на собі експеримент з висипним тифом: п'ять разів він безрезультатно заражав себе і тільки на шостий захворів. Французький бактеріолог Ш. Ніколь завдяки дослідам на собі також встановив, що проміжним хазяїном збудника висипного тифу є платяна воша. За це відкриття він у 1928 р. був удостоєний Нобелівської премії.

Вітчизняні вчені Г. Н. Мінх і І. І. Мечников заражали себе поворотним тифом, Е. І. Марциновський — лейшманіозом, італійський лікар Д. Профет — проказою.

Ці експерименти не були марними. Боротьба завершилася найбільшими перемогами, які вписали славні сторінки до книги прогресу медицини, в становлення мікробіології як фундаментальної наукової дисципліни.

Історія виникнення і розвитку медичної мікробіології як науки найтіснішим чином пов'язана з розвитком знань у вивченні інфекційних хвороб. Епідемічні хвороби існували на всіх щаблях розвитку людського суспільства. Відомо, що знищена на планеті в 1977 р. натуральна віспа забрала мільйони життів ще в 1120 р. до н. е. За 500 років до н. е. було відомо про сказ. Спостерігаючи за розвитком епідемій, люди намагалися пояснити їх походження. Гіппократ (460–370 рр. до н. е.) вважав, що причиною епідемії є повітря, яке під час епідемій містить особливі хвороботворні випаровування — міазми, та вдихається людьми.

У 1546 р. Дж. Фракастро опублікував трактат «Про контагію, про контагіозні хвороби і лікування», в якому зазначалося, що контагії є невидимими активними істотами, і зараження людей відбувається в результаті зіткнення з ними навіть на відстані. Це був геніальний здогад про існування мікробів.

Однак заслуга відкриття мікроорганізмів належить Антоні ван Левенгуку (1632–1723) — голландському торговцеві сукном, шліфувальнику скла, який першим заглянув у цей таємничий невидимий світ живих істот. Він сконструював перший у світі мікроскоп і за допомогою цього приладу, оснащеного двоопуклою лінзою з 300-кратним збільшенням, спостерігав клітинну

структуру рослин, зародків, відкрив існування сперматозоїдів, а також різних мікроорганізмів. У зубному нальоті, відварах і настоянках він знайшов невидимих неозброєним оком «живих звірків» — *animalcula viva* і замалював різні їх форми — кулясті, паличкоподібні, звивисті. Левенгук — засновник першого, морфологічного періоду в розвитку мікробіології, що дав послідовникам важливе інструментальне забезпечення — мікроскоп. Однак сам Левенгук не міг вказати, яку роль у природі і житті людини відіграють відкриті ним мікроорганізми, або, як назвав їх у подальшому французький дослідник Ж. Седілло, мікроби.

З відкриттям Левенгука починається описовий період у розвитку мікробіології. Сто років потому А. Мюллер (1786) у Данії, користуючись більш досконалим мікроскопом, описав велику кількість мікроорганізмів, розділивши їх на два роди — *Vibrio* і *Monas*. У 1838 р. К. Еренберг на основі їхніх ознак установив дві родини мікроорганізмів — *Monadina* і *Vibrionia* з родами *Bacterium*, *Spirillum*, *Spirochaeta*.

У 1775 р. вітчизняний дослідник М. М. Тереховський уперше запропонував експериментальний метод дослідження руху мікроорганізмів, вивчав вплив деяких фізико-хімічних факторів (електричні заряди, температура, кислотність тощо) на життя здатність мікроорганізмів. Тереховський, описуючи результати своїх спостережень щодо потреб мікроорганізмів у кисні, уперше зазначив, що перед поділом мікроорганізми ростуть і збільшуються в розмірах.

Однак на початку XIX ст. більшість досліджень у галузі мікробіології носили описовий характер. Друга половина XIX ст. ознаменувалася воістину революційними успіхами в розвитку медичної мікробіології, чому значною мірою сприяли досягнення природознавства — відкриття клітини, закону перетворення енергії, створення еволюційного вчення Ч. Дарвіна. Саме в цей час жив і працював геніальний французький дослідник — хімік і біолог за освітою — Луї Пастер. З Пастера починається другий, фізіологічний, період в історії мікробіології. І якщо Левенгука з повною підставою можна назвати «батьком мікрографії», то Пастер став справжнім творцем і натхненником сучасної

мікробіології, яка з неймовірною швидкістю перетворилася у велику науку.

Будучи засновником вивчення фізіології і біохімії мікроорганізмів, Пастер уперше розкрив суть молочнокислого і маслянокислого бродіння, доводячи роль у цих процесах певних бактерій. Луї Пастер відкрив анаеробний тип дихання у бактерій, довів, що будь-яке інфекційне захворювання має свого мікробазбудника. Дослідження в галузі бродіння і спонтанного зараження послужили основою вирішення питання про «хвороби» вина і пива. Як засіб боротьби Л. Пастер запропонував прогрівати вино при 50–60 °С. Ці дослідження затвердили принципи стерилізації і метод пастеризації.

Спираючись на дослідження Л. Пастера, Дж. Лістер у 1867 р. ввів у хірургічну практику метод антисептики. Протягом короткого часу Л. Пастером були відкриті збудники гнійно-запальних захворювань, курячої холери та ін. На прикладі культури збудника курячої холери він уперше встановив факт втрати нею вірулентності і здатність цієї ослабленої культури створювати несприйнятливості до подальшого зараження курей вірулентною культурою. Зроблений Л. Пастером на підставі цих досліджень висновок про можливість застосування ослаблених культур для формування несприйнятливості до інфекційних захворювань створив передумови для розвитку нового наукового напрямку — вакцинопрофілактики.

Доводячи правомірність своїх висновків, Пастер отримав вакцину проти сибірки, а потім антирабічну вакцину (проти сказу). Це було одне з найбільших досягнень у галузі медицини — відкриття ефективного засобу профілактичного лікування хвороби, яка протягом століть вважалася невиліковною.

Друге, не менш значуще ім'я в розвитку мікробіології — Р. Кох, який остаточно встановив етіологію сибірки (1876); розробив і застосував живильні середовища для виділення чистих культур, що стало згодом золотим стандартом при діагностиці багатьох бактеріальних інфекцій; ввів у мікробіологічну практику анілінові барвники, розробив метод іммерсії та мікрофотографування; обґрунтував і сформулював тріаду (тріада Генле—Коха), за якою визнається роль мікроба як збудника захворювання; заклав наукові

основи дезінфекції; відкрив збудника туберкульозу, отримав туберкулін; відкрив збудника холери і визначив епідеміологію цього захворювання.

Велику роль у розвитку нового напрямку в мікробіології мають дослідження вітчизняного вченого Іллі Ілліча Мечникова — засновника вчення про імунітет — несприйнятливості організму до інфекційних захворювань. За визначенням Еміля Ру, І. Мечников — це поет мікробіології. Йому належить пріоритет творця фагоцитарної теорії імунітету, він засновник фізіологічного напрямку в імунології. І. І. Мечников заклав основи вчення про антагонізм бактерій, що, в свою чергу, стало основою вчення про антибіотики, вказав на велике значення зовнішнього середовища в мінливості властивостей мікробів, що передаються в спадщину, досліджував проблеми довголіття у зв'язку зі спрямованою зміною мікрофлори кишечника молочнокислими бактеріями. Разом з Е. Ру він розробив модель експериментального сифілісу, досліджував патогенез холери.

І. І. Мечников створив блискучу школу українських мікробіологів, серед яких О. М. Безредка і М. Ф. Гамалія, І. Г. Савченко, Л. О. Тарасевич, Д. К. Заболотний, В. Л. Омелянський, Н. Я. і Ф. Я. Чистовичі та багато інших.

У 1888 р. французькі вчені Е. Ру та А. Ієрсен відкрили дифтерійний токсин, а Шібасабуро Кітазато — правцевий токсин.

У 1889–1892 рр. Е. Берінг у Німеччині, Е. Ру у Франції, Я. Ю. Бартах у Росії незалежно один від одного одержали антитоксичну дифтерійну сироватку. У 1923 р. Г. Рамон отримав дифтерійний анатоксин. Ці два препарати дозволили ефективно боротися з грізними, нерідко смертельними інфекціями.

Наприкінці XIX ст., що по праву вважається епоєю бактеріології, відкрито велику кількість збудників інфекційних захворювань: у 1880 р. — збудник черевного тифу (К. Еберт); у 1883 р. — збудник дифтерії (Е. Клебс); у 1891 р. — збудник дизентерії (К. Шига); у 1892 р. — вірус тютюнової мозаїки (Д. І. Івановський); у 1894 р. — збудник чуми (А. Ієрсен, Ш. Кітазато). У цей же період С. М. Виноградський встановив роль мікробів у кругообігу азоту в природі, ввів у мікробіологічну практику метод елективних поживних середовищ. У 1909 р. Х. Риккетс відкрив

збудника висипнотифозної лихоманки, а у 1913 р. С. Провачек — збудника висипного тифу.

В історії мікробіології початок XX ст. відзначено інтенсивною розробкою проблеми специфічної профілактики інфекційних захворювань. У цей період створені вакцина проти туберкульозу (А. Кальметт і К. Герен), протичумна вакцина (Г. Жирар і К. Робік), протитуляремійна вакцина (Б. Я. Ельберт, Н. А. Гайський), вакцина проти поліомієліту (А. Сейбін, М. П. Чумаков, А. А. Смородинцев), дифтерійний і правцевий анатоксини (Г. Рамон). У 1917 р. Ф. д'Ерелль відкрив бактеріофаги.

Цей період є основним у розвитку ефективних засобів лікування інфекційних захворювань — створюється вчення про хіміотерапевтичні препарати й антибіотики. Засновники хіміотерапії — П. Ерліх, Д. Л. Романовський, Г. Домагк. Їм належить не тільки заслуга у визначенні основних вимог до антимікробних хіміопрепаратів, але й обґрунтування умов їх синтезу (метод хімічних варіацій П. Ерліха), розробка хіміотерапевтичного індексу — основного показника в характеристиці цієї групи препаратів, створення найбільш широко використовуваних тепер сульфаніламідів.

З 1929 р. завдяки дослідженням А. Флемінга починається нова ера в лікуванні інфекційних захворювань — ера антибіотикотерапії, отримано перший антибіотик з грибів — пеніцилін. У розвитку цього напрямку взяли участь Е. Чейн і Х. Флорі, З. В. Єрмольєва і З. Ваксман.

У 30-ті рр. XX ст. у мікробіологічну практику був уведений електронний мікроскоп, що дозволило детально досліджувати ультраструктуру вірусів і бактерій, розроблені основи мікроскопічної техніки (ультратонкі зрізи, гістохімічні методи забарвлення).

Етапи розвитку вірусології

Чесьть відкриття вірусів належить Д. І. Івановському, який уперше в 1892 р. на прикладі мозаїчної хвороби тютюну довів існування нової форми збудника. Будучи студентом Петербурзького університету, він неодноразово виїжджав в Україну для вивчення причин мозаїчної хвороби тютюну,

працював у Нікітському ботанічному саду, довів, що збудник хвороби тютюну має незвичайну природу: фільтрується через бактеріальні фільтри, не здатний до зростання на штучних поживних середовищах. Він назвав нову форму збудника «фільтрівні бактерії».

Слово «вірус» з давньоримської мови означає «отрута». Це слово застосував ще Луї Пастер для позначення заразного початку, і саме цей термін пізніше вкорінився.

У 1949 р. відбувається відкриття, яке зіграло важливу роль в історії вірусології, — можливість культивування клітин у штучних умовах. У 1952 р. Д. Ендерс, Т. Уеллер і Ф. Роббінс за розробку методу культури клітин отримали Нобелівську премію. З'явилася можливість виділення нових вірусів, отримання культуральних вакцин. Так, М. П. Чумаков і А. А. Смородинцев у співдружності з американськими вірусологами Д. Солком і А. Сейбіном розробили вбіту і живу вакцини проти поліомієліту.

У 1959 р. в нашій країні була проведена масова імунізація дітей живою поліомієлітною вакциною, що дозволило знизити захворюваність і привело до практичного зникнення паралітичної форми хвороби.

У сучасній вірусології широко застосовують методи молекулярної біології. Віруси завдяки простоті їх будови є широко використовуваною моделлю для молекулярної біології. Жодне відкриття молекулярної біології не обходиться без вірусної моделі, включаючи генетичний код, увесь механізм внутрішньоклітинної експресії генома. Розвиток молекулярної біології сприяв вивченню первинної структури нуклеїнових кислот і білків, появи методів визначення послідовностей амінокислот у структурі білка.

У 1972 р. виникає новий розділ молекулярної біології — генна інженерія. З'являється можливість отримання великої кількості нуклеїнових кислот і білків шляхом введення рекомбінантних ДНК до складу генома прокаріотів і найпростіших.

Роль вітчизняних учених у розвитку мікробіології

Вітчизняні дослідники збагатили світову мікробіологію своїми видатними відкриттями. Так, український вчений Данило Самойлович (1746–1805) своїми дослідженнями довів, що чума

передається при безпосередньому контакті з хворими; першим запропонував для медичних працівників щеплення проти чуми, спочатку випробувавши на собі; розробив нові методи дезінфекції.

Величезний внесок у розвиток вітчизняної медицини та мікробіології зробили сучасники Л. Пастера і І. І. Мечникова — Л. С. Ценковський і В. К. Високович. Так, у 1883 р. за аналогією з методом атенуації Л. Пастера Л. С. Ценковський розробив вакцину проти сибірки, яка протягом 60 років застосовувалася в нашій країні для профілактики захворювання у тварин. Л. С. Ценковський по праву вважається засновником вітчизняної медичної мікробіології. В. К. Високович поряд із І. І. Мечниковим є одним із засновників вчення про ретикулоендотеліальну систему. Важливе значення мають його праці з патологічної анатомії сифілісу і туберкульозу, імунітету та епідеміології низки інфекційних хвороб. Його вважають основоположником Харківської школи бактеріологів.

Наприкінці XIX ст. виникла сільськогосподарська мікробіологія, засновником якої був С. М. Виноградський. У 1890 р. він відкрив нітрифікувальні бактерії і разом з В. Л. Омелянським довів їх роль у кругообігу азоту в природі.

Засновником вчення про заразні хвороби є вітчизняний вчений Г. Н. Мінх. Він першим знайшов у крові хворих бацили сибірки і, на противагу прийнятій у той час думці про її спадкове походження, довів її інфекційну природу.

З ім'ям І. І. Мечникова тісно пов'язаний розвиток мікробіології в Україні. Навколо вченого збиралися кращі діячі вітчизняної мікробіологічної науки — Г. Н. Габрічевський, О. М. Безредка, М. Ф. Гамалія, І. Г. Савченко, Л. А. Тарасевич, Д. К. Заболотний, В. Л. Омелянський, Н. Я. і Ф. Я. Чистовичі та багато інших. І. І. Мечников був організатором першої бактеріологічної станції в Одесі.

Видатний учень І. І. Мечникова М. Ф. Гамалія першим освоїв методику приготування вакцини проти сказу й організував першу пастерівську станцію в Одесі для щеплень населення від сказу, провів великі дослідження з вивчення туберкульозу, сказу, холери. У 1898 р. М. Ф. Гамалія вперше спостерігав явище бактеріофагії, провів фундаментальні дослідження з вивчення

несприйнятливості організму і створив одну з теорій імунітету, обґрунтував застосування хімічних вакцин. Значний внесок М. Ф. Гамалії у розробку і застосування вакцин для профілактики віспи, висипного тифу, чуми тощо.

Л. А. Тарасевич розробив методи боротьби з висипним тифом, довів ефективність щеплень проти туберкульозу, зробив величезний внесок у вивчення механізмів дії ферментів фагоцитів.

Серед імен видатних українських вчених слід згадати В. А. Хавкіна, який довів інфекційну природу холери, розробив вакцини проти холери і чуми, довівши на самому собі їх ефективність і безпеку. Це ім'я в кінці XIX ст. було особливо шановане в Індії. У Бомбеї В. А. Хавкін організував протичумну лабораторію (нині це Бактеріологічний інститут, що носить його ім'я). Він допоміг цій країні позбутися епідемій чуми і холери.

Особливо обтяженим за епідеміологічними та інфекційними показниками став період революції 1917 р., громадянської війни і подальшого відновлення народного господарства. Активну участь в організації протиепідемічної боротьби брали Д. К. Заболотний, Л. В. Грошавський, Н. Н. Соловйов.

У 30-х рр. минулого століття З. В. Єрмольєва і Г. Ф. Гаузе очолили роботи з пошуку і отримання антибіотиків. З. В. Єрмольєвій належить пріоритет отримання першого вітчизняного кристалічного пеніциліну. Важливим досягненням у боротьбі з туберкульозом стало відкриття стрептоміцину З. А. Ваксманом, вихідцем з України. У 1952 р. за відкриття стрептоміцину вчений був удостоєний Нобелівської премії.

У країні сформувалися великі наукові школи зі світовим ім'ям. Це, перш за все, школи вірусологів — Л. А. Зільбера, який розробив вірусогенетичну теорію походження пухлин, В. М. Жданова, М. П. Чумакова, А. А. Смородинцева, П. Ф. Здродовського.

Зокрема, оцінити істинний внесок видатного вченого, вихідця з України В. М. Жданова (очолював Харківський НДІ мікробіології та епідеміології ім. І. І. Мечникова) нам ще тільки належить. Багато його ідей і розробок далеко випереджали час. Він один із засновників молекулярно-біологічного напрямку у вірусології, автор теорії «інтеграційних» інфекцій. В. М. Жданов

першим запропонував розглядати інтерферони як біорегулятори і гомеостатичні агенти. Він один із авторів Програми глобальної ліквідації віспи (1958).

Засновником екології мікроорганізмів і ґрунтової мікробіології по праву називають видатного вітчизняного мікробіолога С. М. Виноградського, який першим відкрив хемосинтетичний шлях отримання енергії у бактерій, розробив метод елективних культур. Сьогодні Товариство мікробіологів України носить його ім'я.

Величезне значення в розвитку вітчизняної мікробіології мають праці видатного українського мікробіолога, президента АН УРСР Д. К. Заболотного. Його по праву можна назвати одним із засновників української школи мікробіологів. Наукова спадщина вченого охоплює фундаментальні дослідження з вивчення чуми, холери, сифілісу, дифтерії, черевного та висипного тифів тощо, а його вчення про джерела чуми в природі заклало основи нової науки — епідеміології.

Д. К. Заболотний організував першу в світі кафедру епідеміології при Одеському медичному інституті, він засновник Інституту мікробіології та епідеміології (нині Інститут мікробіології і вірусології НАН України), що носить його ім'я. Сьогодні Інститут мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН України є провідним науковим і координаційним центром мікробіологічної науки в Україні. У ньому, а також в Інституті епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського (Київ), Інституті мікробіології і імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України (Харків), Інституті молекулярної біології і генетики НАН України (Київ) та інших науково-дослідних установах, а також на кафедрах мікробіології медичних, фармацевтичних університетів плідно працюють послідовники Д. К. Заболотного.

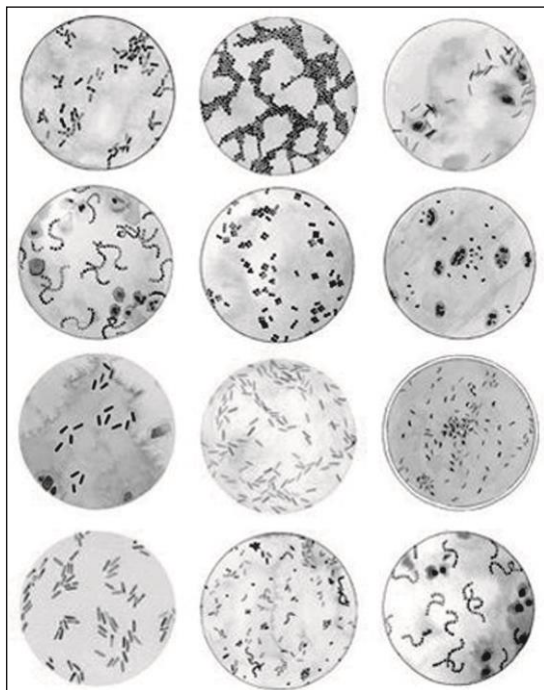
Важливе значення в розвитку сучасної вітчизняної мікробіології мають дослідження українського мікробіолога, вірусолога, академіка В. П. Широбокова, який зробив істотний внесок у розробку питань екологічної мікробіології. Протягом багатьох років учений розвиває фундаментальні і прикладні проблеми ентеровірусології, відкрите ним явище дисоціації

ентеровірусів під час репродукції в клітині має принципове загальнотеоретичне і медичне значення.

Харківська школа мікробіологів, вірусологів та імунологів також зробила вагомий внесок у розвиток вітчизняної і світової науки. Тут були створені комплексні програми соціальних і медичних заходів, спрямованих на зниження рівня захворюваності на туберкульоз, дифтерію, скарлатину, ботулізм, правець, газову гангрену та ін. Досить згадати імена таких вчених, як В. С. Деркач, Г. П. Черкас, А. Я. Циганенко, І. Л. Дикий, Ю. Л. Волянський, В. С. Надтока та ін., які плідно вивчали питання біотерапії, хіміотерапії та імунології, проводили широкий спектр досліджень у галузі субклінічних і молекулярних механізмів дії антимікробних препаратів, механізмів антибіотикорезистентності, розробки раціональних схем антимікробної та імуномодуючої терапії. Широко відомі ефективні лікарські протимікробні препарати: ектерицид, хлорофіліпт, декаметоксин, діагностичний препарат лецитовітелін та ін.

Сучасний період розвитку мікробіології в Україні характеризується помітним розширенням досліджень у галузі біотехнології, генетики та генної інженерії, технічної мікробіології, вірусології та спробою широко впроваджувати досягнення мікробіологічної науки в практику. Українські мікробіологи продовжують успішно вивчати біологію, біохімію, фізіологію і генетику мікроорганізмів, закономірності їхньої мінливості і спадковості з метою отримання високопродуктивних мікробів — продуцентів біологічно активних речовин (антибіотиків, білків, ферментів, вітамінів, гормонів, стимуляторів, інгібіторів, токсинів тощо) і розробки теоретичних основ боротьби з бактеріальними, грибовими та вірусними інфекціями.

Частина I. ЗАГАЛЬНА МІКРОБІОЛОГІЯ



ПРИНЦИПИ ТАКСОНОМІЇ ТА КЛАСИФІКАЦІЇ МІКРООРГАНІЗМІВ

Світ мікробів дуже різноманітний і систематика мікроорганізмів вкрай складна. На початку відкриття світу мікроорганізмів їх виділили в окреме царство. В основу класифікації мікроорганізмів були покладені тільки морфологічні ознаки, оскільки більше про них людина нічого не знала. Надалі

для систематики бактерій стали використовувати поряд із морфологічними фізіологічні, молекулярно-генетичні і низку інших ознак.

Усі мікроорганізми об'єднані трьома загальними ознаками:

» мають надзвичайно малі розміри (від десятих часток до десятків, іноді сотень мікрометрів);

» більшість мікроорганізмів — одноклітинні; зустрічаються і багатоклітинні мікроорганізми, але диференціація клітин у них відсутня або слабо виражена;

» малі розміри мікробів визначають специфічні, подібні для всіх мікроорганізмів методи дослідження і техніку культивування.

На сьогодні мікроорганізми (бактерії, гриби, найпростіші, віруси та ін.) систематизовані за їх подібністю, відмінностями і взаємовідносинами між собою.

Систематика (грец. *systematicos* — упорядкований) — розподіл мікроорганізмів у відповідності з їхнім походженням і біологічною подібністю. Систематика включає три розділи: класифікацію, таксономію та ідентифікацію мікроорганізмів.

Класифікація (лат. *classis* — група) — розподіл (об'єднання) мікроорганізмів відповідно до їх подібних генотипічних і фенотипічних ознак за різними класифікаційними одиницями — таксонами.

Таксономія (від грец. *taxis* — розташування по порядку і *nomos* — закон) — принципи розподілу (класифікації)

ПРИНЦИПИ ТАКСОНОМІЇ ТА КЛАСИФІКАЦІЇ МІКРООРГАНІЗМІВ

мікроорганізмів відповідно до їхньої ієрархії. В основу таксономії мікроорганізмів покладені їх морфологічні, фізіологічні, біохімічні та молекулярно-біологічні властивості.

Таксон — група мікроорганізмів, об'єднаних за певними властивостями в рамках тієї чи іншої таксономічної категорії.

Ідентифікація (лат. *identifico* — ототожнення) — встановлення приналежності досліджуваного організму до того чи іншого таксону.

Для класифікації мікроорганізмів застосовують їх фенотипічні і генотипічні характеристики.

До *фенотипічних* належать такі особливості мікроорганізмів: морфологічні (форма, розмір, структура, рухливість і типи руху, здатність до утворення спор та ін.), тинкторіальні (відношення до різних барвників), культуральні (характер росту на поживних середовищах), біохімічні (здатність ферментувати різні субстрати, активність ферментних систем і особливостей обміну речовин), антигенні (розпізнаються за здатністю макроорганізму виробляти антитіла та інші форми імунної відповіді, виявляються в імунологічних реакціях), фізіологічні (види і механізми живлення, дихання та ін.), чутливість до антибіотиків та інших лікарських препаратів, бактеріофагів, фаготипування.

Генотипічні характеристики: вивчення генетичних властивостей мікроорганізмів (ступінь гомології ДНК, РНК).

Відповідно, існують два принципово різних підходи до класифікації мікроорганізмів: морфофізіологічний (фенотипічний) і порівняно новий — молекулярно-генетичний.

Морфофізіологічна класифікація враховує сукупність морфологічних ознак і особливостей метаболізму мікроорганізмів. При класифікації, зокрема бактерій, спираються на вказівки «Керівництва Берджи з систематики бактерій» («Bergey's Manual of Systematic Bacteriology») і користуються визначником Берджи.

Молекулярно-генетична класифікація ґрунтується на виявленні родинних зв'язків між мікроорганізмами шляхом аналізу структури нуклеїнових кислот, при цьому філогенетичними маркерами служать 16s-rРНК. При цьому нуклеотидні послідовності вивчених організмів дослідники спрямовують

у всесвітній комп'ютерний генетичний банк, дані якого призначені для проведення порівняння з послідовностями кожного нового виділеного організму. Даний принцип був запропонований Карлом Везе (1977), відповідно до чого була побудована трохдоменна біологічна класифікація клітинних організмів, яку зображують у вигляді філогенетичного дерева.

Сучасна ієрархічна класифікація мікроорганізмів включає такі таксономічні одиниці:

домен (*domain*) — царство (*regnum*) — відділ (*phylum*) — клас (*classis*) — порядок (*ordo*) — родина (*familia*) — рід (*genus*) — вид (*species*)

Домен (англ. *domain*, лат. *regio*) — найвищий таксон (ранг) мікроорганізмів, який включає царства, відділи, класи тощо.

Залежно від особливостей будови мікроорганізми розділені на неклітинні (доклітинні) форми і клітинні форми.

Неклітинні форми об'єднані в окреме царство — *Vira* і включають власне віруси, віроїди і пріони.

Клітинні форми розділені на три домени:

- «*Bacteria*» — прокаріоти (справжні бактерії або еубактерії);
- «*Archaea*» — предкові прокаріоти (стара назва архебактерії);
- «*Eukarya*» — еукаріоти (гриби і найпростіші).

Представники кожного з трьох domenів мають свої особливості, завдяки яким вони займають певні екологічні ніші і виконують конкретні функції. Так, багато бактерій, поряд із грибами, розкладають органічні рештки, а також викликають різні захворювання. Археї пристосувалися до різних екстремальних умов місцепроживання (високої температури, підвищення кислотності або лужності, вмісту сірки і т. ін.). Крім того, вони використовують величезну кількість усіляких джерел енергії. Еукаріотичні клітини більш складно організовані і пластичні, що дозволило їм об'єднуватися у високоорганізовані клітинні утворення, що стало початком багатоклітинних організмів.

Таким чином, до *прокаріотів* належать археї (стародавні прокаріоти) і еубактерії (справжні бактерії). У свою чергу, до еубактерій належать два відділи: фотобактерії і скотобактерії.

ПРИНЦИПИ ТАКСОНОМІЇ ТА КЛАСИФІКАЦІЇ МІКРООРГАНІЗМІВ

До фотобактерій належать тільки сапрофітні (нехвороботворні) форми — ціанобактерії, або синьо-зелені водорості, до скотобактерій — безліч патогенних (хвороботворних) видів бактерій, які і вивчає медична мікробіологія.

Скотобактерії, у свою чергу, поділяються на три класи. До класу *Bacteria* належать власне бактерії, спірохети і актиноміцети. Клас *Rickettsiae* об'єднує облигатних внутрішньоклітинних паразитів — рикетсій і хламідій. Клас *Mollicutes* складають скотобактерії, що не мають клітинної стінки — мікоплазми.

Гриби і найпростіші належать до еукаріотів (домен *Eukarya*), при цьому гриби складають самостійне царство *Fungi* (гриби), а найпростіші належать до підцарства *Protozoa* (найпростіші) у складі царства *Animalia* (тварини).

Основною таксономічною одиницею в мікробіології є вид (*species*).

Вид мікроорганізму — це сукупність особин одного генотипу (з 70% рівнем гомології ДНК), що володіють яскраво вираженою фенотипічною схожістю. Споріднені види об'єднуються у роди, роди в родини і т. д.

Для позначення виду мікроорганізмів прийнята бінарна (подвійна) номенклатура, яка складається з двох слів. Перше слово означає рід, пишеться з великої літери і, зазвичай, латиною, друге слово — видову назву мікроба, пишеться з малої літери. Наприклад, збудник холери позначають так: *Vibrio cholerae* — холерний вібріон, збудник сифілісу — *Treponema pallidum*. При повторному згадуванні виду родова назва скорочується до початкової літери, наприклад: *V. holerae*, *T. pallidum*. Якщо видову приналежність визначити не вдається і визначена тільки приналежність до роду, то вживається термін «*species*».

Назва роду зазвичай заснована або на морфологічній ознаці відповідного мікроорганізму (наприклад, *Staphylococcus* — від

грец. *staphyle* — виноградне гроно), або є похідною від прізвища вченого, який відкрив або вивчив даний збудник. Так, бруцели описані англійським вченим Д. Брюсом, лямблії — російським лікарем Д. Лямблем, сальмонели — американським мікробіологом Д. Сальмоном, ешерихії — німецьким вченим

Т. Ешерихом, шигели — японським мікробіологом К. Шига.

Іноді назва мікроорганізмів пов'язана з назвою органа, який вони вражають: наприклад, менінгококи викликають ураження мозкових оболонок, пневмококи — легень і т. ін.

Вид не є кінцевою одиницею систематики. Усередині виду виділяють підвиди (варіанти) мікроорганізмів, що відрізняються окремими ознаками. Так, розрізняють:

- *морфовари (морфоваріанти)* — варіанти в межах виду, які різняться за морфологічними властивостями;
- *хемовари* — за біохімічними властивостями;
- *серовари* — за антигенною структурою;
- *фаговари* — за чутливістю до бактеріофагів;
- *коліциновари* — за продукцією бактеріоцинів;
- *резистенсвари* — за стійкістю до антибіотиків;
- *біовари* — за біологічними властивостями.

У практичній мікробіології використовують й інші, більш вузькі, ніж вид, поняття:

» *штами* — це різні мікробні популяції одного виду, виділені з різних джерел (організмів людей, тварин, об'єктів довкілля) або з одного джерела в різний час;

» *клон* — це популяція мікроорганізмів одного виду, що є потомством однієї клітини;

» *чиста культура* — сукупність однорідних мікроорганізмів, виділених на щільному живильному середовищі, що характеризуються подібними морфологічними, тинкторіальними, культуральними, біохімічними та антигенними властивостями.

ПРОКАРІОТИ (PROCARIOTA)

Морфологія прокаріотів

Прокаріоти поділяють на два таксони в ранзі домену: археї та еубактерії.

Археї. До архей (від грец. *archaia* — стародавній) належать найдавніші прокаріотичні мікроорганізми, що живуть зараз на нашій планеті та мають свою незалежну еволюційну історію. Сумарна біомаса архей дорівнює або навіть перевищує масу всіх інших живих істот на планеті.

Їх відмінні риси — відсутність пептидоглікану в клітинній стінці, різноманітність морфологічних форм (коки, палички, звивиста, прямокутна, квадратна форма), унікальний набір ферментів, які здійснюють утворення метану (ані бактерії, ані еукаріоти не здатні продукувати метан). Більшість архей належать до екстремофілів (від лат. *extremus* — крайній і грец. *φιλία* — люблю), тобто організмів, для яких природним є існування в умовах, граничних для інших живих організмів (розвиваються в умовах крайніх температур, кислотності, лужності і сольової концентрації).

Значення архей для медицини і фармації полягає в тому, що вони в перспективі можуть бути продуцентами нового класу природних антибіотиків з унікальним, на відміну від існуючих антибіотиків, механізмом антимікробної дії.

Оскільки багато архей є екстремофілами, їх ферменти мають надзвичайну стабільність, що може бути використано в екологічній хімії та біогеохімії, а також у фармакології. У даний час термостабільні ферменти — ДНК-полімерази деяких видів архей повністю змінили молекулярну біологію, давши можливість використовувати полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) для простого і швидкого клонування ДНК. Метаноутворюючі археї є важливою частиною водоочисних споруд, оскільки вони входять до групи мікроорганізмів, які здійснюють анаеробне розкладання і утворення біогазу.

Еубактерії. До еубактерій (від грец. *eu* — добре і *bacterion* — паличка, істинні бактерії) відносять більшість сучасних видів бактерій, у першу чергу, збудників інфекційних захворювань. Саме ця група мікроорганізмів є предметом вивчення в медичній мікробіології.

Ультраструктура і хімічний склад прокаріотів

Прокаріоти (від грец. *πρό* — перед і *κάρυον* — ядро), або **доядерні** — одноклітинні живі організми, у яких відсутнє оформлене клітинне ядро і мембранні органели: мітохондрії, пластиди, апарат Гольджі, ендоплазматична мережа (ретикулум). Функції цих органів виконують мезосоми — складки із плазматичної мембрани.

З усіх відомих клітин прокаріотичні — найпростіші і найдавніші, що виникли близько 3,6 млрд років тому та через 2,4 млрд років поклали початок розвитку еукаріотів.

З'явилися дві групи організмів — *прокаріоти*, у яких ядерний матеріал не був обмежений оболонкою, і *еукаріоти*, які мають оформлене ядро з ядерною оболонкою.

Знання особливостей будови прокаріотичної клітини дозволяє зрозуміти механізми вибіркової антибактеріальної дії лікарських препаратів.

Основні відмінності прокаріотів від еукаріотів полягають у такому:

- клітини прокаріотів дуже малі: діаметр більшості клітин бактерій не перевищує 1 мкм, проте довжина може бути значною, наприклад, у деяких спірохет — до 500 мкм. Об'єм еукаріотів в 10 000 разів більше, ніж об'єм прокаріотів;
- прокаріоти не мають морфологічно оформленого ядра (немає ядерної мембрани і відсутнє ядро). Його еквівалентом є нуклеоїд, що являє собою замкнуту кільцеву двониткову молекулу ДНК, прикріплену в одній точці до цитоплазматичної мембрани; ДНК еукаріотів лінійна, розташовується в ядрі, в якому є хромосоми;
- прокаріоти розмножуються в основному простим поділом навпіл, в той час як еукаріоти діляться за допомогою мітозу, мейозу або поєднанням цих двох способів;
- у клітинах прокаріотів відсутні органели, обмежені від цитоплазми спеціалізованими внутрішньоклітинними мембранами: ендоплазматична сітка (ретикулум), мітохондрії, апарат Гольджі, лізосоми, хлоропласти;
- прокаріотична клітина містить тільки один тип рибосом з константою седиментації 70 S (оскільки при ультрацентрифугуванні рибосоми осідають зі швидкістю близько 70 одиниць Сведберга (S)), причому частина рибосом асоційована з цитоплазматичною мембраною, що ніколи не спостерігається в еукаріотів; цитоплазма клітин еукаріотів містить 80 S рибосоми (більші);

- прокаріоти мають дуже тонкі джгутики, близько 20 нм в діаметрі. Вони являють собою порожнисті білкові нитки, що пасивно обертаються.

Джгутики еукаріотів мають досить складну будову, вони мають товщину до 100 мкм і здатні згинатися по всій довжині.

Також є ознаки або органели, характерні для багатьох, але не для всіх прокаріотів, що дозволяє відрізнити їх від еукаріотів:

- спороутворюючі форми бактерій в несприятливих умовах перетворюються в унікальні за ступенем стійкості типи клітин, що покоються, — бактеріальні спори;
- клітинна стінка прокаріотів містить характерний тільки для бактерій специфічний компонент — пептидоглікан (муреїн);
- численні інвагінації цитоплазматичної мембрани, які називаються мезосоми;
- плазмідні — кільцеподібні молекули двониткової ДНК, що автономно реплікуються з меншою, ніж хромосома бактерій, молекулярною масою.

Застосування електронної мікроскопії і тонких цитохімічних досліджень дозволило вивчити *ультраструктуру клітини* прокаріотів (рис. 1.1).

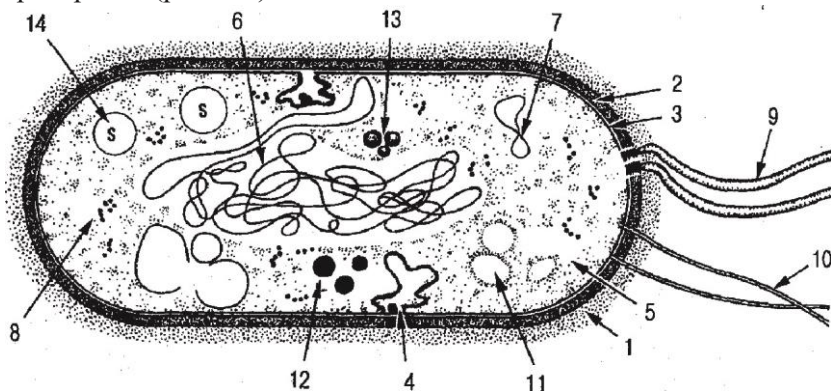


Рис 1.1. Схема будови клітини прокаріотів:

- 1 — капсула; 2 — клітинна стінка; 3 — цитоплазматична мембрана;
 4 — мезосома; 5 — цитоплазма; 6 — нуклеоїд; 7 — плазмід; 8 — рибосоми і полісоми; 9 — джгутики; 10 — пілі; 11 — гранули глікогену; 12 — ліпідні крапельки; 13 — гранули волутину;
 14 — включення сірки

Обов'язковими структурами клітини прокаріотів є нуклеоїд, цитоплазма, цитоплазматична мембрана, рибосоми, клітинна стінка (за винятком *L*-форм бактерій і мікоплазм).

Необов'язковими (додатковими) структурами клітини прокаріотів, що визначають морфологічні та функціональні особливості різних видів, є капсули, джгутики, пілі, спори, включення, плазмід.

Структури, розташовані зовні від цитоплазматичної мембрани, називають *поверхневими*. До них належать капсула, джгутики, пілі, клітинна стінка.

Капсула — це зовнішній, самий верхній слизовий шар клітини, фібрилярної або глобулярної структури, міцно пов'язаний із клітинною стінкою, що має чітко окреслені зовнішні межі. Вона має полісахаридну, мукополісахаридну або поліпептидну природу і містить до 98% води (тому слабо забарвлюється барвниками). Залежно від товщини розрізняють мікрокапсулу (слизове утворення завтовшки менше 0,2 мкм) і макрокапсулу. Капсула виявляється при спеціальних методах забарвлення за Буррі—Гінсом. Мікрокапсула виявляється лише при електронній мікроскопії.

Капсулоутворення характеризує пристосованість мікроорганізмів. Біологічний сенс капсулоутворення визначається функціями, серед яких: захист від фагоцитів, антитіл, бактеріофагів, токсинів і радіації; імунологічна мімікрія у патогенних бактерій; збереження вологи в умовах зниженої вологості; прикріплення клітини до щільної поверхні.

Джгутики — органи руху бактерій у вигляді спірально вигнутих циліндричних утворень білкової природи (білки-флагеліни, від лат. *flagellum* — джгутик) на поверхні клітини, довжиною 3–12 мкм і товщиною 10–30 нм, прикріплені базальним тілом (системою дисків) до цитоплазматичної мембрани (див. вкл. І). Джгутики мають велику довжину, більшу, ніж сама клітина. Кількість і розташування джгутиків можуть бути різними і є видовою ознакою. Розрізняють монотрихи — бактерії з одним джгутиком на кінці (*Vibrio cholerae*), амфітрихи — по одному жгутику на обох полюсах клітини (*Spirillum volutans*), лофотрихи — пучок джгутиків на одному з полюсів клітини (*Nitrospira*) і

перитрихи — джгутики по всьому периметру (*Escherichia coli*). Найбільшою рухливістю володіють монотрихи. Рухливість вивчають методами «висячої» або «роздавленої» краплі.

Пілі (фімбрії, ворсинки, війки) — це прямі циліндричні утворення білкової природи довжиною 0,3–10 мкм, діаметром до 10 нм, які рівномірно покривають поверхню клітини і не виконують локомоторну функцію.

Розрізняють пілі загального типу, що сприяють прикріпленню бактеріальної клітини до субстрату, клітин людини (явище адгезії мікроорганізмів) і пілі статеві (*F*-пілі), які беруть участь у передачі генетичного матеріалу від клітини-донора до клітини-реципієнта в процесі кон'югації, а також обумовлюють адсорбцію специфічних бактеріофагів на клітинах. Пілі загального типу численні (до декількох сотень на клітину), статевих пілей буває 1–3 на клітину.

Клітинна стінка — один з основних структурних елементів бактерії. Крім мікоплазм і *L*-форм, клітини всіх бактерій вкриті клітинною стінкою, товщина якої у різних видів коливається в межах 0,01–14 мкм і на її частку припадає від 5 до 50% сухих речовин клітини. Вона являє собою щільну еластичну структуру, яка оточує протопласт клітини.

Виконує такі функції: перешкоджає осмотичному набухання і розриву клітин, коли вони потрапляють у гіпотонічне середовище; надає клітині постійну форму і жорсткість; бере участь у процесі поділу клітини; у багатьох видів патогенних бактерій обумовлює токсичність; містить поверхневі антигени; несе на поверхні специфічні рецептори для фагів; бере участь у транспорті метаболітів. Вода, інші малі молекули і різні іони легко проникають через крихітні пори в клітинній стінці, але через них не проходять великі молекули білків і нуклеїнових кислот. У клітинній стінці бактерій є пори, які беруть участь у транспорті екзотоксинів та інших екзобілків бактерій.

Клітинна стінка має два шари: зовнішній — пластичний; внутрішній — ригідний (жорсткий), що складається з пептидоглікану.

Залежно від особливостей хімічного складу і будови клітинної стінки розрізняють грампозитивні і грамнегативні бактерії, що пов'язано з варіабельністю їх забарвлення в той чи інший колір за

методом Грама. Грампозитивні бактерії фарбуються в синьо-фіолетовий колір, грамнегативні — в рожево-червоний колір.

Метод був запропонований данським ученим Х. Грамом у 1884 р., дотепер не втратив практичного значення і має велике значення в систематиці мікроорганізмів, полегшує проведення диференціальної діагностики збудників інфекційних хвороб, вибору хіміопрепаратів для їх лікування.

Основні відмінності в будові і хімічному складі грампозитивних та грамнегативних бактерій полягають у такому.

Клітинна стінка грампозитивних бактерій щільно прилягає до цитоплазматичної мембрани, масивна, її товщина знаходиться в межах 20–100 нм. Вона містить невелику кількість білків, ліпідів, полісахаридів, у неї відсутній ліпополісахаридний шар. Основним компонентом клітинної стінки цих бактерій є пептидоглікан (полісахарид-пептид, муреїн), що становить 40–90% маси клітинної стінки, нерозчинний у воді, який обумовлює жорсткість і механічну пружність клітинної стінки. З пептидогліканом ковалентно пов'язані полімери особливого типу — тейхоеві кислоти (від грец. *teichos* — стінка). Здатність утримувати генціановий фіолетовий барвник при фарбуванні за Грамом залежить від великого вмісту пептидоглікану (він легко сприймає цей барвник), присутності тейхоевих кислот і особливої структури каркаса стінки, в якій пори після обробки спиртом звужуються, тим самим затримуючи барвник. У результаті ці бактерії при забарвленні по Граму пофарбовані в синьо-фіолетовий колір.

Клітинна стінка грамнегативних бактерій відокремлена від цитоплазматичної мембрани. Периплазма багат шарова, її товщина складає 14–17 нм. Внутрішній шар — пептидоглікан, утворює тонку (2 нм) безперервну сітку навколо клітини, становить лише 20% від маси клітинної стінки. Зовнішній пластичний шар чітко виражений, містить ліпопротеїди, ліпополісахаридний шар, що складається з ліпиду А (ендотоксину) і полісахариду (О-антигену). Через значну кількість ліпідів клітинна стінка грамнегативних бактерій менш проникна, а пори в ній після обробки спиртом залишаються такими ж широкими, як і до обробки, що призводить до видалення комплексу генціановий

фіолетовий + йод і знебарвлення. При подальшій обробці фуксином вони забарвлюються в рожево-червоний колір.

При виборі антибіотиків та інших антимікробних препаратів враховують результати фарбування за методом Грама. Наприклад, пеніцилін призначають для лікування інфекцій, спричинених грампозитивними мікроорганізмами.

Цитоплазматична мембрана (ЦМ) розташовується безпосередньо під клітинною стінкою, обмежуючи протопласт клітини, має товщину 7–13 нм. За своєю будовою мембрани бактеріальних, тваринних і рослинних клітин дуже подібні. На сьогодні більшістю вчених прийнята рідинно-мозаїчна модель будови ЦМ. Відповідно до цієї моделі ЦМ складається з подвійного шару (15–30%) молекул фосфоліпідів і тригліцеридів зі спрямованими всередину гідрофобними кінцями і гідрофільними «голівками» назовні. У нього мозаїчно занурені молекули білка (50–70%) (рис. 1.2). У мембрані є також вуглеводи (2–5%) і РНК.

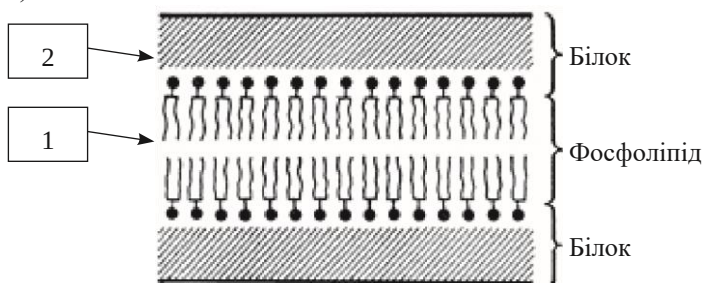


Рис. 1.2. Схема будови цитоплазматичної мембрани:

1 — подвійний шар фосфоліпідів зі спрямованими всередину гідрофобними кінцями; 2 — білок, мозаїчно занурений у ліпідний шар

ЦМ являє собою «текуче» пластичне утворення, яке відіграє найважливішу роль в обміні речовин, є напівпроникною структурою, підтримує осмотичний тиск, контролює як надходження речовин у клітину, так і виведення кінцевих метаболітів по системі субстратспецифічних пермеаз (ферментів-переносників, локалізованих на мембрані), виведення екзотоксинів. Із ЦМ пов'язані процеси дихання, що доставляють клітині енергію, тобто ті функції, за які в еукаріотичній клітині

відповідальні мембрани мітохондрій і хлоропластів. Бере участь у регуляції росту і поділу, реплікації ДНК, є стабілізатором рибосом.

Виділяють так звані *мезосоми* — впячування ЦМ у вигляді складно закручених мембранних структур — змішані мембранні системи, утворені трубочками, бульбашками і ламелами. Виконують такі функції: є центром дихальної активності бактерій, беруть участь у поділі клітини і розбіжності дочірніх хромосом після реплікації, забезпечують енергією синтез клітинної стінки, беруть участь у секретії речовин, спороутворенні, тобто в процесах із високою витратою енергії.

Цитоплазма заповнює собою обсяг бактерії, обмежений ЦМ. Це складна колоїдна система, яка складається з розчинних білків, рибонуклеїнових кислот, вуглеводів, ліпідів, мінеральних речовин і 70–80% води. Цитоплазма є місцезнаходженням внутрішньоклітинних органел (нуклеоїду, рибосом, різних включень) і бере участь у внутрішньоклітинному метаболізмі. Характерними рисами організації цитоплазми прокаріотів у порівнянні з тваринними і рослинними клітинами є відсутність ендоплазматичного ретикулума і висока електронна щільність.

Нуклеоїд — ядерний матеріал бактеріальної клітини. Він розташований у центральній частині клітини, представлений подвійною ниткою макромолекули ДНК у поєднанні з білками, замкнутої в кільце і щільно покладеної на зразок клубка. На відміну від справжнього ядра еукаріотів, нуклеоїд не має ядерної перфорованої мембрани, ядерних білків (гістонів і гістоноподібних), не ділиться мітозом і являє собою в період поділу одну кільцеву хромосому, що кодує всю генетичну інформацію.

Плазмід — внутрішньоклітинні структури у вигляді позахромосомних кільцевих ділянок ДНК, здатних до самореплікації. Вони знаходяться поряд із нуклеоїдом у цитоплазмі, хоча можуть бути й інтегровані в нього і несуть спадкову інформацію, яка не є життєво необхідною для мікробної клітини, але забезпечує їй ті чи інші селективні переваги в навколишньому середовищі. Обумовлюють успадкування додаткових ознак: лікарської стійкості, токсигенності, бактеріоциногенності та ін.

Рибосоми — органели, в яких здійснюється синтез білка (трансляція, тобто синтезують поліпептидний ланцюг за матрицею іРНК). Кожна рибосома має розміри близько 20 нм. У вільному стані бактеріальна рибосома знаходиться у вигляді двох субодиниць — 30 S і 50 S, обидві субодиниці містять приблизно по 40% рибосомальної РНК і 60% білка. Під час синтезу білка рибосоми за допомогою інформаційної РНК утворюють полісоми, зазвичай пов'язані з ЦМ. Бактерії можуть містити від 5000 до 50 000 рибосом, що залежить від віку клітини і умов культивування.

Знання відмінностей між рибосомами бактерій і еукаріотів має важливе значення для розуміння механізмів антимікробної дії тих антибіотиків, які пригнічують синтез білка на бактеріальних рибосомах і не зачіпають функції 80 S рибосом.

Внутрішньоплазматичні включення. Терміном «включення» позначають такі внутрішньоклітинні структури бактерій, які, очевидно, не є абсолютно необхідними для їх життєдіяльності. Однак їх природа і функції можуть бути різні. В одних випадках включення є продуктами обміну бактеріальної клітини, в інших — накопичуються при надлишку поживних речовин у навколишньому середовищі і виконують роль запасних речовин для живлення та енергетичних потреб.

Із резервних полісахаридів особливо поширені глюкани — глікоген, крохмаль, гранулеза. Вони виявляються в клітинах бацил, кластридій, ентеробактерій та ін.

Запасні ліпіди представлені поліефіром β -оксимасляної кислоти і воском. Воски, ефіри високомолекулярних жирних кислот і спиртів характерні для мікобактерій.

У коринібактерій резерв фосфору створюється у вигляді зерен поліфосфатів (волютину), що мають діагностичне значення.

Спори (ендоспори) — форми деяких видів грампозитивних бактерій, які перебувають у спокої при несприятливих умовах існування бактерій (висушування, дефіцит поживних речовин та ін.).

Усередині однієї бактерії утворюється одна спора, що знаходиться в стадії спокою, при цьому всі процеси обміну речовин практично зведені до нуля, але зберігається потенційна життєздатність клітини. Оскільки збільшення числа

мікроорганізмів у цьому процесі не відбувається, спороутворення у бактерій не є способом розмноження, а лише пристосуванням для виживання. Унікальні за ступенем своєї стійкості до фізичних і хімічних факторів бактеріальні спори можуть зберігатися в зовнішньому середовищі без втрати життєздатності тривалий час (у ґрунті, наприклад, збудники сибірки і правця можуть зберігатися десятки років), ускладнюючи боротьбу зі спороносними патогенними бактеріями.

У процесі спороутворення (споруляції) можна виділити кілька основних етапів. Клітина, що переходить до спороутворення, перестає рости; як правило, вона містить два і більше нуклеоїдів. На першому етапі частина клітинної ДНК локалізується в одному з полюсів клітини. Потім частина цитоплазми з укладеною в ній хромосомою відокремлюється цитоплазматичною мембраною, та вростає вглиб клітини, при цьому утворюється проспора, оточена подвійною мембранною оболонкою.

Потім між двома мембранами йде формування багат шарової стінки і кори (кортекса) спори пептидогліканової природи. Зовні мембран утворюється також поліпептидна оболонка і екзоспорій, що оточує спору у вигляді вільного чохла. Повністю сформована бактеріальна спора — це ущільнена ділянка клітини з нуклеоїдом і рибосомами, обмежена щільною багат шаровою оболонкою, просоченою кальцієвими солями дипіколінової кислоти. При повному дозріванні спори вегетативна частина клітини лізується і відмирає (див. вкл. Па — Пв).

У сприятливих умовах спори проростають, проходячи такі стадії: активацію (готовність до проростання), ініціацію проростання, виростання (швидке зростання супроводжується руйнуванням оболонки і виходом проростка).

Спороутворення характерне для паличкоподібних бактерій: бацил і клостридій. Спороутворюючі аеробні бактерії, у яких розмір спори не перевищує діаметр клітини, називаються *бацилами*.

Спороутворюючі анаеробні бактерії, у яких розмір спори перевищує діаметр клітини, називаються *клостридіями* (від лат. *clostridium* — веретено).

Спороутворення, форма і розташування спори в клітині є видовою ознакою бактерій. Форма спори може бути овальною і кулястою. Розрізняють такі типи розташування спор: центральне (бацила сибірки), термінальне, тобто на кінці палички (клостридії правця), і субтермінальне, тобто ближче до кінця палички (клостридії ботулізму, газової анаеробної інфекції).

Основні форми бактерій

Основна маса бактерій представлена одноклітинними організмами. Але нерідко клітини після поділу не розходяться і утворюють сполучення різної форми. Ці сполучення нерівноцінні багатоклітинним організмам, оскільки кожна клітина в них автономна і може існувати самостійно.

Всі бактерії, за винятком мікоплазм, мають певну форму клітини, підтримувану ригідною клітинною стінкою. Для деяких видів характерний поліморфізм, що виникає під впливом умов культивування і факторів зовнішнього середовища.

Морфологічні типи бактерій нечисленні. Значна частина скотобактерій мають сферичну, паличкоподібну або звивисту форми. Основні форми мікроорганізмів, що належать до класу *Bacteria*, наведені на рис. 1.3.

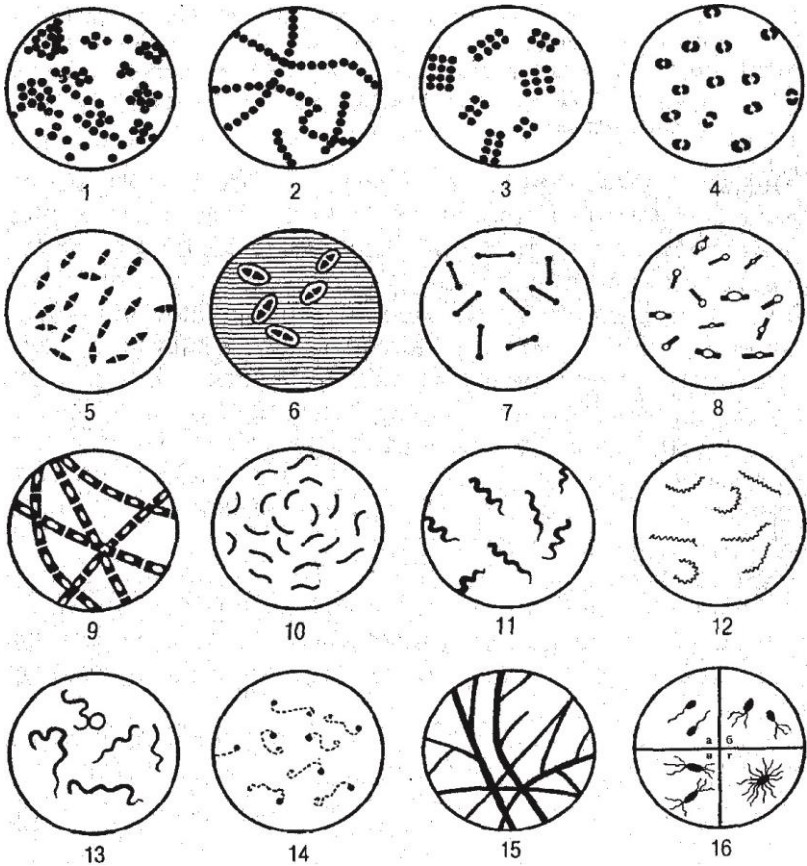


Рис. 1.3. Основні форми бактерій

(за А. А. Воробйовим і співавт., 1994):

1 — стафілококи; 2 — стрептококи; 3 — сарцини; 4 — гонококи; 5 — пневмококи; 6 — капсули пневмококів; 7 — коринебактерії дифтерії; 8 — клостридії; 9 — бацили; 10 — вібріони; 11 — спірили; 12 — трепонеми; 13 — борелії; 14 — лептоспіри; 15 — актиноміцети; 16 — розташування джгутиків: а — монотрихи; б — лофотрихи; в — амфітрихи; з — перитрихи

Коки, або **сферичні форми бактерій**, мають діаметр 0,5– 1 мкм і строго кулясту, еліпсоїдну, іноді конічну форми. Залежно від взаємного розташування клітин, обумовленого площинами поділу і збереженням зв'язку між ними, розрізняють кілька морфологічних форм — мікрококи, диплококи, стрептококи, тетракоки, сарцини і стафілококи.

Мікрококи — поодинокі розташовані кулясті клітини, які діляться в одній площині.

Коки, що діляться в одній площині і в одному напрямку і утворюють пари, називаються *диплококи*. До диплококів належать пневмокок, гонокок, менінгокок.

Коки, що діляться в одній площині і утворюють ланцюжки, називаються *стрептококи* (від грец. *streptos* — ланцюжок).

При поділі в двох взаємно перпендикулярних площинах виникають групи з чотирьох клітин (*тетракоки*), а в трьох взаємно перпендикулярних площинах — пакети правильної форми з 8–16 клітин (*сарцини* — від лат. *sarcina* — зв'язка, тук).

При нерівномірному поділі в декількох площинах спостерігаються скупчення неправильної форми, що нагадують гроно винограду — *стафілококи* (від грец. *staphyle* — виноградне гроно). Патогенні для людини коки належать до диплококів, стрептококів і стафілококів.

Палички, або паличкоподібні бактерії, мають циліндричну форму, довжина їх становить 1–8, а товщина — 0,5–2 мкм; це найчисленніша група бактерій, що відрізняється великою морфологічною різноманітністю. Їх розрізняють за формою кінця клітини, який може бути заокругленим, потовщеним, рубаним; взаємним розташуванням у мазку — безладним, попарним (диплобактерії, діпლობацили), у вигляді ланцюжка (стрептобактерії, стрептобацили); споруутвореннями — неспоруотворюючі паличкоподібні форми (бактерії) і споруотворюючі (бацили, клостридії).

Звивисті бактерії бувають трьох типів: вібріони, спірили і спірохети.

Вібріони — злегка зігнуті палички, схожі на кому (наприклад, холерний вібріон).

Спірили — мають форму нитки з кількома правильними завитками (штопороподібно покручені клітини). Серед них відомий один патогенний вид, що викликає хворобу содоку (хвороба розвивається після укусу щурів).

Спірохети — дуже рухливі тонкі й довгі клітини, які мають вигляд спіралі. При відсутності джгутикового апарату

характерними для них є різні типи руху: хвилясті, поступальні, гвинтоподібні, маятникоподібні.

Особливостями ультраструктури клітини спірохети є наявність трьох структурних елементів: зовнішньої оболонки, відповідної клітинної стінки, осьової нитки (аксостилія), що складається з мікрофібрил і цитоплазматичного циліндра, гвинтоподібно закрученого навколо осьової нитки. Фібрили рівномірно розташовуються по краях клітини, прикріплюючись одним кінцем до цитоплазматичного циліндра; у середині клітини вони перекривають один одного вільними кінцями. Їх скорочення або обертання обумовлює рух спірохет.

Спірохети, які відіграють роль в інфекційній патології людини, належать до трьох родів — *Treponema*, *Leptospira*, *Borrelia*. Спірохети роду *Treponema* мають 8–12 рівномірних дрібних завитків. Спірохети роду *Leptospira* мають вигляд букв S або C: їхні клітини мають неглибокі і часті вторинні завитки, а кінці вигнуті на зразок гачків. Спірохети роду *Borrelia* мають по 3–8 великих нерівномірних завитків.

До звивистих також належать кампілобактерії і хелікобактерії, мають вигини як крила у чайки.

L-форми бактерій і їх роль у патології людини

L-форми — це бактерії, які частково або повністю позбавлені клітинної стінки, але зберегли здатність до розвитку. Буква *L* — перша буква назви інституту імені Лістера в Лондоні, де вперше в культурі бактерій було виявлено морфологічно змінені клітини, позбавлені клітинної стінки.

Процес утворення *L-форм* отримав назву *L-трансформації*, або *L-індукції*. Здатність до *L-трансформації* мають практично всі види бактерій, в тому числі й патогенні.

За морфологічними і культуральними властивостями *L-форми* бактерій різко відрізняються від вихідних бактерій, що обумовлено втратою клітинної стінки і зміною метаболічної активності. *L-форми* бактерій поліморфні. У культур *L-форм* виявляються кулясті, ниткоподібні або зовсім безструктурні клітини розміром від 0,2 до 50 мкм.

Здатність *L*-форм проходити крізь дрібні пори бактерійних фільтрів пов'язана не тільки з їх розмірами, а й з пластичністю — великі структури, легко деформуючись, проходять крізь пори більш дрібних фільтрів. Вони легко руйнуються при механічних впливах.

У *L*-форм у цитоплазмі є великі вакуолі і гранули всередині вакуолей; мезосоми втрачаються і відбувається безпосереднє прикріплення нуклеоїду до мембрани. Їх метаболічна активність дуже низька.

У зв'язку з відсутністю клітинної стінки *L*-форми мають антигенні особливості — переважають антигенні детермінанти цитоплазматичної мембрани і цитоплазми.

Розрізняють стабільні і нестабільні *L*-форми бактерій. *Стабільні L*-форми — повністю позбавлені ригідної клітинної стінки, мають тільки цитоплазматичну мембрану, що зближує їх із протопластами; вони вкрай рідко реверсирують у вихідні бактеріальні форми. *Нестабільні L*-форми бактерій мають дві периферичні мембрани, з них зовнішня, очевидно, представляє деградовану клітинну стінку, а внутрішня — цитоплазматичну мембрану. Цим вони виявляють схожість зі сферопластами; за відсутності фактора, що викликав їх утворення, реверсирують у вихідні клітини.

На відміну від протопластів і сферопластів, *L*-форми мають відносно високу життєздатність і виражену здатність до репродукції. Клітинний розподіл відбувається нестандартно, за рахунок утворення елементарних тіл шляхом відокремлення від поверхні клітини або від мембрани вакуолі.

Внаслідок дефекту клітинної стінки *L*-форми осмотично нестійкі і їх можна культивувати тільки на спеціальних середовищах із високим осмотичним тиском.

L-форми виникають спонтанно або індуковано — під впливом *L*-трансформуючих агентів, які блокують синтез основних компонентів клітинної стінки, або при її руйнуванні відповідними ферментами в умовах підвищеної осмотичної концентрації середовища: антибіотиків (пеніциліни, циклосерин, поліміксин, цефалоспорини, ванкоміцин, бацитрацин, стрептоміцин), ферментів (лізоцим, амідаза, ендопептидаза), амінокислот (гліцин,

метіонін, лейцин та ін.), ультрафіолетових і рентгенівських променів.

Морфологія *L*-варіантів бактерій вивчається за допомогою світлової мікроскопії, забарвлених препаратів, фазовоконт равної мікроскопії, люмінесцентної мікроскопії з негативним контрастуванням і ультратонкими зрізами.

Видова ідентифікація *L*-форм за допомогою визначення виду бактерій, здатності реверсувати з *L*-форм, утруднена у зв'язку з неповним відновленням при цьому ознак початкового вигляду. Все це ускладнює мікробіологічну діагностику.

L-формам надається велике значення в розвитку хронічних рецидивуючих інфекцій, носійство збудників, тривалої персистенції їх в організмі. Доведена трансплацентарна інвазивність *L*-форм бактерій. Інфекційний процес, викликаний *L*-формами бактерій, характеризується атиповою тривалістю перебігу, тяжкістю захворювання, важко піддається хіміотерапії.

Морфологія мікоплазм

Таксономія. Мікоплазми відносять до відділу *Tenericutes* (ніжношкірі), клас *Mollicutes* (м'якошкірі). Єдиним критерієм об'єднання цих мікроорганізмів у клас є відсутність клітинної стінки і її попередників. Клас *Mollicutes* включає три порядки — *Mycoplasmatales*, *Acholeplasmatales* і *Anaeroplasmatales*. У порядку *Mycoplasmatales* є три родини, з них медичне значення має тільки родина *Mycoplasmataceae*, що містить два роди — *Mycoplasma* та *Ureaplasma*. Рід *Mycoplasma* включає близько 100 видів, серед яких основними видами визнані *M. hominis* (викликає ураження сечостатевого тракту), *M. pneumoniae* (викликає атипову пневмонію) і *M. genitalium* (викликає ураження сечостатевого тракту). Рід *Ureaplasma* включає види *U. urealyticum*, *U. parvum*.

Мікоплазми викликають захворювання не тільки у тварин, але й у рослин. Досить значно поширені і непатогенні представники.

Уперше на них звернув увагу Л. Пастер при вивченні збудника плевропневмонії великої рогатої худоби, однак не міг у той час виділити його в чистій культурі на звичайних поживних середовищах і виявити в світловому мікроскопі.

Морфологія. Мікоплазми — найбільш дрібні мікроорганізми, їх розміри — 50–300 нм. Через відсутність здатності до синтезу пептидоглікану і його попередників, тобто відсутність клітинної стінки, мікоплазми поліморфні. Залежно від характеру поживних середовищ мікоплазми мають такі морфологічні особливості: при вирощуванні на щільних поживних середовищах вони представлені пластичними згустками протоплазми невизначеної форми, а в рідких середовищах — різноманітністю форм — кулясті, кільцеподібні, кокобацилярні, ниткоподібні, гіллясті, у вигляді елементарних тілець. Мікоплазми утворюють псевдоміцелій, що обумовлює їх назва (від грец. *mykes* — гриб і *plasma* — щось, що має форму).

Мікоплазми не мають клітинної стінки, вкриті тришаровою цитоплазматичною мембраною; в цитоплазмі містяться ДНК і РНК, рибосоми та інші клітинні компоненти.

Одним із найбільш значущих чинників стабільності і еластичності мембрани мікоплазм є холестерин — головний ліпідний компонент у так званих паразитичних мікоплазм. Вміст значної кількості холестерину зближує мембрани мікоплазм із мембранами тваринних клітин, хоча за ферментативною активністю мембрани мікоплазм ближче до мембран бактеріальних протопластів.

Більшість мікоплазм нерухомі, однак у деяких (*Mycoplasma pneumoniae*) виявлені структури, яким приписують функцію руху. Мікоплазми не утворюють спор і капсул, слабо фарбуються аніліновими барвниками, грамнегативні, кращі результати дає метод Романовського—Гімзи.

Мікоплазми розмножуються бінарним поділом, подібні до більшості бактерій, особливо після утворення дрібних кокоподібних утворень (елементарні тільца) в ниткоподібних структурах; здатні до брунькування і сегментації.

Морфологія рикетсій і хламідій

Таксономія. Рикетсії і хламідії відносять до відділу *Gracilicutes*, клас *Rickettsiae*, родина *Rickettsiaceae* і родина *Chlamydiaceae*. Для них характерний облігатний внутрішньоклітинний паразитизм.

Рикетсії свою назву отримали на честь американського бактеріолога Х. Риккетса, який загинув при вивченні збудника висипного тифу. У людини рикетсії викликають епідемічний і ендемічний висипний тиф (*Rickettsia prowazeki*, *Rickettsia museri*), групу кліщових лихоманок (плямисту лихоманку Скелястих гір (*Rickettsia rickettsia*), лихоманку цуцугамуши, Кулихоманку та інші рикетсіози).

Морфологічні та тинкторіальні властивості. Рикетсії є прокаріотами. Їх відрізняє поліморфізм: виявляються у вигляді кокоподібних форм (до 0,1 мкм в діаметрі), коротких паличкоподібних (до 1–1,5 мкм в довжину), довгих паличкоподібних (до 3–4 мкм в довжину), ниткоподібних, або міцелярних форм (до 10 і навіть 40 мкм в довжину).

Поліморфізм рикетсій залежить від фази інфекційного процесу та його інтенсивності. Наприклад, кокоподібні форми типові для всіх видів інтенсивного рикетсіозу, бацилярні — для початкового періоду розвитку інфекції і зараження малоактивною культурою. Ниткоподібні рикетсії зустрічаються в ранньому періоді помірного рикетсіозу, короткі паличкоподібні форми утворюються у випадках інтенсивного розмноження рикетсій у тканинах експериментальних тварин або в курячих ембріонах. Встановлено, що ниткоподібні форми відповідають найбільш ранній фазі розвитку рикетсій, тоді як кокоподібні і короткі паличкоподібні форми представляють кінцеву стадію їх розподілу. Всі описані вище форми рикетсій є нормальними формами їх розвитку і мають однакову вірулентність.

Рикетсії не утворюють спор і капсул, нерухомі (за винятком деяких видів збудників кліщових рикетсіозів — *R. conorii*, *R. sibirica*), грамнегативні. На відміну від типових бактерій, погано фарбуються звичайними аніліновими барвниками, що пов'язано з наявністю в складі рикетсій великої кількості ліпідів. Тому для їх забарвлення використовують метод Романовського—Гімзи. При цьому кокоподібні форми рикетсій набувають рожево-червоного кольору, а паличкоподібні — блакитного. У зарубіжній практиці для забарвлення мікроорганізмів використовуються методи Гімнеса та Макіавеллі.

Найчастіше застосовується метод Макіавеллі в модифікації П. Ф. Здродовського, в результаті рикетсії фарбуються в яскраво-рожевий або рубіново-червоний колір, протоплазма клітин — у блакитний, а ядра — в синій. У результаті цього методу фарбування їх добре видно під звичайним світловим мікроскопом при збільшенні в 1000 разів.

Суспензії рикетсій із культур, а також із легень експериментально заражених тварин фарбують за Морозовим (сріблення). В цьому випадку рикетсії під мікроскопом виглядають темно-коричневими або вугільно-чорними на світло-коричневому фоні.

Особливості будови рикетсій. Рикетсії мають схожу з бактеріями будову клітини: білкову поверхневу оболонку, цитоплазму, рибосоми і нуклеоїд. За хімічним складом рикетсії є проміжними мікроорганізмами між бактеріями і вірусами. Високий вміст у рикетсій ліпідів (46,6%) і низький — вуглеводів (4,1%) зближує їх із вірусами, а за високим вмістом нуклеїнових кислот (до 12%) рикетсії схожі з типовими бактеріями, оскільки в їх складі є ДНК і РНК. Подібні за хімічним складом і клітинні стінки рикетсій і бактерій. Про складність хімічної структури рикетсіозних клітин свідчить наявність у ній вітамінів, зокрема нікотинамід, фолієвої кислоти і біотину, наявних також, хоча і в меншій кількості, у вірусів. Але рикетсії містять, крім того, рибофлавін, вітамін В₆, тіамін, пантотенову кислоту і вітамін В₁₂, які у вірусів не виявлені. Про значно більш складну будову рикетсій свідчить те, що у них виявлені ензимні системи, наприклад, трансамінази, глутаматдегідрогеназа, за допомогою яких здійснюється і регулюється властивий живій клітині автономний метаболізм цих мікроорганізмів.

Є пряма залежність вірулентних і патогенних властивостей рикетсій від їх ензимної активності: з втратою її втрачається патогенність і, навпаки, відновлення ензимів веде до відновлення життєдіяльності і патогенності рикетсій.

Цикл розвитку. Життєвий цикл рикетсій має дві стадії — вегетативну і стадію спокою.

У *вегетативній стадії* мікроорганізми представлені паличкоподібними, рухливими клітинами, які бінарно діляться.

Форми рикетсій у стадії спокою — сферичні і нерухомі клітини, розташовані в клітинах членистоногих і теплокровних.

Репродукція відбувається тільки в живих клітинах, тобто, як і віруси, рикетсії є облігатними внутрішньоклітинними паразитами. Паразитують у цитоплазмі та ядрі або тільки в цитоплазмі клітин членистоногих і теплокровних тварин.

Розвиток і розмноження рикетсій здійснюється переважно в клітинах ендотелію судин і серозних оболонок. При цьому, на відміну від вірусів, у яких внутрішньоклітинне паразитування реалізується на генетично-молекулярному рівні, у рикетсій зберігається специфічна структурна організація та клітинна цілісність збудника.

Розмножуються рикетсії шляхом бінарного поділу, тобто перетяжкою клітини на дві дочірні зі збільшенням кількості особин збудника і формуванням колоній у цитоплазмі клітини хазяїна серед її органоїдів або ж всередині ядра (на відміну від вірусів, які репродукуються з нуклеїнових вірусних кислот і при обов'язковій участі певних білкових компонентів клітини ураженого організму).

Процес розмноження рикетсій відбувається повільніше, ніж у бактерій: їх кількість подвоюється тільки через 8–12 годин. Починається він з адсорбції збудника на поверхні клітини хазяїна і подальшого фагоцитовування їх цими ж клітинами, розвитком вегетативних особин із форм у стадії спокою і формуванням із них риккетсіозних колоній. У рикетсій Провачека, рикетсій Музера тощо ці колонії повністю заповнюють цитоплазму уражених клітин і мають назву «музеровських клітин».

Хламідії були виділені в рід *Chlamydia*, який об'єднує види: *Ch. trachomatis*, *Ch. psittaci* і *Ch. pneumoniae*. У людини хламідії викликають ураження очей (трахома, кон'юнктивіт), уrogenітального тракту, легенів та ін.

Вивчення ультраструктури хламідій за допомогою електронного мікроскопа почалося з кінця 40-х рр. XX ст.

Хламідії мають дві форми існування, які розрізняються за ультраструктурою, але подібні у різних штамів хламідій:

- *елементарні тільця* — дрібні (0,2–0,5 мкм) сферичні клітини з тришаровою клітинною стінкою і щільним

ексцентричним нуклеоїдом. Не мають морфологічних аналогів серед бактерій. Метаболічно малоактивні і адаптовані до позаклітинного виживання, спороподібні, мають інфекційні властивості. Грамнегативні, за Романовським—Гімзою фарбуються у пурпурний колір.

- *ретикулярні тільця* — більші за розміром (до 1–1,5 мкм) округлої форми клітини. Вони оточені тонкою клітинною стінкою і цитоплазматичною мембраною, що має тришарову структуру. Схожі з деякими грамнегативними бактеріями. Виконують вегетативну функцію, неінфекційні. Мають виражену метаболічну активність. Внутрішньоклітинна форма. За Романовським—Гімзою фарбуються в синій колір.

Хламідії містять два типи нуклеїнової кислоти (ДНК і РНК). Відрізняючись дефіцитом ферментних систем, хламідії використовують хазяїна як постачальника метаболічної енергії. Облігатний характер внутрішньоклітинного паразитизму характеризується як енергозалежний паразитизм. Хламідії не виробляють власну АТФ, пригнічують синтез ДНК клітинихазяїна.

Основа циклу розвитку хламідій — закономірна зміна ретикулярних тілець (РТ) елементарними тільцями (ЕТ).

Проходження циклу розвитку є обов'язковою умовою внутрішньоклітинного паразитування хламідій, без нього неможливе утворення нового покоління збудника.

Основні етапи циклу розвитку мікроорганізму:

- » контакт ЕТ з поверхнею чутливої клітини;
- » проникнення ЕТ у цитоплазму шляхом фагоцитозу;
- » перетворення ЕТ в РТ з крихкою клітинною стінкою (протягом 5–6 годин);
- » розподіл РТ, з послідовним зменшенням їх розміру, реорганізацією внутрішнього вмісту і утворенням «перехідних форм»;
- » їх перетворення в ЕТ нового покоління мікроорганізму;
- » вихід ЕТ з інфікованої клітини супроводжується її загибеллю.

Зростання, розмноження і дозрівання хламідій завершуються протягом 40 годин.

Цикл розвитку хламідій (гальпрівій) відбувається в цитоплазматичних включеннях, що визначаються як тільця Гальбершtedтера—Провачека, які представляють собою обмежену фагоцитарну вакуоль, що містить різні морфологічні структури мікроорганізму.

Подібність хімічного складу клітинної стінки хламідій і грамнегативних бактерій дозволяє використовувати для виявлення тілець Гальбершtedтера—Провачека світлову мікроскопію при фарбуванні препаратів за Романовським—Гімзою, а також фазовий контраст при перегляді нефарбованих препаратів.

Морфологія актиноміцетів

Актиноміцети (*Actinomycetes*, від грец. *actis* — промінь та *myses* — гриб) належать до класу *Bacteria*, роду *Actinomyces*. Їх називають ще променисті гриби. Свою назву вони отримали у зв'язку з утворенням в уражених тканинах друз — гранул з щільно переплетених ниток у вигляді променів, що відходять від центру і закінчуються колбоподібними стовщеннями. Актиноміцети займають проміжне положення між пліснявими грибами і бактеріями, вони представляють собою одноклітинні мікроорганізми, що за ультраструктурою подібні до бактерій.

Морфологічною особливістю актиноміцетів є утворення одноклітинного міцелію — скупчення переплетених ниткоподібних виростів (гіф) однієї клітини. Вони формують *субстратний міцелій*, що утворюється в результаті вrostання клітин у поживне середовище, має щільну консистенцію, та *повітряний*, що зростає на поверхні середовища, пухкої консистенції.

У одних видів актиноміцетів (*Nocardia*, *Actinomyces*) поділ відбувається шляхом розпаду міцелію на паличкоподібні і сферичні форми, інші (*Streptomyces*, *Actinomyces*) розмножуються, на відміну від бактерій, екзо- і ендоспорами.

Фарбуються актиноміцети за Грамом, що свідчить про спільність хімічного складу їх клітинної стінки з іншими прокаріотами, є грампозитивними. Хоча з віком здатність культури сприймати барвники при фарбуванні за Грамом може змінюватися.

Значення актиноміцетів для фармації полягає в тому, що більшість сапрофітних видів, значно поширених у ґрунті, є продуцентами антибіотиків (стрептоміцин, тетрациклін, хлороміцетин та ін.).

Серед актиноміцетів є збудники захворювань людини, тварин і рослин. Патогенні актиноміцети викликають актиномікоз, нокардії — нокардіоз, мікобактерії — туберкульоз та лепру, коринебактерії — дифтерію.

Фізіологія прокаріотів

Фізіологія прокаріотів вивчає основні процеси життєдіяльності бактерій: метаболізм, живлення, дихання, ріст і розмноження, а також їх пристосовність до факторів навколишнього середовища. Метаболізм бактерій лежить в основі вивчення і розробки методів їх культивування, отримання чистих культур і їх ідентифікації. Знання фізіології патогенних і умовно-патогенних бактерій важливе для вивчення патогенезу викликаних ними інфекційних хвороб, для розробки методів мікробіологічної діагностики, лікування і профілактики інфекційних захворювань, регуляції взаємин людини з довкіллям. Вивчення фізіології бактерій має практичне значення в біотехнології з метою використання бактерій для отримання біологічно активних речовин.

Бактерії займають особливе положення серед інших живих організмів, оскільки можуть використовувати як поживні речовини неорганічні та органічні сполуки, можуть розмножуватися як в аеробних, так і в анаеробних умовах, пристосовуватися до мінливих умов довкілля.

Хімічний склад бактеріальної клітини

Основу бактеріальної клітини становить вода — 80–90% загальної маси, і тільки 10% припадає на частку сухої речовини. Вода в клітині знаходиться у вільному стані як самостійна сполука та у зв'язаному — з іншими компонентами клітини.

Функції вільної води: фактор осмотичного тиску (тургор клітини), розчинник органічних і мінеральних сполук; джерело водневих і гідроксильних іонів, дисперсійне середовище для

колоїдів. Видалення води з клітини шляхом висушування призводить до припинення процесів метаболізму, припинення розмноження. Висушування мікроорганізмів у вакуумі із замороженого стану (ліофілізація) припиняє розмноження мікробів, але сприяє тривалому їх збереженню. Підкреслюючи особливу роль води у визначенні хімічного складу і життєдіяльності бактеріальної клітини, необхідно звернути увагу на головну особливість — вона має бути біологічно доступною для бактерій. Зона біологічної доступності води знаходиться в температурному діапазоні від 2 °C (або нижче в розчинах з високим осмотичним тиском) до 100 °C.

Сухий залишок (10–20% маси бактерій) — це суміш органічних і мінеральних сполук, основу яких складають чотири елементи (так звані органогеми) — нітроген, карбон, гідроген і кисень, що містяться в різних сполученнях у молекулах і вільному стані.

Органічні компоненти хімічного складу бактерій — білки, нуклеїнові кислоти, вуглеводи, ліпіди, вітаміни та ін. Склад сухої речовини розподілений таким чином: 52% складають білки, 17% — вуглеводи, 9% — ліпіди, 16% — РНК, 3% — ДНК і 3% — мінеральні речовини.

Білки складають більше 50% сухого залишку бактерій, відповідальні за життєвизначальні функції мікроорганізмів. Розрізняють прості і складні білки бактерій.

Прості білки (протеїни) при гідролізі розпадаються до амінокислот, які бактеріальна клітина використовує як джерело вуглецю.

Складні білки (протеїди) складаються з протеїну (простого білка) і нуклеїнової кислоти (нуклеопротеїди, хромопротеїди). Складні білки найбільш важливі для життєдіяльності бактерій. Вони визначають видові особливості бактерій, виконують пластичну і будівельну функції, беруть участь у процесі росту і розмноження, характеризують антигенні та імуногенні властивості, відповідальні за спадкову передачу видових ознак, забезпечують токсичність і вірулентність, у складі ферментів характеризують біохімічну активність бактерій.

Нуклеїнові кислоти (10–30% сухого залишку) представлені у бактерій двома типами — ДНК і РНК. ДНК міститься у складі

бактеріальної хромосоми, РНК — у рибосомах, зернистих включеннях. Біологічна роль молекули ДНК пов'язана з визначенням спадкоємних властивостей бактерій. РНК (інформаційна, транспортна, рибосомальна) виконує відповідні функції в інформаційній потребі клітини, у процесі синтезу білків.

Вуглеводи складають 10–30% сухого залишку, представлені у вигляді моно-, ди-, оліго- і полісахаридів. Вони виконують такі функції: пластичну (полісахариди входять до складу клітинної стінки, капсули), енергетичну (відіграють основну роль у забезпеченні енергією процесів клітинного метаболізму), живильну і запасну (глікоген, крохмаль), визначають агресивність, токсичність, алергенність бактерій, типову специфічність.

Ліпіди, або жири у більшості бактерій складають 5–10%, у дріжджоподібних грибів і мікобактерій туберкульозу досягають до 40% сухого залишку. Вони є необхідними компонентами мембрани цитоплазми і клітинної стінки бактерій. Представлені у вигляді простих жирів (гліцерин і вищі кислоти) і складних ліпідів (фосфоліпіди).

Їх функції: запасні поживні речовини; енергетичний матеріал для бактерій; фактор стійкості до дії зовнішнього середовища. Високий вміст ліпідів у складі спор і клітинної стінки мікобактерій туберкульозу зумовлює їх високу стійкість до дії несприятливих факторів зовнішнього середовища.

Мінеральний склад мікроорганізмів представлений більшістю елементів таблиці Менделєєва. Мінеральні речовини входять до складу різних клітинних структур бактерій. Загальний їх вміст у перерахунку на зольний залишок після спалювання бактерій становить 2–30% і залежить від виду і того поживного середовища, в якому вирощувалися бактерії. У великій кількості представлені мінеральні речовини: N, S, P, Ca, K, Mg, Fe, Mn, а також мікроелементи: Zn, Cu, C, Ba.

У складі золи бактерій переважно визначають оксиди металів — P_2O_5 (9–50%), Na_2O (11–33%), K_2O (7–25%), MgO (0,1–9%), CaO (7–12%), у вигляді неорганічних домішок — також Si, Cl, Al, Cu, Mn та ін. *Основне призначення мінералів:*

1) регулятори осмотичного тиску, рН, окисно-відновного потенціалу;

2) каталізатори активності бактеріальних ферментів;
 3) обов'язкова складова частина головних органоїдів бактеріальної клітини, відповідальних за її життєдіяльність і життєздатність, так:

- P — складова частина нуклеїнових кислот (у вигляді фосфатів); у складі АТФ, коферментів;
- Fe і Cu — компоненти дихальних ферментів (цитохромоксидази, каталази, пероксидази);
- N — входить до складу білків, нуклеотидів, коферментів;
- S — входить у вигляді сульфгідрильних груп до структури білків;
- Ca — складова частина клітинної стінки грампозитивних бактерій.

Живлення бактерій

Основною метою метаболізму бактерій є ріст, тобто координоване збільшення всіх компонентів клітини. Живлення забезпечує бактеріальну клітину пластичним матеріалом і енергією. Оскільки головними компонентами бактеріальної клітини є органічні сполуки (білки, вуглеводи, нуклеїнові кислоти і ліпіди), основним компонентом яких є атоми вуглецю, то для росту потрібен постійний приплив атомів вуглецю.

Типи живлення

Типи живлення мікробів визначаються на підставі засвоєння двох із чотирьох необхідних органогенів — карбону і нітрогену. Джерелом гідрогену і кисню, необхідних для живлення, служить вода.

Залежно від **джерела карбону** бактерії поділяють:

» *на автотрофи* (від грец. *autos* — сам; *trophe* — живлення), які здобувають карбон шляхом фіксації CO₂ з повітря;

» *гетеротрофи* (від грец. *heteros* — інший), які використовують карбон з органічних сполук. Легко засвоюваними джерелами органічного карбону є гексози, багатоатомні спирти, амінокислоти.

Ступінь гетеротрофності у різних бактерій неоднаковий. Серед бактерій гетеротрофів виділяють сапрофіти і паразити.

Сапрофіти (від грец. *sapros* — гнилий і *phyton* — рослина) живляться мертвим органічним матеріалом, незалежні від інших організмів і відіграють значну роль у знищенні різних мертвих органічних залишків.

Паразити (від грец. *parasites* — нахлібник) здатні існувати тільки за рахунок органічних сполук живих організмів. Саме до останньої групи належать збудники інфекційних захворювань людини, тварин і рослин. Серед паразитів розрізняють облігатних і факультативних. Облігатні паразити повністю позбавлені можливості жити поза клітинами. Серед бактерій до них належать представники родів *Rickettsia*, *Chlamydia*, *Coxiella* та ін., що розмножуються тільки у клітинах макроорганізму. Факультативні паразити (умовно-патогенні) можуть жити і без хазяїна і розмножуватися як сапрофіти на поживних середовищах *in vitro*, тобто поза організмом. Вони проявляють патогенність тільки при певних умовах (наприклад, при зниженні імунітету у людини).

Білки, жири, вуглеводи і нуклеїнові кислоти є великими полімерними молекулами, які синтезуються з мономерів у реакціях поліконденсації, що протікають із поглинанням енергії. Тому для заповнення своєї біомаси бактерій крім джерела вуглецю потрібно джерело енергії. Енергія запасається бактеріальною клітиною у формі молекул АТФ.

Залежно від **джерела енергії** бактерії поділяються:

1) на *фототрофи*, для яких джерелом енергії є сонячне світло. Серед них розрізняють:

» анаеробні фототрофні бактерії, що не виділяють молекулярний кисень;

» аеробні фототрофні бактерії (водорості), які виділяють в умовах світла кисень;

2) *хемотрофи*, які отримують енергію за рахунок окиснювально-відновних реакцій.

Залежно від **джерела електронів** (гідрогену) бактерії поділяють:

» на *метатрофи* (*літотрофи*, від грец. *lithos* — камінь), які здатні використовувати як донори електронів неорганічні сполуки (H_2 , NH_3 , H_2S , Fe^{2+} і т. ін.);

» *органотрофи*, які використовують як донори електронів органічні сполуки.

Бактерії, які вивчає медична мікробіологія, є гетерохемоорганотрофами. Відмінною особливістю цієї групи є те, що джерело вуглецю для них є і джерелом енергії.

Однак далеко не всі сполуки, які необхідні мікроорганізмам для життєдіяльності, клітина може синтезувати сама. При складанні поживних середовищ для культивування бактерій необхідно враховувати їх ставлення до так званих факторів росту. Це вітаміни (B_1 — тіамін, B_2 — рибофлавін, B_6 — піридоксин, Н — біотин, B_{12} — ціанкобаламін, РР — нікотинова кислота, вітамін K_1 — філохінон), амінокислоти та ін., які є біоактиваторами, найважливішими регуляторами обмінних процесів, росту і розмноження мікроорганізмів.

По відношенню до **факторів росту** мікроорганізми поділяють:

- на *ауксотрофи* — їх ріст і розмноження неможливі при відсутності речовини, яку бактеріальна клітина не здатна або втратила здатність синтезувати, тому до поживного середовища додають дану речовину;

- *прототрофи*, які не потребують даних сполук і здатні самі їх синтезувати

Потреба мікроорганізмів у факторах росту не є постійною і може змінюватися залежно від умов культивування. Так, один із цвілевих грибів роду *Mucor* потребує вітамінів B_1 , B_6 лише при рості в анаеробних умовах, а в аеробних умовах він здатен синтезувати ці вітаміни самостійно. Більшість вітамінів входить до складу коферментів, тому мікроорганізми можуть обійтися без необхідних вітамінів, якщо продукти відповідної ферментативної реакції містяться в самому середовищі.

П р и к л а д. Збудник дифтерії потребує пантотенової кислоти. Одночасно відомо, що пантотенова кислота синтезується з пантоєвої кислоти і β -аланіну. Тому потреби дифтерійної палички в пантотеновій кислоті можна задовольнити шляхом внесення в поживне середовище β -аланіну.

Механізми живлення

Для того, щоб поживні речовини могли бути перетвореними в цитоплазмі клітини, вони повинні проникнути в клітину через прикордонні шари, що відокремлюють клітину від навколишнього середовища. Відповідальність за надходження в клітину поживних речовин лежить на цитоплазматичній мембрані (ЦПМ). Існує чотири типи механізму живлення.

1. *Пасивна (проста) дифузія* — неспецифічний процес перенесення речовин у клітину за рахунок різниці концентрацій по обидва боки цитоплазматичної мембрани. При цьому швидкість перенесення незначна. Вирішальне значення має величина молекул і ліпофільність. Спостерігається в основному під час надходження до бактеріальної клітини води. Інші молекули за рахунок пасивної дифузії практично не потрапляють.

2. *Полегшена дифузія* (перенесення «за течією») — також перенесення розчинених речовин у клітину за рахунок різниці концентрацій по обидва боки цитоплазматичної мембрани. Однак полегшена дифузія — процес специфічний і здійснюється спеціальними мембранними білками-переносниками, які називаються *пермеазами* (англ. *permeate* — проникати). Здійснюється за рахунок захоплення пермеазами речовин на зовнішній мембрані і перенесення до внутрішньої поверхні мембрани. Оскільки надходження речовин здійснюється від більш високої концентрації до більш низької, цей процес не потребує затрати енергії.

3. *Активне перенесення* — перенесення речовин у клітину проти градієнта концентрації, тобто «проти течії», спостерігається при низьких концентраціях речовин у зовнішньому середовищі. Цей процес здійснюється зі значним витрачанням енергії АТФ, що виділяється в процесі метаболізму і в ньому також беруть участь пермеази.

П р и к л а д. *E. coli* активно поглинає O_2 . Проходження однієї молекули кисню через цитоплазматичну мембрану пов'язане з витратою однієї молекули АТФ.

4. *Транслокація радикалів* — перенесення хімічно змінених молекул, які в цілому вигляді не здатні пройти крізь цитоплазматичну мембрану. Екзоферменти фрагментують їх до одиничних радикалів, кожен з яких пермеази окремо переносять

крізь цитоплазматичну мембрану всередину клітини, де відбувається ресинтез цієї сполуки.

Вихід речовин із бактеріальної клітини здійснюється шляхом або пасивної, або полегшеної дифузії.

Ферменти бактерій

В основі всіх метаболічних реакцій у бактеріальній клітині лежить діяльність ферментів. Ферменти є білками і володіють специфічністю дії при розпізнаванні відповідної речовини з подальшим її перетворенням. Локалізація ферментів пов'язана з певними структурами бактеріальної клітини. Наприклад, у цитоплазматичній мембрані знаходяться окиснювально-відновні ферменти, в мезосомах — ферменти, що беруть участь у процесах поділу клітини. **Класифікація ферментів**

1. *За характером контрольованих реакцій* бактеріальні ферменти диференціюють на шість класів: гідролази, трансферази, оксидоредуктази, ізомерази, лігази, ліази.

Гідролази — здійснюють каталіз різних сполук (протеїнів, вуглеводів, ліпідів) шляхом приєднання молекул води (гідроліз). До них належать естерази, протеази, нуклеази.

Трансферази — каталізують перенесення окремих атомів від однієї молекули до іншої.

Оксидоредуктази (окиснювальні ферменти) — каталізують окиснювально-відновлювальні реакції. До них належать оксидази, пероксидази, каталази.

Ізомерази і рецемази — каталізують процеси вуглеводного обміну.

Ліази — каталізують реакції відщеплення від субстрату хімічних груп (або, навпаки, приєднання) негідролітичним шляхом.

Лігази — регулюють біосинтетичні реакції всередині клітини.

2. *Залежно від місця локалізації* ферменти бактерій диференціюють на екзоферменти і ендоферменти.

Екзоферменти виділяються клітиною в зовнішнє середовище, де здійснюють розщеплення складних сполук (білків, жирів, вуглеводів) до більш простих, доступних для засвоєння клітиною.

Ендоферменти містяться всередині клітини, каталізують метаболічні реакції всередині її. Вони відіграють велику роль у забезпеченні бактеріальної клітини джерелами вуглецю та енергії.

3. *Залежно від сталості присутності* в бактеріальній клітині й обов'язковості участі у клітинному обміні ферменти диференціюють на конститутивні та адаптивні (індуцибельні).

Конститутивні — постійно знаходяться у клітині незалежно від умов її існування. Це основні ферменти клітинного обміну (ліпази, протеїнази тощо).

Адаптивні — синтезуються тільки за наявності в середовищі відповідного субстрату. Наприклад, фермент лактаза виробляється кишковою паличкою тільки при наявності в середовищі лактози, інші бактерії виробляють амілазу (при додаванні крохмалю), пеніциліназу (при наявності антибіотика пеніциліну).

Поряд із ферментами обміну патогенні бактерії мають *ферменти агресії* (ферменти патогенності), що є факторами вірулентності: гіалуронідазу, коагулазу, колагеназу, нейрамінідазу, дезоксирибонуклеазу. Наприклад, гіалуронідаза розщеплює гіалуронову кислоту, складову частину сполучної тканини, що сприяє поширенню збудника в організмі.

Оскільки ферменти бактерій мають високу специфічність, саме ця властивість широко використовується для ідентифікації мікроорганізмів. Ферментативний спектр є таксономічною ознакою, характерною для родини, роду і в деяких випадках для видів. Тому визначенням спектра ферментативної активності користуються при встановленні таксономічного положення бактерій. Наявність ферментів можна визначити за допомогою диференційно-діагностичних середовищ, тому для ідентифікації бактерій розроблені спеціальні тест-системи, що складаються з набору диференційно-діагностичних середовищ. Найбільше значення має визначення сахаролітичних (ферментація вуглеводів) і протеолітичних (розкладання протеїнів) властивостей.

Багато мікробних ферментів широко використовують у медицині. Наприклад, амілаза і протеаза, одержувані з гриба *Aspergillus niger*, застосовуються як лікарські засоби, що сприяють травленню, стрептокіназа і колагеназа, одержувані відповідно із *Streptococcus sp.* і *Cl. histolyticum*, — для загоєння ран і опіків.

Культивування бактерій

Культивування бактерій *in vitro* здійснюється на поживних середовищах. Штучні поживні середовища мають відповідати таким вимогам:

1) утримувати воду, оскільки всі процеси життєдіяльності бактерій протікають у воді;

2) для культивування гетероорганотрофних бактерій у середовищі повинні бути присутніми органічне джерело вуглецю та енергії (вуглеводи, амінокислоти, органічні кислоти, ліпіди). Найбільшим енергетичним потенціалом володіє глюкоза, часто використовується в цих цілях пептон — продукт неповного гідролізу білків. Пептон також поставляє амінокислоти для побудови бактеріальних білків;

3) для синтезу білків, нуклеотидів, АТФ, коферментів бактеріям потрібні джерела нітрогену, сірки, фосфати та інші мінеральні речовини, в тому числі мікроелементи;

4) підтримання певного значення рН середовища, що сприяє запобіганню загибелі мікроорганізмів від утворених ними же продуктів обміну. З цією метою в поживне середовище найчастіше додають фосфатний буфер. При великій кількості виділених бактеріями кислот як продуктів обміну до поживного середовища додають карбонат кальцію;

5) підтримання певного значення осмотичного тиску. Більшість бактерій здатні рости на ізотонічних середовищах з додаванням NaCl в концентрації 0,87%. Галофільні бактерії не здатні рости на середовищах при концентрації солі в них нижче 1%. Оскільки стійкість до осмотичного тиску визначається наявністю у бактерій клітинної стінки, то бактерії, позбавлені клітинної стінки (мікоплазми, *L*-форми та ін.), можуть рости на поживних середовищах, що містять гіпертонічний розчин (зазвичай сахарози). При необхідності до поживного середовища додають фактори росту, інгібітори росту певних бактерій, субстрати для дії ферментів, індикатори;

6) поживні середовища мають бути стерильними.

Протягом усієї історії мікробіології поживні середовища для різних груп мікроорганізмів удосконалюються. У допастерівський період застосовували в основному настої та відвари. Р. Кох і Ф.

Леффлер ввели м'ясну воду з додаванням пептону і натрію хлориду. Це середовище отримало назву м'ясо-пептонний бульйон і використовується досі для виготовлення більш складних середовищ. **Класифікація поживних середовищ**

1. **За консистенцією.** Поживні середовища можуть бути рідкими (пептонна вода, м'ясо-пептонний бульйон, цукровий бульйон), напіврідкими (напіврідкий м'ясо-пептонний агар) і щільними (м'ясо-пептонний агар, м'ясо-пептонний желатин та ін.). Щоб отримати щільне середовище до рідкого (наприклад, м'ясо-пептонного бульйону) додають агар.

Агар (з малайського — желе) — полісахарид, отриманий із водоростей. Він плавиться при температурі 100 °С, але при охолодженні до 45–50 °С застигає, перетворюючись у щільний гель. Агар додають у концентрації 0,5% — для напіврідких середовищ і 1,5–2% — для створення щільних середовищ. М'ясопептонний агар знайшов широке застосування завдяки тому, що на ньому ростуть багато видів патогенних і непатогенних бактерій, утворюючи на ньому різні колонії, опис яких використовують для встановлення виду бактерій, що має важливе діагностичне значення.

2. **За складом:** поживні середовища можуть бути простими і складними. До *простих* середовищ належать пептонна вода, поживний бульйон, м'ясо-пептонний бульйон та м'ясопептонний агар. На основі цих простих середовищ готують *складні*, наприклад, цукровий і сироватковий бульйони, кров'яний агар.

3. **За призначенням.** Поживні середовища поділяють на універсальні, спеціальні, елективні, диференціально-діагностичні та комбіновані.

Універсальні (прості) середовища — призначені для вирощування багатьох видів патогенних і непатогенних бактерій. До них належать м'ясо-пептонний бульйон, м'ясо-пептонний агар та ін.

Спеціальні — призначені для вирощування бактерій, які не ростуть на універсальних середовищах. Наприклад, сироватковий агар для гонококів і менінгококів, кров'яний агар для стрептококів та інших бактерій.

Елективні — призначені для вирощування тільки певних видів бактерій, інші види або погано, або зовсім не ростуть на них. Наприклад, лужний агар, який має рН 9, використовують для виділення холерного вібріона. Інші бактерії, зокрема кишкова паличка, через високий рівень рН на цьому середовищі не ростуть.

Диференційно-діагностичні середовища — призначені для диференціації бактерій за їх культуральними та біохімічними властивостями. Вони складаються з простого поживного середовища з додаванням субстрату, на який має подіяти фермент, та індикатора, що змінює свій колір у результаті ферментативного перетворення субстрату. Прикладом таких середовищ є середовище Ендо та середовища Гісса, які використовують для вивчення здатності бактерій ферментувати вуглеводи.

Комбіновані середовища — поєднують у собі елективне середовище, що пригнічує ріст супутньої мікрофлори, і диференціальне середовище, яке дозволяє діагностувати ферментативну активність мікроба, що виділяється. Прикладом таких середовищ є середовище Плоскирева і вісмут-сульфідний агар, які використовуються при виділенні патогенних кишкових бактерій. Ці обидва середовища інгібують ріст кишкової палички.

Дихання бактерій

Дихання — процес отримання бактеріями енергії в реакціях окиснення-відновлення, пов'язаних із реакціями окиснювального фосфорилування, при якому донорами електронів можуть бути органічні (в органотрофів) і неорганічні (у літотрофів) сполуки, а акцептором — тільки неорганічні сполуки. Сутність процесу дихання бактерій полягає в протіканні біохімічних реакцій, у результаті яких утворюється АТФ, що є універсальним переносником хімічної енергії між взаємопротилежними процесами виділення і споживання енергії.

Велика частина бактерій у процесі дихання використовують вільний кисень. Молекулярний кисень виконує роль акцептора водню, що утворюється при аеробному розщепленні органічних сполук. Такий тип дихання називається *аеробним*.

Мікроорганізми, які здійснюють аеробний тип дихання при наявності в атмосфері не менше 20% кисню, називають

облігатними аеробами, при потребі в значно меншій кількості кисню (до 5%) — мікроаерофілами. До облігатних аеробів належать туберкульозна паличка, збудники туляремії та холери. До мікроаерофілів належать збудники лептоспірозу, бруцельозу, актиноміцети та ін.

Інші бактерії отримують енергію в результаті окиснення, при якому як акцептори гідрогену виступають неорганічні сполуки. Такий процес називається *анаеробним диханням*, а бактерії, відповідно, — анаеробами. Розрізняють два основних типи анаеробного дихання: факультативний і облігатний.

Факультативні анаероби мають нітратний тип дихання, оскільки джерелом енергії для них є відновлення нітратів до молекулярного азоту та аміаку. Вони можуть існувати як в аеробних, так і в анаеробних умовах. Серед них: кишкова, дизентерійна, черевнотифозна палички, стафілококи, стрептококи та ін.

Облігатні анаероби мають сульфатний тип дихання. При сульфатному типі дихання в результаті окиснення сполук утворюється сульфат, який відновлюється до сірководню. Бактерії, що використовують сульфатний тип дихання, не здатні рости навіть при мінімальній кількості кисню.

Механізм загибелі анаеробних мікроорганізмів у присутності кисню полягає у такому. При аеробному диханні атоми гідрогену закономірно пов'язуються з киснем, у результаті чого утворюється надзвичайно токсичний для бактеріальної клітини перекис гідрогену (H_2O_2), який інактивується двома основними ферментами — каталазою і пероксидазою. Облігатні анаероби не здатні продукувати каталазу, тому при наявності кисню утворюється перекис гідрогену, що діє згубно на облігатних анаеробів. До облігатних анаеробів належать збудники правця, газової гангрені, ботулізму та ін.

Бродіння

Бродіння — процес отримання енергії (АТФ), при якому відщеплений від субстрату гідроген переноситься на органічні сполуки. Кисень у процесі бродіння участі не бере. Відновлені органічні сполуки виділяються в поживне середовище і накопичуються в ньому. Ферментуватися можуть вуглеводи,

амінокислоти (за винятком ароматичних), пурини, піримідини, багатоатомні спирти. Не здатні зброджуватися ароматичні вуглеводи, стероїди, каротиноїди, жирні кислоти. Ці речовини розкладаються і окиснюються тільки в присутності кисню, в анаеробних умовах вони стабільні. Продуктами бродіння є кислоти, гази, спирти.

Залежно від участі в процесі бродіння конкретного мікроорганізму і кінцевих продуктів розщеплення вуглеводів розрізняють такі види бродіння.

Спиртове бродіння. Зустрічається, в основному, серед дріжджів. Кінцевими продуктами є етанол і CO_2 . Зброджування глюкози відбувається ФДФ-шляхом у анаеробних умовах. При доступі кисню процес бродіння слабшає, на зміну йому приходить дихання. Пригнічення спиртового бродіння киснем називається ефектом Пастера. Спиртове бродіння використовується в харчовій промисловості: хлібопекарстві, виноробстві.

Молочнокисле бродіння. Розрізняють два типи молочнокислого бродіння: гомоферментативне і гетероферментативне.

При *гомoferментативному* типі розщеплення глюкози проходить ФДФ-шляхом. Водень від відновленого НАД передається на піруват за допомогою лактатдегідрогенази, при цьому утворюється молочна кислота. Гомоферментативне молочно-

кисле бродіння відбувається у *S. pyogenes*, *E. faecalis*, *S. salivarius*, у деяких видів роду *Lactobacillus*: *L. bulgaricus*, *L. lactis*.

Гетероферментативне молочнокисле бродіння притаманне бактеріям, у яких відсутні ферменти ФДФ-шляху: альдолаза і тріозофосфатізомерази. Розщеплення глюкози відбувається ПФ-шляхом із утворенням фосфогліцеринового альдегіду, який перетворюється далі в піруват ФДФ-шляхом і в подальшому відновлюється в лактат. Додатковими продуктами цього типу бродіння є також етанол, оцтова кислота. Гетероферментативне молочнокисле бродіння зустрічається у різних представників бактерій родів *Lactobacillus* і *Bifidobacterium*.

Продукти молочнокислого бродіння відіграють велику роль у формуванні колонізаційної резистентності бактеріями роду

Lactobacillus і *Bifidobacterium*, складових облігатної мікрофлори кишечника. Молочнокислі бактерії широко використовуються в молочній промисловості для отримання молочнокислих продуктів, а також у створенні пробіотиків.

Мурашине (змішане) бродіння. Зустрічається у представників родин *Enterobacteriaceae* і *Vibrionaceae*. Глюкоза розщеплюється ФДФ-шляхом, глюконат розщеплюється КДФГ-шляхом.

Залежно від продуктів бродіння, що виділяються в анаеробних умовах, розрізняють два типи процесів. В одному випадку відбувається розщеплення пірувату з утворенням ацетилкоферменту А і мурашиної кислоти, яка, в свою чергу, може розщеплюватися на двоокис карбону і молекулярний водень. Іншими продуктами бродіння, що утворюються через ланцюг реакцій, є етанол, бурштинова і молочна кислоти. Виражене кислотоутворення можна виявити за допомогою реакції з індикатором метил-рот, який змінює забарвлення в кислому середовищі. При іншому типі бродіння утворюється ціла низка кислот, проте головним продуктом бродіння є ацетоїн і 2,3-бутандіол. Ацетоїн утворюється з двох молекул пірувату з подальшим дворазовим декарбоксилюванням. При подальшому відновленні ацетоїну утворюється 2,3-бутандіол. Ці речовини при взаємодії α -нафтолом у лужному середовищі викликають утворення забарвлення бурого кольору, що виявляється реакцією Фогеса— Проскауера, яка використовується при ідентифікації бактерій.

Маслянокисле бродіння. Масляна кислота, бутанол, ацетон, ізопропанол та інші органічні кислоти, зокрема оцтова, капронова, валеріанова, пальмітинова, є продуктами зброджування вуглеводів цукролітичними строгими анаеробами. Спектр цих кислот, який визначається за допомогою газорідинної хроматографії, використовується як експрес-метод при ідентифікації анаеробів.

Ферментація білків. Якщо для бактерій із бродильним метаболізмом джерелом енергії служать білки, то такі бактерії називаються пептолітичними. Пептолітичними є деякі клостридії, зокрема *C. histolyticum*, *C. botulinum*. Пептолітичні бактерії гідролізують білки і зброджують амінокислоти. Багато амінокислот збражуються спільно з іншими, при цьому одна

виконує функцію донора, а інша — акцептора водню. Амінокислота-донор дезамінується в кетокислоту, яка в результаті окисного декарбоксилювання перетворюється на жирну кислоту.

Ріст і розмноження бактерій

Під ростом бактеріальної клітини розуміють координовану реплікацію (відтворення) всіх компонентів клітини. Однак ріст клітини не безмежний. Після досягнення критичних розмірів клітина починає ділитися. Більшість бактерій ділиться шляхом *бінарного поділу* (поперечним розподілом навпіл). При цьому поділ грампозитивних та грамнегативних бактерій здійснюється різними шляхами.

У *грампозитивних бактерій* при поділі утворюється перегородка і синтез клітинної стінки здійснюється з місця перегородки, де розташовані мезосоми. Під дією аутолітичних ферментів (ендопептиназ) відбувається поділ на дві клітини. Якщо цей процес здійснюється нерівномірно, клітини бактерій розходяться не повністю, а розташовуються під кутом одна до одної (дифтерійна паличка).

У *грамнегативних бактерій* посередині клітини утворюється *перетяжка*. При цьому клітини, що діляться, схожі на гантелі і синтез клітинної стінки здійснюється всією поверхнею.

Можливий і третій спосіб — *брунькування* (збудник туляремії, бульбочкові бактерії).

Крім бінарного поділу, деякі представники прокаріотів мають інші способи розмноження. Актиноміцети можуть розмножуватися *шляхом фрагментації гіфів*. Деякі стрептоміцети розмножуються *спорами*. Мікоплазми є поліморфними бактеріями, що обумовлено особливостями їх розмноження. Крім поперечного ділення, якщо воно відбувається син хронно з синтезом ДНК, мікоплазми можуть розмножуватися брунькуванням. У цьому випадку основною морфологічною одиницею, що репродукується, є елементарні тільця сферичної або овоїдної форми, що розмножуються фрагментацією і брунькуванням.

Хламідії не мають здатності до бінарного поділу. Вони проходять цикл розвитку, який передбачає існування двох форм:

позаклітинних інфекційних (малих розмірів) та елементарних тілець, що не володіють здатністю до бінарного поділу, і внутрішньоклітинних, метаболічно активних (великих розмірів) ретикулярних тілець, здатних до бінарного поділу. В результаті бінарного поділу ретикулярного тільця формуються дочірні елементарні тільця, які виділяються з клітини. Деякі спірохети, наприклад *Treponema pallidum*, здатні утворювати в несприятливих умовах цисти, які, розпадаючись на зерна, дають потомство нових бактеріальних клітин.

При внесенні бактерій у поживне середовище вони ростуть і розмножуються до тих пір, поки вміст будь-якого із необхідних компонентів середовища не досягне мінімуму, після чого ріст і розмноження припиняються. Якщо протягом усього цього часу не додавати поживні речовини і не видаляти кінцеві продукти обміну, то в рідкому поживному середовищі створюються умови статичної бактеріальної культури.

Статична культура бактерій поводитья як багатоклітинний організм із генетичним обмеженням росту. Якщо побудувати графік, по осі абсцис якого відкласти час, а по осі ординат — число утворюваних клітин, то вийде крива, яка демонструє залежність числа утворюваних клітин від часу розмноження, яка називається **кривою росту**.

Фази росту бактерій у рідкому поживному середовищі

Розрізняють декілька фаз росту, які змінюють одна одну в певній послідовності (рис. 1.4).

Лаг-фаза (латентна, від англ. *lag* — відставати) — затримка розмноження. Охоплює проміжок часу між інокуляцією (посівом бактерій) і початком розмноження. Її тривалість становить в середньому 4–5 годин і залежить від виду бактерій, кратності посіву, складу поживного середовища, температури вирощування.

Під час лаг-фази відсутні видимі ознаки росту, не відбувається збільшення числа клітин, але здійснюється їх адаптація до поживного середовища, відбувається активація екзо- і ендоферментів, збільшується кількість білка, РНК, розміри клітин, незмінним залишається тільки кількість ДНК клітин.

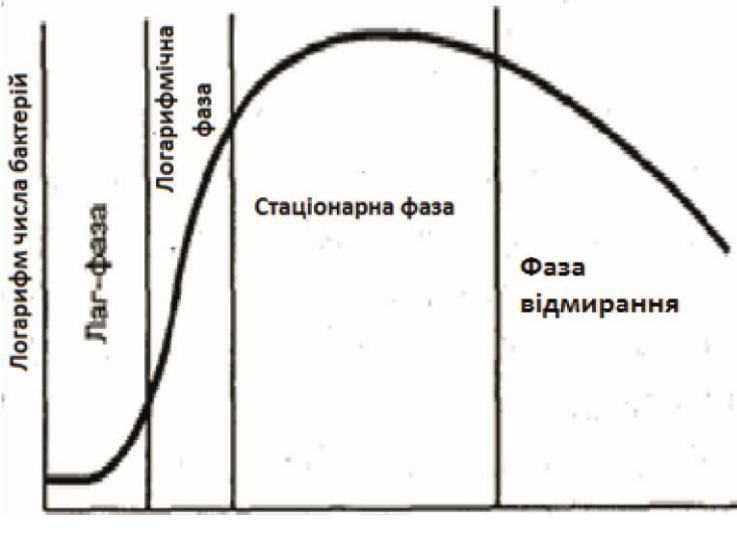


Рис. 1.4. Фази росту популяції бактерій

Досягнувши певних розмірів, бактеріальна клітина починає активно ділитися. Розмноження бактерій відбувається шляхом поперечного поділу клітин (див. вкл. III).

Логарифмічна (експоненціальна) фаза. Характеризується постійною максимальною швидкістю поділу клітин, причому кількість клітин збільшується в геометричній прогресії. Тривалість фази — 5–6 годин. Розмноження здійснюється шляхом бінарного поділу материнської клітини на дві дочірні. Величина клітин і вміст білка в них під час експоненціальної фази залишаються постійними. Бактеріальна культура в цій фазі складається зі стандартних клітин. Однак швидкість поділу залежить від виду бактерій і поживного середовища. Час подвоєння клітин називається часом генерації (наприклад, у бактерій роду *Pseudomonas* він становить 14 хвилин, а у *Mycobacterium* — 24 години).

Ланцюгова реакція бінарного поділу призводить до інтенсивної витрати енергетичного субстрату, накопичення продуктів бактеріального метаболізму, в результаті чого середовище стає все більш несприятливим для подальшого росту і розмноження бактерій.

Стаціонарна фаза. Кількість відмерлих клітин врівноважується кількістю тих, що з'являються. Оскільки швидкість росту залежить від концентрації поживних речовин, то при зменшенні вмісту останніх у поживному середовищі зменшується і швидкість росту. Зниження швидкості росту відбувається також через велику щільність бактеріальних клітин, зниження парціального тиску кисню, накопичення токсичних продуктів обміну. Тривалість стаціонарної фази становить кілька годин і залежить від виду бактерій і особливостей їх культивування.

Фаза відмирання. Настає внаслідок накопичення кислих продуктів обміну або в результаті автолізу під впливом власних ферментів. Відмирання відбувається також за логарифмічним типом. Тривалість цієї фази коливається від десятка годин до декількох тижнів.

Для того щоб бактеріальна популяція постійно перебувала в логарифмічній фазі росту, необхідно створювати умови *безперервної культури*, що досягається поступовим додаванням поживних речовин, контролем щільності бактеріальної суспензії і видаленням метаболітів. Безперервні бактеріальні культури використовуються в біотехнологічних процесах.

Ознаки росту і розмноження бактерій на рідких поживних середовищах. Ці ознаки виявляються по-різному: у вигляді дифузного помутніння середовища, утворення придонного осаду або поверхневої плівки, ріст у вигляді «грудочки вати», що є видовою ознакою і використовується при диференціації бактерій.

Ознаки росту і розмноження бактерій на щільних поживних середовищах. На щільних поживних середовищах бактерії утворюють колонії: скупчення мікробів одного виду, які являють собою, як правило, потомство однієї клітини.

Колонії розрізняються за *формою, розмірами, поверхнею, прозорістю, консистенцією і забарвленням*. Колонії з гладкою блискучою поверхнею прийнято називати колоніями S-форми (від англ. *smooth* — гладкий). Колонії з матовою шорсткою поверхнею називають R-формами (від англ. *rough* — шорсткий). Як правило, R-форми колоній на щільних поживних середовищах утворюють патогенні (хвороботворні) мікроорганізми.

Колір колоній визначається здатністю бактерій синтезувати пігменти. Як і характер колоній, утворення пігментів генетично детерміноване і їх наявність є важливою діагностичною ознакою.

Пігменти розрізняють за кольором, хімічним складом і розчинністю:

» *каротиноїдні* — жиророзчинні пігменти червоного, жовтого і помаранчевого кольорів. Їх виробляють сарцини, актиноміцети, стафілококи, мікрококи, коринебактерії, дріжджі;

» *піролові* — спирторозчинні. Наприклад, пігмент проди гіозан виробляє так звана «чудова паличка» (*Serratia marcescens*). Це пігмент червоного кольору, до того ж володіє антибіотичними властивостями;

» *фенозинові* — водорозчинні, дифундують у поживне середовище. Пігмент піоціанін, що виробляє бактерія *Pseudomonas aeruginosa*, виділяючись у поживне середовище, забарвлює його в синьо-зелений колір, має також антибіотичні властивості;

» *меланінові* — нерозчинні (пігменти чорного і коричневого кольорів), виробляють бактероїди, дріжджові і плісняві гриби.

Функції пігментів. Пігменти оберігають бактеріальну клітину від УФ-променів, знешкоджують токсичні кисневі радикали, мають антибіотичні властивості і властивості біологічно активних речовин, беруть участь у синтезі вітамінів, у реакціях, супутніх фотосинтезу (у фототрофних бактерій). Колір пігменту використовують при ідентифікації бактерій.

ЕУКАРІОТИ (EUCARIOTA)

Морфологія грибів

Гриби — це одно- або багатоклітинні організми, яким притаманні як ознаки рослин (нерухомість, необмежений верхівковий ріст, здатність до синтезу вітамінів, наявність клітинних стінок), так і тварин (тип живлення, наявність хітину в клітинних стінках, запасних вуглеводів у формі глікогену, утворення сечовини, структура цитохромів). Нині налічують більше 1 500 000 видів грибів.

Розрізняють гриби-паразити, гриби-сапрофіти і грибисимбіонти.

Гриби-паразити уражають рослини, тварин і людину, викликаючи різні захворювання, так звані мікози. Із нині відомих грибів для людини патогенних не більше 400. Гриби, що

паразитують в організмі людини, викликають захворювання, що протікають з ураженнями шкіри, її придатків або внутрішніх органів.

Гриби-сапрофіти живляться органічними речовинами мертвих тканин або екскрементами. До них належать, наприклад, дріжджові і цвілеві гриби. Останні мають важливе медичне значення, оскільки їх використовують як продуценти антибіотиків (наприклад, пеніцилін, цефалоспорины, циклоспорин). Однак деякі з них також можуть стати причиною мікозів людини.

Гриби-симбіонти можуть вступати в симбіотичні відносини з корінням вищих рослин, до цієї групи входять багато шапкових грибів (базидіоміцети), в тому числі й ті, що вживаються в їжу, та отруйні.

Класифікація грибів. Класифікація грибів досить складна і заснована головним чином на способах розмноження (статеве, безстатеве) і на структурі вегетативного міцелію. Гриби належать до царства *Fungi* (*Mycetes*, *Mycota*), домену «*Eukarya*» (еукаріоти). Розрізняють сім класів грибів:

- хітридіоміцети (*Chytridiomycetes*);
- гіфохітридіоміцети (*Hyphochytridiomycetes*);
- ооміцети (*Oomycetes*);
- зигоміцети (*Zygomycetes*);
- аскоміцети (*Ascomycetes*);
- базидіоміцети (*Basidiomycetes*);
- дейтеромицети (*Deuteromycetes*).

Відповідно до цієї класифікації гриби поділяються на *вищі* (міцелій багатоклітинний — гіфи розділені перегородками) і *нижчі* (міцелій одноклітинний — гіфи не мають перегородок — септ), *досконалі* (розмножуються статевим і безстатевим шляхом) і *недосконалі* (у яких відсутній або ще не описаний статевий шлях розмноження).

До *вищих* грибів належать аскоміцети, базидіоміцети, дейтеромицети.

До *нижчих* грибів належать хітридіоміцети, гіфохітридіоміцети, ооміцети, зигоміцети.

До *досконалих* грибів належать хітридіоміцети, гіфохітридіоміцети, ооміцети, зигоміцети, аскоміцети і базидіоміцети.

Недосконалі гриби включають представників класу дейтероміцети. Група недосконалих грибів нестала, оскільки виявлення у гриба статевих форм розмноження дозволяє віднести його до одного із перелічених класів.

Ультраструктура грибів. Для клітин грибів характерний еукаріотичний тип будови. Клітина має повноцінне, оточене постійною мембраною ядро (від одного до десятків), в якому містяться кілька хромосом і ядерець. Органели включають пластинчасті мітохондрії, ендоплазматичний ретикулум, еукаріотичні (80 S) рибосоми, апарат Гольджі та його похідні (первинні лізосоми, фагосоми, хітосоми і сегресоми). Хітосоми і сегресоми присутні тільки у грибів. Хітосоми — це органели, що містять фермент хітинсинтетази, необхідний для синтезу хітину. Сегресоми — вакуолоподібні структури, що обмежують надходження в клітину гідрофобних речовин.

Зовнішні оболонки представлені клітинною мембраною і клітинною стінкою. Клітинна мембрана містить велику кількість стеринів, переважно ергостерину, який є мішенню для багатьох сучасних протигрибкових засобів. Клітинна стінка грибів складається з декількох шарів. Зовнішні шари являють собою аморфну масу, містять водорозчинні речовини, переважно глікопротеїни і α -глюкан. Внутрішні шари служать міцним корпусом, що визначають форму клітини, нерозчинні у воді, містять полісахаридну субстанцію — хітин. Безпосередньо до внутрішньої частини клітинної стінки прилягає цитоплазматична мембрана, з якою в тісному контакті знаходиться цитоплазматичний ретикулум, часто гранулярний, що становить основну частину цитоплазми.

У клітинах можуть накопичуватися продукти метаболізму грибів — антибіотики, ферменти, вітаміни, токсини та ін.

Гриби характеризуються більш складною будовою, ніж бактерії, і більш досконалими способами розмноження.

Життєвий цикл грибів складається з двох фаз — безстатевої (вегетативної) і статевий (репродуктивної).

У вегетативній фазі тіло гриба (талом) складається зі схожих клітин, що живляться і розмножуються незалежно одна від одної. Існує два типи талому і, відповідно, росту грибів.

Тіло гриба може складатися з розгалужених ниток, складених із клітин із загальною клітинною стінкою. Такі нитки називаються гіфами, а їх сукупність — *міцелієм*. Протоплазма гіф або зовсім не розділена (в одноклітинних), або розділяється поперечними перегородками, що називаються *септами* (у багатоклітинних). Такі септи ділять вміст гіф на окремі ділянки, зовні схожі на клітини, при цьому утворення септ не пов'язане з поділом ядер. У центрі септи, як правило, залишається невеликий отвір (пора), через який протоплазма може перетікати з одного компартмента в інший. У кожному компартменті можуть перебувати одне, два або кілька ядер. Гіфи, які не мають перегородок, утворюють *несептований міцелій*, а ті, які мають перегородки, — *септований*.

Гриби з таломом, представленим гіфами, називаються *пліснявими*, або *міцеліальними*. Переважна більшість грибів є пліснявими.

Іншим варіантом росту є брунькування. При брунькуванні, як правило, відбувається відділення дочірньої клітини від материнської. Дріжджовий варіант талому є одноклітинним. Гриби, які існують переважно у вигляді клітин, що брунькуються, називаються *дріжджовими*, або *дріжджами*, їх тип росту також називається дріжджовим. У дріжджових і дріжджоподібних грибів утворюється *псевдоміцелій*, який, на відміну від істинного міцелію, що являє собою гіллясту трубку, розділену у вищих грибів поперечними перегородками, не має загальної стінки, є ланцюжком з клітин, яка формується в процесі розмноження брунькуванням (рис. 1.5).

Ті гриби, які можуть переходити з дріжджової форми в цвілеву або назад, називаються *диморфними*.

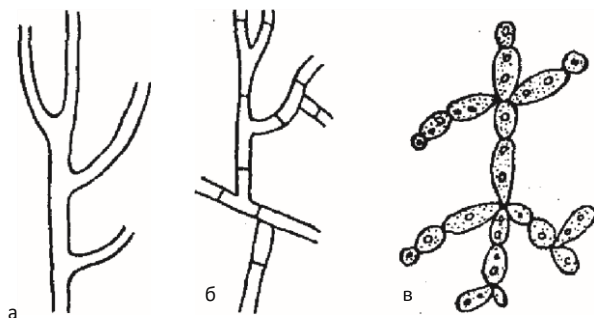


Рис. 1.5. Типи міцелію у грибів:

а — несептований (одноклітинний) міцелій; б — септований (багатоклітинний) міцелій; в — псевдоміцелій

При рості на поживному середовищі міцелій галузиться бічними виростами гіф; переплітаючись, він утворює грибницю. Розрізняють міцелій *вегетативний* — занурену в субстрат живильну частину грибниці; *репродуктивний* — повітряну, споровісну частину грибниці; *склероцій* — стадія спокою грибниці (рис. 1.6).

Останній являє собою округле або довгасте тіло щільної консистенції діаметром від декількох міліметрів до десятків сантиметрів, що утворюється речовинами тісного переплетення гіф. Він багатий на запасні поживні речовини і забезпечує життєздатність гриба в несприятливих умовах зовнішнього середовища (нестача вологи, низькі температури та ін.).



Рис. 1.6. Типи міцелію на поживному середовищі

У *репродуктивній фазі* тіло гриба має більш складну будову і складається з диференційованих клітин, має спеціальні репродуктивні органи, на відмінностях яких базується ідентифікація родів і видів більшості грибів.

Розрізняють два типи **розмноження грибів** — *статевий* і *безстатевий*. За способом здійснення розмноження може бути *вегетативним*, тобто відбуватися без утворення спеціальних або за допомогою малодиференційованих органів розмноження; *репродуктивним* — шляхом утворення спеціальних органів відтворення. У другому випадку можливе як безстатеве, так і статеве відтворення.

Вегетативне розмноження грибів може здійснюватися шматочками міцелію, склероціями, спорами, що виникають у результаті розчленування гіф міцелію (рис. 1.7).

Репродуктивне розмноження грибів відбувається за допомогою спор, що виникають статевим або безстатевим шляхом на спеціальних диференційованих чи спороносних гілках міцелію або органах.

Безстатеве розмноження здійснюється за допомогою ендогенних і екзогенних спор. *Ендогенні спори* (ендоспори, спорангієспори) дозрівають усередині круглої структури, що розвивається на кінцях гіф — спорангіях. Гіфи, що несуть їх, називаються спорангієносцями.

Екзогенні спори — конідії, формуються на кінчиках плодоносних гіф. Гіфи, що несуть їх, називаються конідієносцями. Дозрілі конідії обсіпаються, а спорангії лопаються, і з них висипаються спори, які в сприятливих умовах проростають.

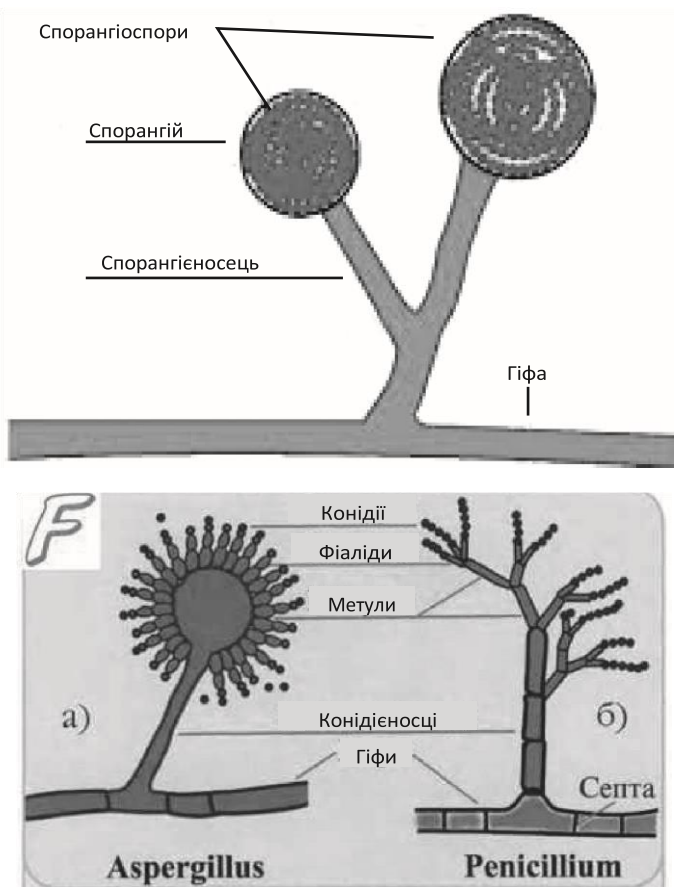


Рис. 1.7. Спороутворення у грибів

Статеве розмноження у грибів здійснюється шляхом злиття чоловічих і жіночих статевих гамет. Потім процес розмноження протікає у різних видів грибів по-різному. У одних утворюється клітина (зигота), яка потім проростає в новий міцелій; у інших грибів утворюється плодове тіло, всередині якого розвиваються сумки — аски — зі спорами. Потрапляючи в сприятливі умови, спори дозрівають, сумка розривається, і спори, проростаючи, утворюють новий міцелій. Спори грибів дуже стійкі до зовнішніх впливів, вони можуть протягом декількох років зберігати життєздатність.

У недосконалих грибів статевий процес замінюється гетерокаріозом (різноманітністю) і парасексуальним процесом (без злиття ядер у першому випадку або зі злиттям ядер у другому).

Патогенні для людини мікроскопічні гриби належать до зигоміцетів, аскоміцетів і дейтеромицетів.

Клас зигоміцети — міцелій в основному несептований. Мають особливий тип статевого процесу — злиття двох недиференційованих на гамети клітин, з утворенням спочиває зигоспори, з диплоїдним набором хромосом. Безстатеве розмноження зигоміцетів відбувається за допомогою ендоспор, що утворюються в спеціальних великих кулястих клітинах — спорангіях, які формуються на вільних кінцях плодоносних гіф — спорангієносцях, що мають різноманітну форму: грушоподібну (*Mucor*), кулясту (*Rhizopus*), булавоподібні (*Actinomucor*) та ін. Кожна спора дає початок новому міцелію.

Гриби родів *Mucor*, *Rhizopus*, *Absidia*, серед яких найбільш широко відомий мукор, можуть викликати мікози у людини і тварин, пов'язані з ураженням шкіри і легенів.

Клас аскоміцети — одна з найчисленніших і порівняно високоорганізованих груп мікроскопічних грибів, що відрізняється від зигоміцетів складністю будови, особливо репродуктивних органів. До них належать дріжджі і багато видів цвілевих грибів, останні мають розчленований багатоклітинний міцелій.

У аскоміцетів у результаті статевого процесу, якому передують плазмогамія (злиття статевих клітин), каріогамія (злиття ядер статевих клітин) і мейоз, формуються спеціалізовані клітини округлої форми — аски (сумки). У сумці утворюється певна кількість (найчастіше вісім) аскоспор, за допомогою яких і відбувається розмноження. У одних аскоміцетів сумки виникають безпосередньо на міцелії, у інших — усередині або на поверхні плодових тіл, утворених у результаті сплетіння гіф міцелію.

Аспергілі і пеніцили утворюють сумки найчастіше округлої форми. У більшості аскоміцетів плазмогамія і каріогамія при статевому процесі розділені в часі.

Безстатеве розмноження у міцеліальних форм грибів здійснюється за допомогою екзоспор (конідій), що утворюються

на конідієносах. Гриби роду *Aspergillus* і роду *Penicillium* відрізняються будовою органів вегетативного спороношення. У аспергілів на конідієносах знаходяться подовжені клітини (стеригми), які формують ланцюжки екзоспор — конідії. Плодоносна гіфа пеніциліума має три ряди стеригм, на яких розташовуються округлі конідії у вигляді ланцюжків (рис. 1.8).

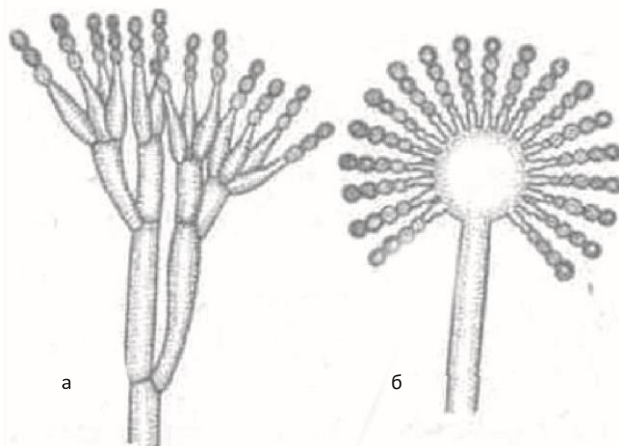


Рис. 1. 8. Типи конідієносів у грибів:

а — пеніцил; б — аспергіл

Серед аспергілів і пеніцилів зустрічаються антибіотикоутворюючі види та патогенні види для людини. Останні є збудниками таких мікозів, як аспергільоз і пеніциліоз (ураження шкіри, слизових, легень).

Дріжджі — одноклітинні гриби, які втратили здатність до утворення істинного міцелію. Вони мають овальну або подовжену форму розміром 8–10 мкм. Дріжджі розмножуються брунькуванням, бінарним поділом або статевим шляхом. При брунькуванні на поверхні клітин утворюються вирости — бруньки. Процес брунькування триває близько двох годин. За цей час у бруньку переходить частина ДНК, місце з'єднання бруньки з материнською клітиною тоншає і брунька відшнуровується. Відгалужені дочірні клітини дріжджових грибів називають бластоконідіями. Спороутворення (статевим шляхом) настає після декількох брунькувань. Часто спори утворюються без

попереднього запліднення, а іноді і після злиття двох клітин. У середині сумки — аски — утворюється 4–8 спор.

Клас дейтероміцети (*Fungi imperfecti*) — вищі недосконалі гриби: вони мають септований міцелій, але статеве спороношення у них відсутнє або не виявлене. Об'єднують понад 25 000 видів, увесь їх життєвий цикл проходить у гаплоїдній стадії, без зміни ядерних фаз. Міцеліальні гриби розмножуються тільки за допомогою конідій.

До цього класу належить велика група патогенних грибів, що викликають дерматомікози — ураження шкіри та її придатків (волосся, нігтів) людини і тварин.

За патогенністю дейтероміцети поділяють на антропофільні, що вражають тільки людину, і зооантропофільні, які вражають людину і тварин.

Морфологічно дейтероміцети дуже різноманітні залежно від умов існування. У таких тканинах, як шкіра і нігті, вони представлені нитками міцелію, а у волоссі — спорами з різним типом розташування (зовні і всередині волосся). На поживному середо вищі вони мають септований міцелій з його різними видозмінами (спіралями, «канделябрами», «оленьчими рогами» і т. п.) і різні види конідій — макро- і мікроконідії.

До недосконалих грибів належать і дріжджоподібні гриби роду *Candida*, що утворюють у результаті брунькування псевдоміцелій; у патогенних видів *Candida* присутні також спочиваючі форми у вигляді хламідоспор (товстостінних округлих, заповнених ліпідами клітин, що утворилися з вегетативних). Ці гриби є умовнопатогенними і можуть викликати ураження шкіри, слизових оболонок і внутрішніх органів (кандидози або кандидомікози).

Морфологія найпростіших

Найпростіші — гетерогенна група одноклітинних еукаріотичних мікроорганізмів, що не мають високоорганізованих тканин, які за структурою своїх клітин близькі до клітин тварин.

Вони досить поширені у природі і ведуть вільний або паразитичний спосіб життя. Найпростіші відіграють значну роль в інфекційній патології людини і тварин. Деякі з них є

нешкідливими жителями кишечника (наприклад, кишкова амеба), інші реалізують свою патогенність зазвичай при масивному зараженні на фоні імунodefіцитних станів (лямблії, пневмоцисти) і, нарешті, частина видів представлена тканинними і кров'яними паразитами, що викликають гострі або хронічні захворювання (лейшманії, трипаносоми, малярійні плазмодії). **Класифікація найпростіших.** Найпростіші включені в домен *Eukarya* (еукаріоти), належать до царства *Animalia* (тварини), підцарства *Protozoa* (найпростіші). Розділені на сім типів. Види, патогенні для людини, входять до складу трьох типів —

Sarcomastigophora, *Apicomplexa* і *Ciliophora*. Всього налічують близько 30 000 видів найпростіших, серед яких близько 7000 видів патогенні для різних рослин, тварин і людини.

Загальноприйнятою є класифікація, згідно з якою всі найпростіші поділяються на чотири класи:

- джгутикові (*Flagellata*);
- саркодові (*Sarcodina*); • споровики (*Sporozoa*); • війчасті (*Ciliata*).

Розподіл найпростіших на класи ґрунтується на способах пересування та особливості розмноження.

В еволюційному плані примітивними найпростішими є джгутикові форми. Амебоподібні і війчасті форми утворилися в результаті розвитку предкових джгутикових.

Ультраструктура найпростіших. Найпростіші мають мікроскопічні розміри (3–150 мкм) і складну будову: одне або кілька диференційованих ядер (з ядерною мембраною і ядерцями) і цитоплазму з ендоплазматичним ретикуломом, мітохондріями, апаратом Гольджі, лізосомами, рибосомами, включеннями, травною та скорочувальною вакуолями. Ядро містить набір хромосом, які після реплікації діляться шляхом мітозу.

У цитоплазмі виділяють ендоплазму з органелами і більш ущільнену зовнішню частину — ектоплазму. У деяких найпростіших, наприклад у саркодових, позбавлена твердої оболонки протоплазма, переливаючись, утворює вирости (псевдоподії або псевдоніжки), завдяки яким клітини пересуваються і не мають постійної форми. Але у більшості найпростіших периферичний шар цитоплазми має еластичну

щільну мембрану — пелікулу, що підтримує певну форму цих мікроорганізмів. Пелікула є аналогом цитоплазматичної мембрани клітин тварин. Деякі види найпростіших поверх пелікули формують жорстку структуру, нерідко просочену солями кальцію, стронцію і кремнекислими сполуками — кутикулу, яка служить додатковим засобом захисту від механічних, хімічних впливів і висихання.

Деякі найпростіші у певних умовах можуть перетворюватися на цисти. Вони оточені щільною двохконтурною оболонкою, схожою з кутикулою, і містять по кілька ядер. Цисти найпростіших є формами в стадії спокою, стійкі до зміни температури, вологості та ін.

Крім цього, деякі найпростіші мають опорні фібрили (осьові нитки, або «аксостиль»), що виконують функції своєрідного «скелета».

Багато найпростіших рухливі. Одні види пересуваються за допомогою тимчасових псевдоподій, інші забезпечені спеціальними постійно існуючими руховими органелами — джгутиками і війками. Будова джгутиків і війок типова для еукаріотичних структур: на периферії джгутика розташовуються дев'ять подвійних білкових ниток, а в центрі — дві одиничні нитки. Зовні ця система вкрита мембраною. Основа джгутика закріплена в зовнішньому шарі цитоплазми за допомогою базального тільця (блефаропласта).

Для забарвлення найпростіших найчастіше користуються методом Романовського—Гімзи, при якому цитоплазма клітини забарвлюється в блакитний, а ядро — в червоний колір.

Найпростіші можуть **розмножуватися** безстатевим і статевим шляхом. Розмноження деяких видів буває досить складним, зі зміною безстатевого і статевих циклів.

Безстатеве розмноження здійснюється за типом простого поділу, коли ділиться ядро, потім — протоплазма і утворюються два дочірні індивіди; множинного поділу (дроблення) спочатку ядра, а потім і всієї клітини на ряд молодих особин (цей вид поділу називається шизогонією).

Статевий процес у найпростіших відбувається у формі копуляції або кон'югації, а також шляхом самоzapліднення — аутогамії, при якій зливаються окремі ядра.

Клас джгутикові — найпростіші з одним або декількома джгутиками, а в деяких випадках з ундулюючою (хвилеподібною, від лат. *undula* — хвиля) мембраною, яка має загальну з джгутиками природу, розмножуються шляхом простого поздовжнього поділу. У цю групу входять найпростіші, що мешкають у кишечнику і сечостатевій сфері (лямблії, трихомонади), а також джгутикові, що паразитують у крові або тканинах (трипаносоми, лейшманії).

Рід *Lamblia*. Серед лямблій специфічним паразитом людини є *Lamblia intestinalis* (*Giardia lamblia*, *Giardia intestinalis*, *Giardia duodenalis*), що викликає лямбліоз. Клітина лямблії — грушоподібної форми, загострена до заднього кінця, з двосторонньою симетрією і довжиною 10–18 мкм (рис. 1.9). У більш широкій передній частині найпростішого знаходиться увігнутий присмоктувальний диск, за допомогою якого лямблії щільно прикріплюються до епітелію тонкого кишечника. У клітині є два симетрично розташовані ядра, чотири пари джгутиків і дві осьові фібрили посередині. На відміну від інших найпростіших, у лямблій відсутні типові мітохондрії, апарат Гольджі і скоротливі вакуолі. У товстому кишечнику вегетативні клітини переходять у стадію цист овальної форми. Цисти чотириядерні, з товстою оболонкою.

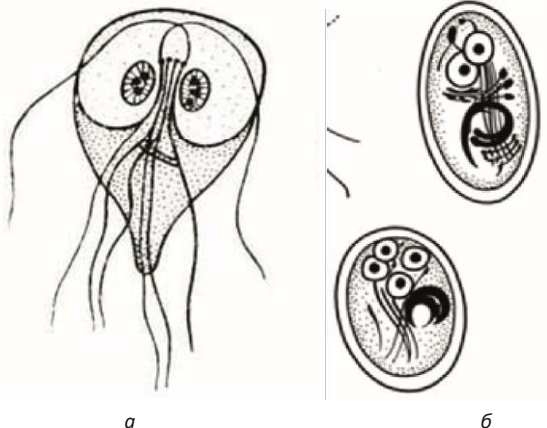


Рис. 1.9. Лямблії:

a — вегетативна форма; *б* — цисти

Під *Trichomonas* включає три паразитичних для людини види трихомонад: *Trichomonas hominis* — мешкає в кишковому тракті; *T. tenax* — паразити ротової порожнини; *T. vaginalis* — вражає уrogenітальні шляхи.

З перелічених, безумовно, патогенним є останній вид. Інфекцію, викликану трихомонадами, називають трихомоноз. Ці найпростіші мають грушоподібну форму довжиною близько 15–30 мкм. Ядро сферичної форми розташоване в передній частині клітини. У цитоплазмі розташовані поживні вакуолі, що містять бактерії, еритроцити, лейкоцити, якими цей паразит живиться. На передньому кінці пучком розташовані чотири джгутики, один із яких обмежує зовнішній край короткої ундулюючої мембрани. Трихомонади рухливі, швидко переміщуються за допомогою джгутиків і ундулюючої мембрани. Через усю цитоплазму проходить опорна еластична нитка (аксостиль), що закінчується загостреним шипом на задньому кінці (рис. 1.10). Стадія цисти у них відсутня.

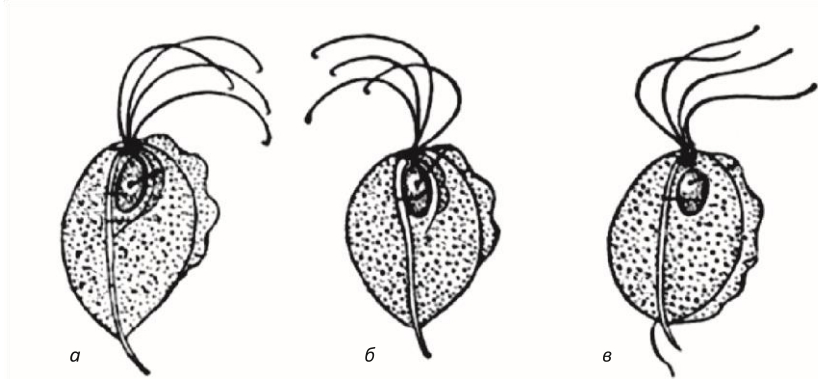


Рис. 1.10. Трихомонади людини:

a — вагінальна; *б* — ротова; *в* — кишкова

Під *Trypanosoma*. Серед патогенних трипаносом розрізняють збудників африканського трипаносомозу, або сонної хвороби (*Trypanosoma brucei gambiense*, *Trypanosoma brucei rhodesiense*), який переносить кровососна муха цеце; американського трипаносомозу, названого ще хворобою Шагаса (*Trypanosoma*

cruzi), який поширюється кровососними триатомовими клопами. Морфологічно ці види трипаносом не відрізняються, тільки в життєвому циклі є різні природні резервуари і переносники, а також має місце різний ступінь патогенності для людини.

Розрізняють такі морфологічні форми трипаносом:

» *трипомастиготи* — паразитують у людини і ссавців; мають подовжену форму, один довгий джгутик, закріплений блефаробластом на задньому кінці; ундулюючу мембрану; рухливі. Крім центрально розташованого ядра, клітина містить кінетопласт (добре забарвлене тільки з ДНК);

» *епімастиготи* — паразитують в організмі безхребетних і в культурі; джгутик короткий, кінетопласт розташований ближче до центра, відсутня або слабо виражена ундулююча мембрана; здатні переходити в трипомастиготи;

» *амастиготи* — паразитують в організмі хребетних, внутрішньоклітинний паразит, нерухомі, оскільки відсутні джгутик і ундулююча мембрана; здатні переходити в трипомастиготи.

Інцистування для трипаносом нехарактерне.

Рух трипаносом активний, за допомогою джгутика, ундулюючої мембрани і згинання тіла.

Під *Leishmania*. Лейшманії поділяють на три патогенних для людини види (*L. tropica*, *L. donovani*, *L. braziliensis*), які є збудниками шкірного («східна виразка», хвороба Боровського), вісцерального та шкірно-слизового («кала-азар») лейшманіозу, який передається через укуси москітів родів *Phlebotomus*, *Lutzomyia*. У процесі розвитку лейшманії проходять безджгутикову і джгутикову стадії.

Безджгутикова, або тканинна форма лейшманій (амастиготи) — внутрішньоклітинно паразитує в клітинах організму людини і ссавців. Клітини овальної або округлої форми. У цитоплазмі є велике округле ядро, яке займає 1/3 клітини. Нерухомі.

Джгутикова, або лептомонадна форма лейшманій (промастиготи) — розвивається в тілі комах хазяїна-переносника (москіта). Клітини подовжені, веретеноподібні, із загостреним кінцем, на якому блефаропластом закріплений один джгутик, рухливі.

При культивуванні на штучних середовищах лейшманії ростуть у промастиготній формі. Цист лейшманії не утворюють.

Клас саркодові — типові амебоподібні паразити, пересуваються за допомогою псевдоподій, розмножуються безстатевим шляхом, бінарним поділом.

У людини паразитує дизентерійна амеба (*Entamoeba histolytica*), що викликає амебну дизентерію, або амебіаз. Виділяють чотири вегетативні форми, що розрізняються морфологічно і функціонально: велику вегетативну, тканинну, просвітну, предцистну і цисту. У зовнішньому середовищі амеби знаходяться у вигляді чотирьохядерних цист.

Велика вегетативна форма є найбільшою, її розміри сягають при витягнутих псевдоподіях 60–80 мкм. Цитоплазма розділена на два шари: зовнішній (ектоплазма) і внутрішній (ендоплазма). В ендоплазмі виявляються фагоцитовані еритроцити. Амеба прозора, безбарвна, ядра у живої амеби не видно. У загиблої і нерухомої амеби ядро вимальовується у вигляді кільцеподібного скупчення блискучих зерен. Ендоплазма часто містить від одного до декількох еритроцитів на різних стадіях переварювання, що дуже типово для цієї форми амеби. Тому її часто називають гематофагом, або еритрофагом (пожирачем еритроцитів).

Відрізняється від інших видів амеб поступовим рухом. Під мікроскопом видно, як товчкоподібно утворюється виріст ектоплазми і в нього швидко переливається вся ендоплазма. Потім утворюється нова псевдоніжка і знову слідує швидке переливання вмісту амеби. Іноді амеба на кілька миттєвостей ніби завмирає, а потім раптово знову починає характерне пересування.

Тканинна форма (20–25 мкм) має велике ядро, володіє амебоїдним рухом, у цитоплазмі розрізняють два шари — ендо- та ектоплазма. Будова схожа з попередньою формою. Інвазивні властивості амеб пов'язані з тканинними формами.

Просвітна форма (15–20 мкм) живе в просвіті товстої кишки. Поділ на ендо- і ектоплазму виражений лише при утворенні псевдоніжок. Пересувається повільніше, ніж тканинна форма. В цитоплазмі виявляються фагоцитовані бактерії, дрібні вакуолі.

Предцистна форма (12–20 мкм) відрізняється найбільш повільними рухами, гомогенною цитоплазмою, відсутністю включень. За будовою нагадує просвітну форму.

Циста утворюється з предцистної форми в нижніх відділах товстого кишечника. Цисти нерухомі, безбарвні, прозорі, мають округлу форму, чотири ядра і щільну двоконтурну оболонку. При попаданні в тонку кишку людини з цист утворюються вісім одноядерних вегетативних форм, що заселяють товсту кишку.

Клас споровики — паразити зі складним життєвим циклом, що включає статеве і безстатеве розмноження і зміну хазяїв, не мають спеціальних органів руху, тільки деякі форми на певних стадіях розвитку утворюють псевдоподії і джгутики. До цієї групи належать малярійні плазмодії і токсоплазми.

Під *Plasmodium* налічує близько 100 видів. Паразитами людини є чотири види плазмодіїв — збудники малярії: *Plasmodium vivax* — збудник триденної малярії; *Plasmodium ovale* — збудник малярії типу триденної (овале); *Plasmodium malariae* — збудник чотириденної малярії; *Plasmodium falciparum* — збудник тропічної малярії.

Цикл розвитку всіх видів малярійних плазмодіїв має спільні риси і містить два цикли, кожен з яких вимагає самостійного хазяїна. Напівцикл безстатевого розвитку називається *шизогонія* (від грец. *schizen* — ділитися), проходить в організмі проміжного хазяїна — людини. Всі збудники, незалежно від виду, проходять безстатеву фазу розвитку. Напівцикл статевого розвитку — спорогонія відбувається в організмі остаточного хазяїна — самки малярійного комара роду *Anopheles*.

Безстатевий цикл розвитку малярійного плазмодія складається з двох послідовних процесів зі зміною місця існування паразита. При укусі заражений комар зі слиною вносить у кров людини малярійних паразитів у вигляді *спорозоїтів* — одноядерних клітин серпоподібної форми, довжиною 14 мкм.

Спорозоїти циркулюють у крові 20–50 хвилин, проникають у клітини печінки і проходять прееритроцитарний, або тканинний цикл розвитку, послідовно проходячи через стадії тканинного *шизонту*, в результаті поділу (меруляції) якого утворюється безліч тканинних *мерозоїтів*. Останні, звільнившись із гепатоцитів,

потрапляють у кров, потім проникають в еритроцити, і з цього моменту починається еритроцитарний цикл.

Мерозоїти, живлячись гемоглобіном, швидко ростуть, і через кілька годин перетворюються в молоді шизонти (*трофозоїти*) — зростаючі форми, які мають вигляд кільця («персня з рубіном»), оскільки при фарбуванні за методом Романовського—Гімзи центральну частину цієї округлої клітини займає велика вакуоль, яка відтискує до периферії блакитну цитоплазму і рубіново-червоне ядро. Процес росту плазмодія супроводжується збільшенням його маси і зменшенням вакуолі; дорослий трофозоїт майже повністю заповнює еритроцит.

Наступна стадія — *шизонт*. Характеризується початком поділу ядра, після чого ділиться і цитоплазма за числом ядер, яке різниться залежно від виду збудника. В результаті утворюються мерозоїти. Зрілий шизонт, в якому мерозоїти вже відокремилися, називається *морулою*. Руйнуючи еритроцит, мерозоїти виходять у кров'яне русло, частина їх, що не зазнала фагоцитозу, проникає в нові еритроцити, і еритроцитарний цикл шизогонії повторюється.

Процес еритроцитарної шизогонії строго циклічний, його тривалість у різних видів плазмодіїв різна: *P. vivax* і *P. ovale*, *P. falciparum* складає 48 годин, для *P. malariae* — 72 години. З кожним еритроцитарним циклом чисельність плазмодіїв наростає.

Утворення статевих клітин (гаметогонія). Під час еритроцитарних циклів деякі мерозоїти проникають в еритроцити і диференціюються на чоловічі і жіночі *гаметоцити* (попередники статевих клітин). Таким чином, статевий цикл розвитку починається в людському організмі, але для його продовження гаметоцити повинні з кров'ю потрапити в організм самки комара.

Статеве розмноження в організмі комара (спорогонія). При укусі разом з кров'ю хворої людини в шлунок самки комара потрапляють статеві (гаметоцити) і безстатеві (мерозоїти) клітини малярійного плазмодія. Безстатеві клітини гинуть, а статеві дозрівають, перетворюючись в мікро- і макрогамети, які, попарно зливаючись, утворюють зиготу, яка прикріплюється до стінки шлунка комара. На одному з кінців зигота загострюється і перетворюється в оокінету. Оокінети завдяки значній рухливості і загостреній формі проникають у товщу стінки шлунка. Під

зовнішнім шаром шлунка вони перетворюються в ооцисти. Усередині ооцисти відбувається розподіл паразита на тисячі спорозоїтів, які після дозрівання з гемолімфою надходять у слинні залози комара.

Морфологічні особливості окремих видів плазмодіїв малярії. У *P. vivax* юний шизонт має форму правильного кільця, іноді в одному еритроциті зустрічаються дві-три особини; зрілі шизонти набувають амебоїдної форми; в стадії меруляції шизонт ділиться на 12–24 мерозоїти. Морфологія *P. ovale* подібна до попередніх видів, але він утворює 6–12 мерозоїтів. Зрілий шизонт *P. malariae* має стрічкоподібну форму; в процесі його меруляції утворюється 6–12 мерозоїтів, розташованих у вигляді розетки. *P. falciparum* дробиться на 12–24 мерозоїти, відрізняється морфологічними особливостями гематоцитів, що мають форму півмісяця.

Під *Toxoplasma*. Токсоплазми — найпростіші, здатні інфікувати різні види тварин, птахів і людину. У них спостерігається чергування статевого і безстатевого розмноження зі зміною хазяїв. Остаточними хазяїнами є кішки та інші тварини родини котячих. Людина — один із проміжних їх хазяїв. У людей ці найпростіші викликають токсоплазмоз, що в основному перебігає безсимптомно.

Розрізняють декілька морфологічних форм токсоплазм:

- *ендозоїти (трофозоїти)* і *цистозоїти* — поза- і внутрішньоклітинні стадії, під час яких паразит знаходиться в різних органах і тканинах проміжних хазяїв (включаючи людину) і розмножується безстатевим шляхом. Позаклітинні форми більш подовжені і меншого розміру, ніж внутрішньоклітинні. Ендозоїти — серпоподібні клітини довжиною 5–7 мкм і шириною 2–4 мкм, зі слабо структурованою цитоплазмою. У задній частині клітини розташоване ядро. Передній кінець паразита більш загострений, ніж задній. На загостреному кінці токсоплазми розташовується коноїд — утворення, схоже на присоску, необхідне для фіксації паразита на поверхні клітини. Завдяки обертальним рухам токсоплазми проникають в клітину хазяїна. Токсоплазма не має

спеціальних органел, які сприяють руху, відрізняється ковзанням. Цистозойти токсоплазм локалізуються в цистах, що забезпечує паразиту можливість тривалої персистенції в організмі проміжного хазяїна;

- *мерозойти* — внутрішньо- і позаклітинні форми, що паразитують в епітеліальних клітинах кишечника основного хазяїна — кішки; розмножуються за допомогою шизогонії;
- *мікро- і макрогамети* — статеві стадії розвитку, що утворюються в основному в організмі хазяїна — кішки; при злитті чоловічих і жіночих гамет утворюється зигота, вкрита щільною оболонкою, яка потім перетворюється у форму стадії спокою — ооцисту; ооцисти виводяться в зовнішнє середовище з фекаліями кішки;
- *спорозойти* — інвазивна стадія, що утворюється в результаті спорогонії всередині ооцисти поза організмом основного хазяїна.

Клас війчасті — найпростіші, мають найбільш складну внутрішню структуру. Органели їх руху — війки, тобто тонкі волосоподібні вирости на поверхні клітин. Вії значно коротше джгутиків, вони численні, вкривають усе тіло. Другою особливістю війчастих є наявність двох видів ядер — великого (макронуклеус) і малого (мікронуклеус).

Єдиний представник цієї групи, що паразитує в організмі людини, — кишковий балантидій (*Balantidium coli*), який живе в товстому кишечнику людини і свиней. Він належить до числа найбільш великих найпростіших. Тіло паразита несиметричне, овальної форми. Передній кінець більш загострений, ніж задній, є ротовий отвір (цитостома), що переходить у короткий стравохід. Поблизу ротового отвору розташовані великі війки, що утворюють перистом, який служить для того, щоб заганяти їжу в стравохід разом зі струмом рідини. У заднього кінця тіла є анальна пора — цитопрок. Його життєвий цикл складається з двох фаз — безстатевої (розмноження поперечним поділом) і статевої (кон'югація). Після кон'югації балантидій інцистується. Цисти мають овальну форму (45–60 мкм) і покриті щільною двошаровою оболонкою, під якою зникає війчастий покрив.

Особливості фізіології грибів і найпростіших

Особливості фізіології грибів. Гриби за типом живлення належать до осмогетеротрофів. Вони не здатні самостійно утворювати органічні речовини з неорганічних шляхом фотосинтезу або хемосинтезу і потребують для свого розвитку готові органічні речовини. Поглинання органічних речовин здійснюється у грибів усією поверхнею тіла (осмотрофія). Такий спосіб живлення обумовлює характерні особливості морфології і фізіології грибів.

У природі вони отримують органічні речовини у вигляді різноманітних залишків рослинного або тваринного походження (на яких вони розвиваються як сапротрофи) або використовують живі тканини і вміст клітин живих організмів (тобто розвиваються як біотрофи — гриби-паразити або гриби-симбіонти).

Стосовно кисню є аеробами або факультативними анаеробами. Ростуть у широких діапазонах температур (оптимальна 25–30 °C). Для живлення грибів необхідні нітроген- і вуглецьвмісні речовини (а також мінеральні сполуки), причому ці речовини можуть бути досить простими: амінокислоти, солі нітрогену, ді- і моносахара і т. д. Цим пояснюється властивість багатьох патогенних грибів легко розвиватися в організмі людини і тварин, де збудник знаходить середовище, багате на джерела поживних речовин.

Ферментативна активність грибів, у тому числі патогенних, дуже різноманітна, інтенсивність її широко варіює як у різних грибів, так і у одного і того ж гриба в різних умовах існування. У одних грибів більш виражена протеолітична активність, в інших — цукролітична, а у деяких — ліполітична. Різна і глибина розкладання поживних субстратів грибами: одні з них розкладають білки лише до амінокислот, інші — до аміаку і сірководню. Споживання вуглеводів одними грибами супроводжується тільки утворенням органічних кислот, тоді як інші окиснюють їх до води і вуглекислоти.

Вітаміни, деякі амінокислоти і мікроелементи для різних грибів є важливими факторами росту.

Гриби здатні розмножуватися в діапазоні рН від 3,0 до 10,0 (оптимальне значення рН 6,0–6,5). Спороутворенню у грибів

сприяє зниження вологості поживного середовища і зменшення вмісту в середовищі білків і вуглеводів.

Розмноження грибів відбувається статевим і безстатевим (вегетативним) способами. Ті гриби, які розмножуються і статевим, і безстатевим способом, називаються *досконалими*. Гриби, які розмножуються тільки вегетативним способом або статевий спосіб не виявлено, називаються *недосконалими*.

Статеве розмноження грибів відбувається з утворенням гамет, статевих спор та інших статевих форм. Статеві форми називаються *телеоморфами*. Статевий спосіб розмноження мають досконалі гриби: зигоміцети, аскоміцети і базидіоміцети.

Безстатеве (вегетативне) розмноження грибів відбувається з утворенням відповідних форм, які називають анаморфами. Дейтероміцети належать до недосконалих грибів, у яких є тільки безстатевий спосіб розмноження.

Основні поживні середовища для культивування грибів: середовище Сабуро, сусло-агар або рідке сусло, середовище Чапека та ін. Культивування грибів проводиться в аеробних умовах при температурі 22–37 °С на поживних середовищах, багатих на вуглеводи. Більшість грибів вирощують в умовах слабокислої реакції (рН 6,0–6,5).

На *рідких* поживних середовищах багато видів грибів утворюють повстеподібний осад на дні, а потім дають ріст у вигляді пристінкового кільця або суцільної плівки.

На *щільних* поживних середовищах гриби утворюють колонії декількох типів: 1) шкірясті, гладкі, з щільною консистенцією; 2) пухнасті, пухкі, ватоподібні; 3) бархатисто-ворсисті, вкриті дуже густим міцелієм; 4) крихкі плівчасті, що нагадують ламкий картон; 5) гіпсоподібно-борошністі порошкоподібної консистенції; 6) дрібнозернисті або горбисті шкірястої консистенції; 7) великогорбисті; 8) блискучі сальні або матові сметаноподібної консистенції. Гриби виробляють різного кольору пігменти: білі, жовті, коричневі, чорні, сині, зелені, червоні та ін., що є важливою діагностичною ознакою.

Багатьом патогенним грибам властиві різні відтінки в забарвленні повітряного міцелію, більш яскраво виражені на висоті споруляції. Забарвлення пов'язане з утворенням пігментів.

Хімічна природа і розчинність пігментів різні. Одні з них розчиняються у воді, інші — в спирті, ацетоні, діхлоретані та ін. Водорозчинні пігменти досить швидко фарбують поживні субстрати у відповідні відтінки.

Велика розмаїтість відтінків є у аспергілів, пеніцилів і деяких дейтероміцетів. Поряд із яскравими білими, жовтими, коричневими, чорними, синіми, зеленими, червоними і малиновими культурами зустрічаються білувато-жовті, рожево-помаранчеві, золотисто-жовті, іржаві культури грибів.

Чіткіше колір пігменту виявляється на кислих поживних середовищах з вуглеводами. Стимулює пігментоутворення інтенсивна аерація і додавання в середовище солей магнію, заліза, а для деяких грибів — солей літію.

Тканинні форми грибів у патологічному матеріалі можуть бути пофарбовані тільки у збудників хромомікозів і різних міцетів. Субстратний міцелій і зворотна сторона колоній залишаються безбарвними або сірувато-жовтими, іноді спостерігаються більш темні відтінки.

Серед продуктів життєдіяльності і екстрактів з клітин деяких грибів виявлено речовини, що володіють токсичними властивостями. З ними пов'язане розчинення еритроцитів, ушкодження епітелію шкіри та її придатків і слизових оболонок, клітин різних органів. Багато грибів мають гіалуронідазну активність. Важливу патогенетичну роль відіграють полісахариди деяких дерматофітів у розвитку васкулітів, доведена токсичність деяких ліпідів із культур дріжджоподібних грибів.

Стійкість грибів до впливу факторів зовнішнього середовища залежить від виду гриба, причому різні клітинні елементи його порізноmu протистоять несприятливим впливам. Молоді клітини грибів, укладені в спеціальних органах плодоношення, більш стійкі, ніж вільнорозташовані спори. Слизові капсули, що оточують гриби (криптококи, дріжджоподібні гриби) в патологічному матеріалі та в культурах, також забезпечують відносно велику стійкість їх до зовнішніх чинників. Кип'ятіння протягом декількох хвилин призводить до загибелі грибів у тканинній і культуральній формі. Прямі сонячні промені і ультрафіолетове світло діють на гриби згубно.

Для культивування грибів можна використовувати також лабораторних тварин. Деякі гриби володіють диморфізмом, тобто здатністю утворювати нитчасті і дріжджові форми залежно від умов росту. Дріжджоподібні форми часто утворюються в умовах *in vivo*.

Особливості фізіології найпростіших. Найпростіші за типом живлення можуть бути гетеротрофами і аутотрофами. Розмножуються безстатевим і статевим шляхами. Деякі найпростіші мають складний життєвий цикл, що супроводжується зміною форм розвитку, статевого і безстатевого розмноження, утворюють цисти. Багато найпростіших (дизентерійна амеба, лямблії, трихомонади, лейшманії, балантидії) можуть рости на поживних середовищах, що містять нативні білки і амінокислоти. Для їх культивування використовуються також культури клітин (тканин), курячі ембріони і лабораторні тварини.

Наприклад, лейшманії вирощують на агарі з дифібринованою кров'ю кролика, на якому вони розмножуються при температурі 18–22 °С і розташовуються у вигляді розетки. Для культивування трихомонад використовують м'ясо-пептонний бульйон з 0,1% глюкози, 10% сироватки коня або людини, 30 ОД пеніциліну і 200 ОД стрептоміцину на 1 мл середовища, рН 6,0, інкубують при температурі 36 °С протягом 3–6 днів, потім осад досліджують на наявність трихомонад. Лямблії вирощують у середовищах, що містять екстракти дріжджоподібних грибів. Малярійні паразити розвиваються в поживних середовищах, що містять кров із глюкозою, а також на штучному поживному середовищі, що містить метіонін і ізолейцин. Токсоплазми вирощують у курячих ембріонах.

ВІРУСИ (VIRA)

Термін «вірус» (від лат. *virus* — отрута) був уведений у 1899 р. М. Бейеринком. Віруси (вірус тютюнової мозаїки) були відкриті російським вченим Д. І. Івановським у 1892 р. при дослідженні мозаїчної хвороби листя тютюну.

Нині віруси визначають як особливий тип біологічних систем — самостійні самопродукуючі неклітинні структури, що здатні функціонувати в сприятливих для них клітинах (тварин, людей, рослин, бактерій).

Відмінності вірусів від прокаріотів і еукаріотів:

1) ультрамікроскопічні розміри (віруси вимірюються в нанометрах);

2) не мають клітинної будови;
 3) не мають власних білоксинтезувальних систем;
 4) містять тільки один тип нуклеїнової кислоти (або ДНК, або РНК);

5) є облігатними внутрішньоклітинними паразитами, розмножуються тільки в живих клітинах;

6) не здатні до росту і бінарного поділу;

7) розмножуються (репродукуються) диз'юнктивним (роз'єднаним) способом: в інфікованій вірусом клітині окремо і в різні часи синтезуються нуклеїнові кислоти вірусів і білки, потім відбувається їх збирання в вірусні частинки.

Середовищем існування вірусів є тільки живі клітини: клітини людини, тварин, рослин, бактерій (для бактеріофагів).

Усі віруси існують у двох якісно різних формах: позаклітинній і внутрішньоклітинній.

Віріон — позаклітинна (спочиваюча) форма вірусу. Включає в себе всі складові елементи (нуклеїнові кислоти, капсид, суперкапсид, структурні білки і у деяких видів функціональні білки (ферменти)). Це найбільш вивчена форма вірусу.

Вірус — внутрішньоклітинна (вегетативна) форма вірусу, може бути представлена лише однією молекулою нуклеїнової кислоти, оскільки, потрапляючи в клітину, віріон розпадається на складові елементи.

Класифікація і таксономія вірусів

Віруси складають царство *Vira*, яке підрозділяється за типом нуклеїнової кислоти, що утворює геном, на два підцарства — *Рибовіруси* (РНК-віруси) і *Дезоксирибовіруси* (ДНК-віруси).

Для вірусів уведено такі таксономічні категорії: вид (*species*) > рід (*genus*) > підродина (*subfamilia*) > родина (*familia*). Але категорії підродин та родів розроблені не для всіх вірусів. Видові назви вірусів зазвичай пов'язують із викликаними ними захворюваннями (наприклад, вірус сказу), або за назвою місця, де вони були вперше виділені (наприклад, віруси Коксаки, вірус Ебола). Якщо родина включає велику кількість видів, то видові назви дають відповідно до антигенної структури і поділяють їх на типи (наприклад, аденовірус 32 типу або вірус герпесу 1-го типу).

Рідше використовують прізвища вчених, які вперше їх виділили (наприклад, вірус Епштейна—Барр або вірус саркоми Рауса).

Як таксономічним характеристикам першорядне значення надається типу нуклеїнової кислоти та її молекулярно-біологічним ознакам: двониткова, одониткова, сегментована, несегментована та ін.

У практичній вірусології насамперед використовують характеристики вірусів, отриманих у результаті електронно-мікроскопічних і імунологічних досліджень: морфологія, структура і розміри віріона, наявність або відсутність зовнішньої оболонки (суперкапсиду), антигени, внутрішньоядерна або цитоплазматична локалізація тощо. Поряд зі згаданими ознаками враховуються резистентність до температури, рН, детергентів і т. д.

На підставі типу і структури нуклеїнової кислоти (РНК або ДНК), наявності або відсутності ліпопротеїдної оболонки віруси розподіляють на родини. Усі відомі сьогодні віруси підрозділяються на 19 родин, з них 7 — ДНК- і 12 — РНК-віруси (таблиці 1.1, 1.2).

Таблиця 1.1

Класифікація ДНК-геномних вірусів

Родина вірусів	Наявність суперкапсиду	Тип симетрії	Розміри (нм)	Структура ДНК	Віруси, що мають важливу роль у патології людини
<i>Parvovirus</i>	Відсутній	Кубічний	22	Одониткова, лінійна	В19-вірус
<i>Papovavirus</i>	Відсутній	Кубічний	55	Двониткова, кільцева	Вірус папіломи
<i>Adenovirus</i>	Відсутній	Кубічний	75	Двониткова, лінійна	Аденовірус
<i>Hepadnavirus</i>	Є	Кубічний	42	Двониткова, дефектна, кільцева	Вірус гепатиту В

<i>Herpesvirus</i>	Є	Кубічний	> 100	Двониткова, лінійна	Вірус простого герпесу 1, 2, вітрянки, цитомегаловірус, Епштейна–Барр
<i>Poxvirus</i>	Є	Змішаний	250–400	Двониткова, лінійна	Вірус натуральної віспи

Таблиця 1.2

Класифікація РНК-геномних вірусів

Родина вірусів	Наявність суперкапсиду	Тип симетрії	Розмір (нм)	Структура РНК	Віруси, що мають важливу роль у патології людини
1	2	3	4	5	6
<i>Picornavirus</i>	Відсутній	Кубічний	28	Одониткова несемент.+	Поліовірус, риновіруси, вірус гепатиту А
<i>Calicivirus</i>	Відсутній	Кубічний	38	Одониткова, несемент. +	Вірус Норвалк, вірус гепатиту Е
<i>Reovirus</i>	Відсутній	Кубічний	75	Двониткова сегмент. +/-	Реовірус, ротавірус
<i>Flavivirus</i>	Є	Кубічний	45	Одониткова, несемент.+	Віруси кліщового енцефаліту, японського енцефаліту, жовтої лихоманки, лихоманки Західного

					Нілу, гепатиту С
<i>Togavirus</i>	Є	Кубічний	60	Однониткова, лінійна, сегментов. +	Вірус краснухи
<i>Retrovirus</i>	Є	Кубічний	100	Однониткова, лінійна, несегмент. +	ВІЛ, вірус Т- клітинної лейкемії людини
<i>Orthomyxovirus</i>	Є	Спіральний	80– 120	Однониткова, лінійна, сегмент. —	Віруси грипу
<i>Paramyxovirus</i>	Є	Спіральний	150	Однониткова, лінійна, несегмент. —	Віруси парагрипу, кору, паротиту, респіраторно- синцитіальний вірус
<i>Rhabdovirus</i>	Є	Спіральний	75– 180	Однониткова, несегмент. —	Вірус сказу
<i>Filovirus</i>	Є	Спіральний	80	Однониткова, лінійна, несегмент. —	Вірус Ебола, вірус Марбурга

Закінчення табл. 1.2

1	2	3	4	5	6
<i>Coronavirus</i>	Є	Спіральний	100	Однониткова, лінійна, несегмент. —	Коронавіруси
<i>Arenavirus</i>	Є	Спіральний	80– 130	Однонитко- ва, кільцева, сегмент. —	Вірус лімфоцитарного хоріоменінгіту

<i>Bunyavirus</i>	Є	Спіральний	100	Однониткова, кільцева, сегмент. —	Хантавіруси, вірус Конго-Кримської геморагічної лихоманки, вірус геморагічної лихоманки з нирковим синдромом
<i>Deltavirus</i>	Є	Невідомо	37	Однониткова, кільцева. —	Вірус гепатиту D

Примітка: (+) — «плюс»-ниткова; (–) — «мінус»-ниткова нуклеїнова кислота.

В основу розподілу вірусів на підродини покладено такі критерії: схожість нуклеїнових кислот, розміри, морфологія віріона, наявність або відсутність суперкапсиду, тип симетрії нуклеокапсиду, число капсомерів, характеристика нуклеїнових кислот (молекулярна маса, тип кислоти (ДНК або РНК)), полярність (плюс або мінус), кількість ниток у молекулі або наявність сегментів, наявність ферментів, чутливість до хімічних агентів (особливо до ефіру), антигенна структура й імуногенність (антигенні властивості), тропізм до тканин і клітин, здатність утворювати тілця включень (патологічні зміни в клітинах сприйнятливих хазяїв); географічне поширення, спосіб передачі. Додатковий критерій — симптоматологія уражень: здатність викликати генералізовані ураження якоїсь інфекції з первинним ураженням певних органів (нейроінфекції, респіраторні інфекції та ін.).

Вид вірусу бінарної назви, як у бактерій, не отримав. Однак на практиці найчастіше віруси поділяють відповідно до типу хазяїна, оскільки віруси уражають хребетних і безхребетних тварин, рослини і бактерії.

Актуальність вірусів обумовлена тим, що більша частина з них викликає інфекційне захворювання людини, а деякі (папіломавіруси, онкорнавіруси, віруси герпесу) проявляють онкогенну дію, викликаючи розвиток злоякісних пухлин і лейкозів.

Морфологія та ультраструктура вірусів

Морфологію і структуру вірусів (рис. 1.11) вивчають за допомогою електронної мікроскопії, оскільки їх розміри малі, можна порівняти з товщиною оболонки бактерій, що не дозволяє їх спостерігати в світловому мікроскопі. Світлові мікроскопи призначені для вивчення тільки тих мікроорганізмів, які мають розміри не менше 0,2 мкм (бактерії, найпростіші та ін.).

Розміри віріонів вимірюють у нанометрах (1 нм дорівнює 0,001 мкм). Крім електронного мікроскопа розміри вірусів визначають також методом ультрафільтрації крізь фільтри з відомим діаметром пор (свічки Шамберлана, колоїдні мембрани) і методом ультрацентрифугування (седиментація в ультрацентрифузі).

Розміри віріонів різних вірусів варіюють у широких межах: від 15–18 до 300–400 нм. Найдрібніші — парвовіруси і віруси поліомієліту (17–25 нм), найбільші — віруси натуральної віспи (250–300 нм), середні — вірус грипу та ін. (120–200 нм).

Розрізняють *прості* і *складні* віруси. До простих належать віруси поліомієліту, гепатиту А та ін., до складних — віруси кору, грипу, герпесу, коронавіруси, ВІЛ та ін.

Прості віруси складаються з нуклеїнової кислоти та білкової оболонки — капсиду (від лат. *capsa* — футляр) (рис. 1.12). Капсид складається з повторюваних морфологічних субодиниць — капсомерів. Нуклеїнова кислота і капсид взаємодіють один з одним і разом називаються нуклеокапсидом (серцевина віріона).

Складні віруси крім нуклеїнової кислоти і білків капсиду містять суперкапсид (ліпопротеїдну оболонку) (рис. 1.13; див. вкл. IV). На оболонці вірусу можуть бути розташовані глікопротеїнові «шипи» — суперкапсидні білки. Під оболонкою деяких вірусів знаходиться матричний білок (М-білок).

Основні функції капсиду і суперкапсиду — захист вірусного генома від зовнішніх впливів, забезпечення адсорбції віріона до клітини, проникнення його в клітину шляхом взаємодії з клітинними рецепторами. З ними пов'язані антигенні й імуногенні властивості вірусу.

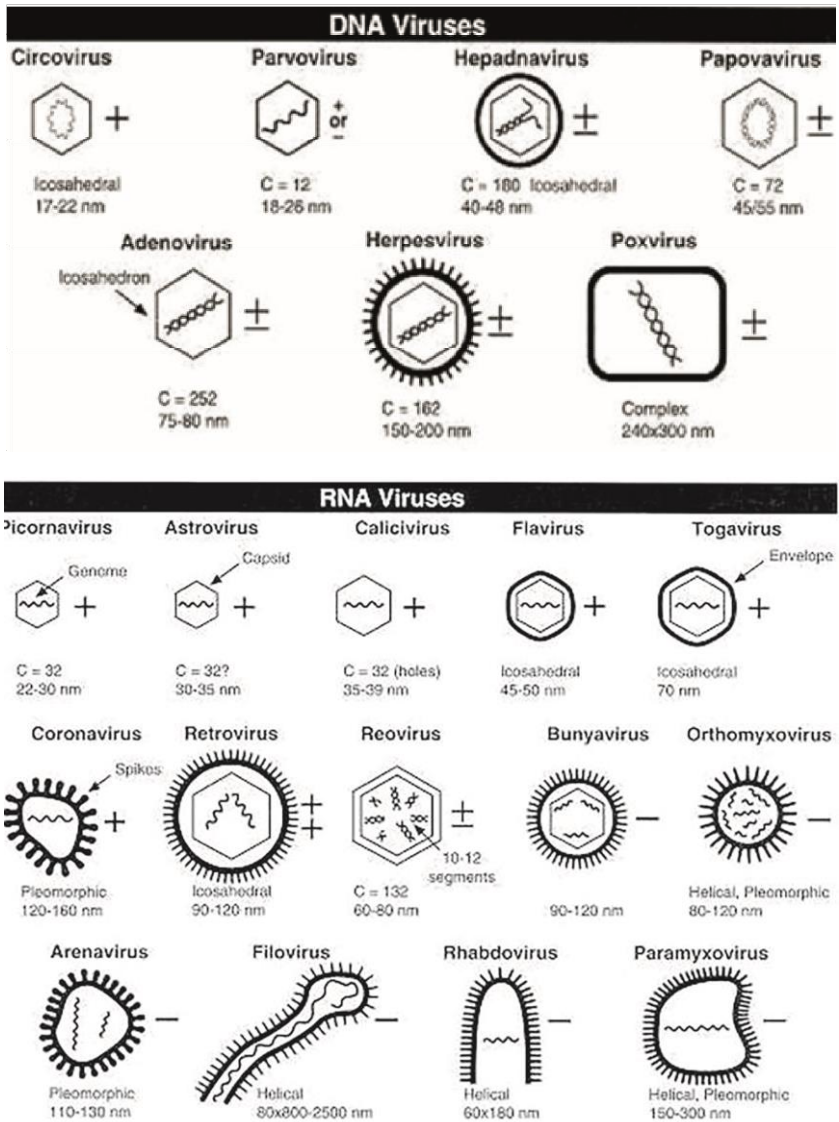


Рис. 1.11. Морфологія вірусів

Форма віріонів може бути різною: паличкоподібною (вірус тютюнової мозаїки), кулеподібною (вірус сказу), сферичною (віруси поліомієліту, ВІЛ), ниткоподібною (філовіруси), у вигляді сперматозоїду (бактеріофаги) (рис. 1.14).

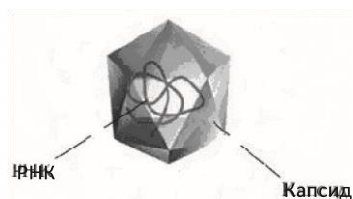


Рис. 1.12. Структура віріона

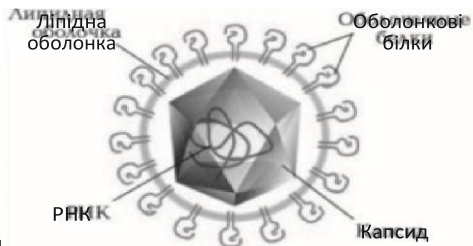


Рис. 1.13. Структура простого складного віріона

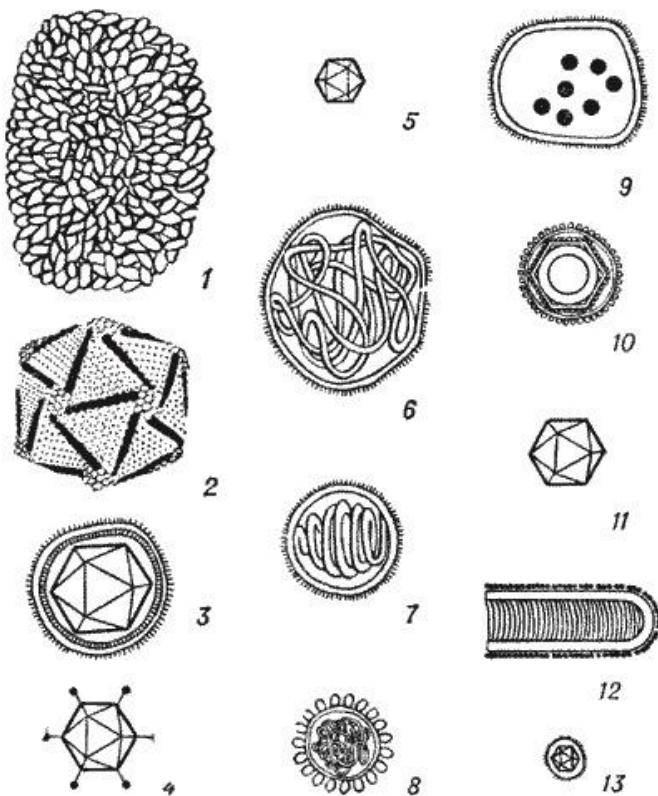


Рис. 1.14. Форми вірусів:

ДНК-віруси: 1 — поксівіруси, 2 — іридовіруси, 3 — герпесвіруси, 4 — аденовіруси, 5 — паповавіруси; *РНК-віруси*: 6 — параміксовіруси, 7 — ортоміксовіруси, 8 — коронавіруси, 9 — аренавіруси, 10 — лейковіруси, 11 — реовіруси, 12 — рабдовіруси, 13 — тогавіруси

Типи симетрії. Віріони мають спіральний, ікосаедричний (кубічний) або змішаний (складний) тип симетрії капсиду (нуклеокапсиду).

Спіральний тип симетрії обумовлений гвинтоподібною структурою нуклеокапсиду (у вірусів грипу, вірусу сказу, вірусу тютюнової мозаїки та ін.). Капсиди цих віріонів складаються зі структурних субодиниць, укладених у вигляді спіралі навколо осі. При такому розташуванні субодиниць утворюється порожнистий канал, усередині якого компактно укладена молекула вірусної нуклеїнової кислоти. Її довжина може у багато разів перевищувати довжину віріона. Наприклад, довжина вірусу тютюнової мозаїки (ВТМ) 300 нм, а його РНК досягає величини 4000 нм, або 4 мкм. При цьому РНК настільки пов'язана з капсидом, що її не можна звільнити, не пошкодивши останній. Організація за принципом спіральної симетрії надає вірусам паличкоподібну форму (рис. 1.15).

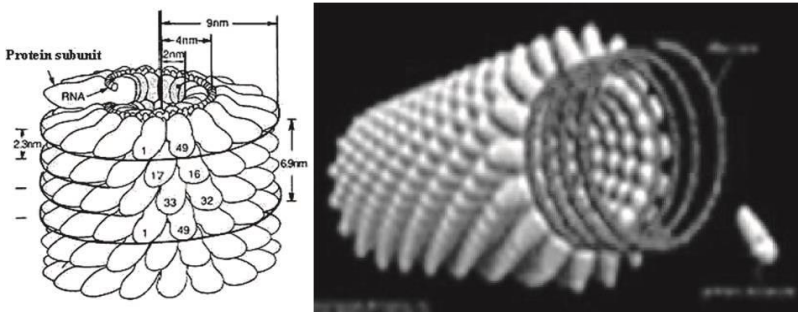


Рис. 1.15. Спіральний тип симетрії

Ікосаедричний (кубічний) тип симетрії — обумовлений утворенням ізометрично полого тіла з капсиду, що містить вірусну нуклеїнову кислоту (віруси гепатиту А, герпесу, поліомієліту, аденовіруси). При цьому нуклеїнова кислота оточена капсомерами, що утворюють фігуру ікосаедра — багатогранника. Організація за принципом кубічної симетрії надає вірусам сферичної форми. Принцип кубічної симетрії — найекономічніший для формування замкнутого капсиду, оскільки для його організації використовуються порівняно невеликі білкові блоки, що утворюють великий внутрішній простір, в який вільно укладається нуклеїнова кислота (рис. 1.16).

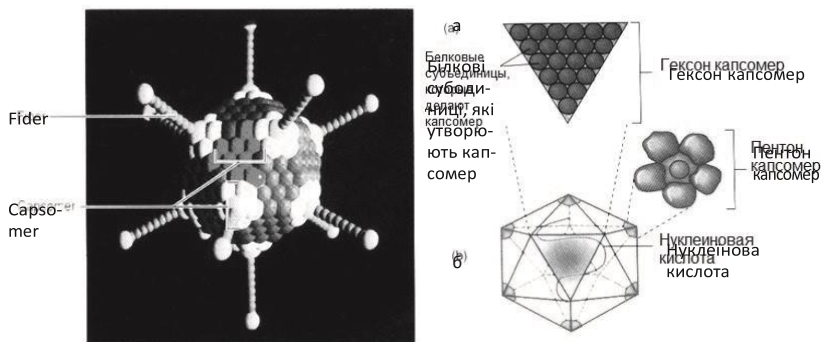


Рис. 1.16. Кубічний (ікосаедричний тип симетрії) віріонів.

Структура капсиду аденовірусу

Змішаний (складний) тип симетрії включає обидва типи симетрії. Наприклад, у деяких бактеріофагів голівка організована за принципом кубічної симетрії, відросток — за принципом спіральної симетрії (рис. 1.17)

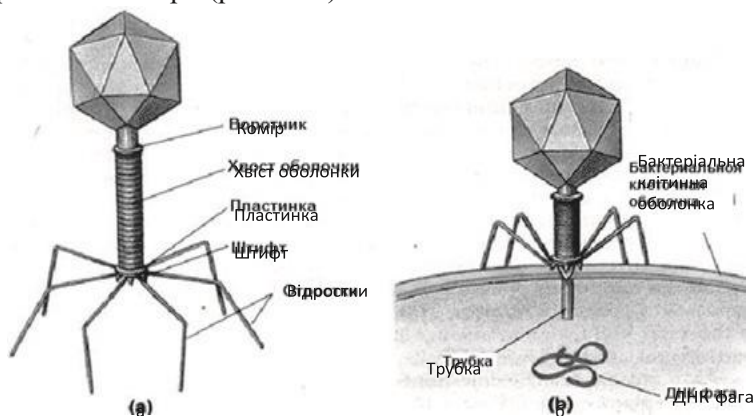


Рис. 1.17. Змішаний тип симетрії вірусів (бактеріофаги)

Хімічний склад вірусів

Основними компонентами вірусів є нуклеїнові кислоти і білки. У складних вірусів додатково присутні ліпіди і вуглеводи. **Нуклеїнові кислоти.** Віруси мають унікальний геном. У складі вірусів тільки один тип нуклеїнової кислоти — або ДНК, або РНК, тому їх класифікують як ДНК-вмісні і РНК-вмісні.

Обидві нуклеїнові кислоти є носіями генетичної інформації та інфекційності. Остання властивість посилюється, якщо вірусна нуклеїнова кислота з'єднується з білком. Нуклеїнові кислоти можуть бути одониткові і двониткові.

Вірусна ДНК. За своєю структурою вірусні ДНК можуть бути двониткові та одониткові, можуть мати лінійну або кільцеву форму. У геномів, представлених двонитковою ДНК, інформація закодована на обох нитках ДНК, що свідчить про максимальну економію генетичного матеріалу у вірусів як генетичних паразитів.

Вірусна РНК. У РНК-вірусів генетична інформація закодована в РНК таким самим кодом, як у ДНК усіх інших вірусів і клітинних організмів.

Типовою для РНК-вірусів є одониткова РНК. При цьому вона може бути лінійною і кільцевою. Однак у деяких вірусів є двониткова РНК.

Віруси з одонитковими РНК через відмінності у функціях генома підрозділяють на дві групи: з «плюс»-нитковим (позитивним) геномом і «мінус»-нитковим (негативним) геномом.

У вірусів з позитивним РНК-геномом РНК має здатність транслювати закодовану в ній інформацію на рибосоми клітини хазяїна і таким чином виконувати не тільки спадкоємну функцію, а й функцію інформаційної РНК. Тому такі віруси є інфекційними, можуть заражати інші клітини. До цієї групи вірусів належать пікорнавіруси, тогавіруси, ретровіруси, коронавіруси та ін.

У вірусів із негативним РНК-геномом РНК не володіє функцією іРНК, а виконує тільки спадкоємну функцію. РНК таких вірусів не викликає інфекційного процесу, оскільки вони не можуть безпосередньо зв'язуватися з рибосомами. В інфікованій клітині в цьому випадку здійснюється синтез комплементарної копії на матриці РНК, яка і забезпечує трансляцію. Це відбувається тільки в присутності вірусного білка — ферменту транскриптази, який обов'язково знаходиться в структурі «мінус»-ниткових вірусів (у клітинах її аналога немає). До цієї групи вірусів належать ортоміксовіруси, рабдовіруси та ін.

Деякі РНК-віруси можуть містити як «плюс»-, так і «мінус»-нитки РНК. Особливою властивістю володіє геномна РНК

ретровірусів, що мають у своєму складі фермент ревертазу (зворотну транскриптазу) або РНК-залежну ДНК-полімеразу. За допомогою цього унікального віруспецифічного ферменту на її матричній основі послідовно синтезуються спочатку одна нитка ДНК, потім й інша, які, замикаючись у кільце, інтегрують із клітинним геномом, після чого за участю РНК-полімерази клітин відбувається переписування інформації на РНК.

Вірусні білки підрозділяють на структурні і функціональні. Перші входять до складу віріона (капсиду) і тому надають вірусу певну форму, другі — не входять до складу віріона, а з'являються лише в інфікованій клітині і являють собою ферменти, що беруть участь у процесі репродукції вірусів.

У *простих вірусів* структурні білки представлені капсидними білками, які виконують функції: захисну (утворюють футляр, захищаючи геном вірусу), «адресну» (забезпечують адсорбцію вірусу на чутливих до них клітинах), антигенну (на них розвивається імунна відповідь з утворенням антитіл, які здатні нейтралізувати вірус).

У *складних вірусів*, що мають зовнішню оболонку (суперкапсид), капсидні білки також виконують захисну функцію. Однак вони не беруть прямої участі в адсорбції вірусу і проникненні в клітину хазяїна.

Суттєвою особливістю капсидних білків є строго упорядкована структура, що забезпечує будову капсиду з субодиниць — капсомерів, що складаються з ідентичних поліпептидних ланцюгів, здатних до самозбирання. Таким чином, досягається економія генетичного матеріалу вірусу. В іншому випадку для синтезу різних капсидних білків потрібна була б інформація, закодована в набагато більшій кількості генів.

Зовнішня оболонка складних віріонів складається з білків, які входять до складу глікопротеїдів і гліколіпідів. У багатьох віріонів вони розташовуються у вигляді шипоподібних відростків на поверхні суперкапсиду. Глікопротеїдні шипи володіють антигенними властивостями. Багато з них є відповідальними за адсорбцію на специфічних рецепторах клітини і беруть участь у злитті з клітинною мембраною, забезпечуючи тим самим проникнення віріона в клітину хазяїна. Також до складу

суперкапсиду входять гліколіпіди. Ліпідний і вуглеводний склад віріона визначається клітиною хазяїна, але модифікується суперкапсидними білками. Ліпіди стабілізують структуру складних віріонів.

Ферменти вірусів. На відміну від прокаріотів і клітин усіх інших організмів, віруси позбавлені ферментів, які беруть участь у численних метаболічних реакціях. Однак багато вірусів містять у складі капсидів одну або дві групи ферментів, які беруть участь у процесах реплікації і транскрипції або в проникненні вірусної нуклеїнової кислоти в клітину хазяїна і виході утворених віріонів із клітини (нейрамінідаза, АТФ-аза та ін.).

Ферменти вірусів поділяють на віріонні та вірусіндуковані.

1. *Віріонні* — ферменти транскрипції та реплікації (ДНК- і РНК-полімерази), які присутні у багатьох вірусів (зворотна транскриптаза ретровірусів), а також ендо- та екзонуклеаза, АТФ-аза, нейрамінідаза окремих вірусів.

2. *Вірусіндуковані* — ферменти, структура яких закована у вірусному геномі (РНК-полімераза пікорна-, тога-, орто- і параміксовірусів, а також ДНК-полімераза покс- і герпесвірусів).

Поряд із власними ферментами віруси використовують і клітинні, які не є віруспецифічними. Однак їх активність може модифікуватися в процесі репродукції вірусу.

Типи взаємодії вірусу з клітиною

Віруси — внутрішньоклітинні паразити, здатні тільки до внутрішньоклітинного розмноження. У вірусінфікованій клітині можливе перебування вірусів у різних станах: відтворення численних нових віріонів; перебування нуклеїнової кислоти вірусу в інтегрованому стані з хромосомою клітини (провірус); існування в цитоплазмі клітини у вигляді кільцевих нуклеїнових кислот, що нагадують плазміді бактерій. Тому діапазон порушень, що викликаються вірусом, досить широкий: від вираженої продуктивної інфекції, яка завершується загибеллю клітини, до тривалої взаємодії вірусу з клітиною у вигляді латентної інфекції або злоякісної трансформації клітини.

Розрізняють три типи взаємодії вірусу з клітиною: продуктивний, абортивний та інтегративний:

1) *продуктивний тип* — завершується утворенням нового покоління віріонів і загибеллю (лізисом) заражених клітин (цитолітична форма). Деякі віруси виходять із клітин, не руйнуючи їх (нецитолітична форма);

2) *абортивний тип* — не закінчується утворенням нових віріонів, оскільки інфекційний процес у клітині переривається на будь-якій проміжній стадії;

3) *інтегративний тип* (вірогенія) — характеризується інтеграцією вірусної ДНК у вигляді провірусу у хромосому клітини та їх співіснуванням (спільна реплікація). При цьому нуклеїнова кислота вірусу не здатна до автономної репродукції. Окремим випадком вірогенії є лізогенія.

Продуктивний тип взаємодії вірусу з клітиною, тобто репродукція вірусу (лат. *re* — повторення і *productio* — виробництво) проходить у шість стадій (рис. 1.18). У різних вірусів ці стадії відрізняються.

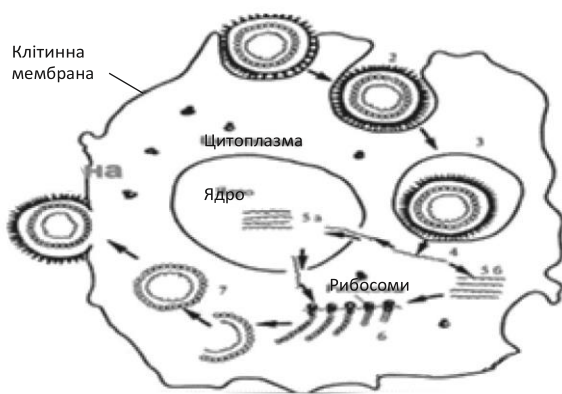


Рис. 1.18. Стадії репродукції вірусів:

- 1 — адсорбція віріона на клітині; 2 — проникнення вірусу в клітину;
- 3 — «роздягання» і вивільнення вірусного генома (депротеїнізація вірусу); 4 — синтез вірусних компонентів; 5 — формування віріонів; 6 — вихід віріонів із клітини

1-ша стадія — адсорбція віріона на поверхні клітини. Включає неспецифічний і специфічний етапи. *Неспецифічний* — характеризується тим, що вірус утримується на поверхні клітини за допомогою неспецифічних сил міжмолекулярного тяжіння

(заряджені позитивно амінні групи вірусного білка і кислі фосфатні, сульфатні і карбоксильні групи клітинної поверхні, що мають негативний заряд). *Специфічний* етап адсорбції пов'язаний зі структурною гомологією рецепторів чутливих клітин і «адресних» білків віріона.

2-га стадія — проникнення вірусу у клітину хазяїна. Сьогодні відомо два механізми проникнення вірусу в клітину: шляхом рецепторного ендоситозу (віропексису) і шляхом злиття вірусної і клітинної мембран. Обидва ці механізми не виключають, а доповнюють один одного.

Віропексис полягає в інвагінації ділянки клітинної стінки в місці адсорбції вірусу. Потім відбувається утворення вакуолі навколо вірусу, у складі якого він знаходиться в цитоплазмі клітини хазяїна (рис. 1.19, 1.20). Описаний спосіб проникнення вірусних частинок характерний для аденовірусів, вірусу грипу та ін.

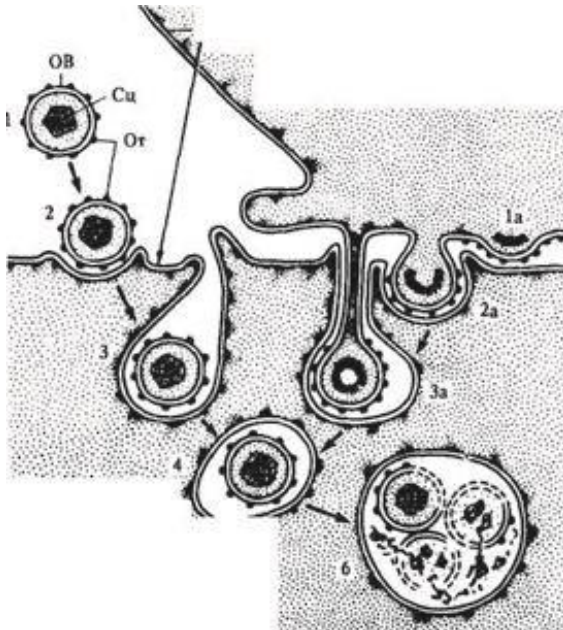


Рис. 1.19. Проникнення вірусу в клітину хазяїна шляхом рецепторного ендоситозу (віропексису):

1 — позаклітинний онковірус типу С; 2 — адсорбція вірусу на клітинній поверхні; 3 — втягування клітинної оболонки;

1а, 2а, 3а — послідовні етапи проникнення вірусу, який брунькується на поверхні сусідніх клітин; 4 — локалізація вірусу у фагосомі; 5 — проникнення серцевини вірусу у цитоплазму; 6 — деструкція вірусу в фаголізосомі. ПО — плазматична оболонка; ОВ — оболонка вірусу; Від — відросток

оболонки вірусу; Сц — серцевина віріона

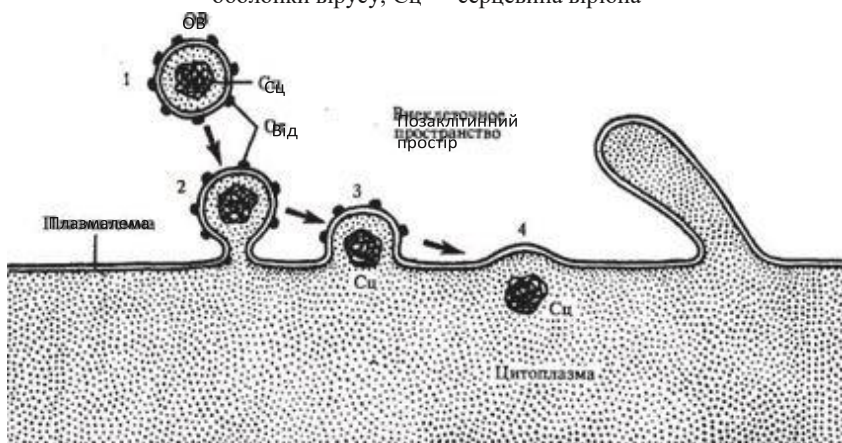


Рис. 1.20. Проникнення вірусу в клітину хазяїна шляхом злиття мембран:

1 — позаклітинний онковірус; 2, 3, 4 — послідовні етапи злиття оболонки вірусу і клітини; ОВ — оболонка віріона; Від — відросток оболонки вірусу; Сц — серцевина віріона

Злиття вірусних і клітинних мембран. У деяких вірусів (оболонкових) злиття обумовлене точковою взаємодією вірусного білка з ліпідами клітинної мембрани, в результаті вірусна ліпопротеїдна оболонка інтегрує з клітинною мембраною.

3-тя стадія — «роздягання» віріонів — полягає в їх депротейнізації та звільненні від суперкапсиду і капсиду, що перешкоджають реплікації вірусної нуклеїнової кислоти. Здійснюється при злитті оболонки вірусу з мембранами клітини при дії клітинних ферментів (ліпази і протеїнази). «Роздягання» вірусів відбувається в спеціалізованих ділянках всередині клітини (лізосомах, апараті Гольджі, навколяядерному просторі, ядерних порах на ядерній мембрані).

4-та стадія — синтез вірусних компонентів. Цю стадію називають періодом екліпсу (стадія зникнення). У цей період неможливо визначити наявність вірусу. Однак саме на цій стадії

вірусна нуклеїнова кислота проникає в хромосоми клітини і вступає з ними в складні генетичні взаємини. Здійснюється процес транскрипції, трансляції і реплікації вірусних геномів. Транскрипція, трансляція — це переписування інформації з ДНК на РНК за законами генетичного коду, синтез білка на молекулі РНК, здійснюється за допомогою спеціального ферменту (РНК-полімерази). Реплікація — синтез молекул нуклеїнової кислоти, гомологічних геному.

5-та стадія — збирання вірусних частинок. Синтез компонентів (нуклеїнових кислот і білків) вірусних частинок у клітині роз'єднаний за місцем і в часі: може протікати в різних структурах ядра і цитоплазми. Як тільки їх концентрація досягне певного рівня, починається збирання віріонів. При такому диз'юнктивному способі репродукції утворення вірусних частинок можливе лише при специфічному впізнаванні вірусних нуклеїнових кислот і білків і мимовільного їх з'єднання між собою.

6-та стадія — вихід вірусних частинок із клітини. Існує два способи виходу вірусного потомства з клітини: одномоментний та поступовий.

Одномоментний (шляхом вибуху) — пов'язаний з деструкцією клітини, порушенням її цілісності. При цьому клітини гинуть, а зрілі вірусні частинки, що знаходяться всередині клітини, виявляються в позаклітинному просторі. Такий спосіб виходу з клітини притаманний простим вірусам (пікорна-, аденовіруси).

Поступовий (шляхом брунькування) — притаманний складним вірусам. При цьому способі клітина може тривалий час зберігати життєздатність і продукувати вірусне потомство, поки не відбудеться повне виснаження її ресурсів. Такий шлях характерний для вірусу грипу, ВІЛ та ін. (рис. 1.21).

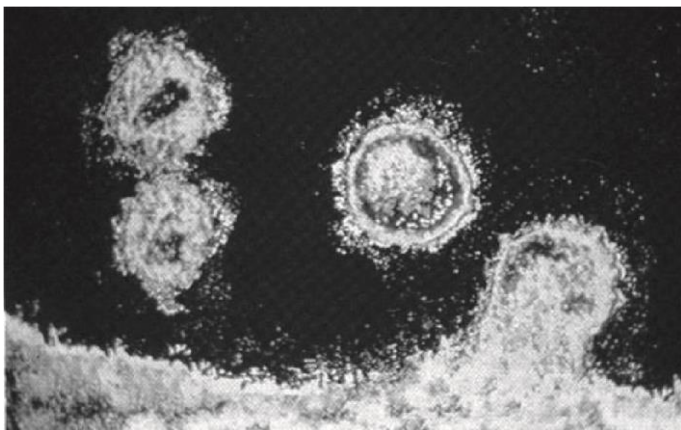


Рис. 1.21. Вихід вірусу імунodefіциту людини з клітини шляхом брунькування

Абортивний тип взаємодії вірусів з клітиною. Цей тип взаємодії не закінчується утворенням вірусного потомства. Причини даного типу взаємодії вірусу криються в дефектах у структурі самого вірусу, що заражає чутливу клітину; зараженні генетично резистентних до нього клітин; зараженні стандартним вірусом чутливих клітин у недозволених умовах. Дефектні віруси існують як самостійні види, які репродукуються лише при наявності вірусу-помічника (наприклад, вірус гепатиту D репродукується тільки в присутності вірусу гепатиту В). Дефектні віріони зазвичай позбавлені частини генетичного матеріалу і можуть накопичуватися в популяції багатьох вірусів при множинному зараженні клітин.

Інтегративний тип взаємодії вірусів із клітиною (вірогенія). Відразу після депротейнізації геном вірусу інтегрується (вбудовується) у геном клітини і в такій стадії знаходиться невизначений час. При цьому інтегрований геном вірусу реплікується і функціонує як складова частина генома клітини.

Інтегративний тип взаємодії характерний для помірних ДНК-вмісних бактеріофагів, онкогенних вірусів і деяких інфекційних вірусів як ДНК-вмісних (вірус гепатиту В), так і РНК-вмісних (вірус імунodefіциту людини).

Вбудована в хромосому клітини ДНК вірусу називається провірусом, або провірусною ДНК. Провірус реплікується у складі

хромосоми і переходить у геном дочірніх клітин, тобто стан вірогенії успадковується. Однак під впливом деяких фізичних або хімічних факторів провірус може виключатися з хромосоми клітини і переходити в автономний стан з розвитком продуктивного типу взаємодії з клітиною.

Додаткова генетична інформація провірусу при вірогенії зумовлює появу у клітин нових властивостей, що може бути причиною онкогенної трансформації клітин і розвитку пухлин, а також розвитку автоімунних і хронічних захворювань. Збереження вірусної інформації у вигляді провірусу у складі клітинного генома і передача її потомству лежить в основі персистенції (лат. *persistentia* — завзятість, сталість) вірусів в організмі і розвитку латентних (прихованих) вірусних інфекцій.

Культивування вірусів

На першому етапі розвитку вірусології єдиним методом, який доводив здатність до фільтрування інфекційних агентів у досліджуваному матеріалі, було зараження лабораторних тварин. З 1931 р. у вірусологічній практиці почали використовуватися курячі ембріони для репродукції вірусів із діагностичними цілями, а також для виробництва вірусних вакцин.

Методи культивування вірусів. Віруси є облігатними внутрішньоклітинними паразитами, тому вони можуть репродукуватися тільки в живій клітині. Виходячи з цього, запропоновано три основні способи культивування вірусів: 1) на лабораторних тваринах; 2) курячих ембріонах; 3) у культурах клітин.

1. *Лабораторних тварин* використовують для виділення вірусів і їх ідентифікації з клінічного, секційного матеріалу в біологічних пробах і реакціях нейтралізації. Для цього служать різноманітні види тварин: білі миші (дорослі і сисунці), гвінейські свинки, хом'яки, кролики, мавпи, яких можна заражати в мозок, внутрішньочеревно, інтраназально, під шкіру тощо. Залежно від виду збудника у піддослідних тварин розвиваються характерні ознаки ураження.

2. *Курячі ембріони* використовують для виділення вірусів і визначення їх виду. Доступність і відносна дешевизна ембріонів, простота в роботі дозволяють використовувати їх для

приготування діагностичних препаратів та отримання вакцин. Як правило, працюють з 5–12–14-денними ембріонами. Зараження проводять відкритим і закритим способом. Місце введення вірусвмісного матеріалу: а) у порожнину амніону і алантоїсну; б) у жовтковий міхур; в) у мозок, тіло ембріона; г) на хоріоалантоїсну оболонку (рис. 1.22).

Визначення репродукції вірусів проводиться за специфічними змінами в ембріоні і за допомогою РГА (вірус грипу). Специфічні зміни в ембріоні: а) бляшки на хоріоалантоїсній оболонці (віруси натуральної віспи і осповакцини); б) дифузне помутніння оболонок; в) поява крововиливів; г) ділянки некрозу.

Однак культивування вірусів у курячих ембріонах використовується обмежено, оскільки тільки деякі віруси репродукуються в тканинах курячого ембріона (віруси грипу, простого герпесу, епідемічного паротиту).

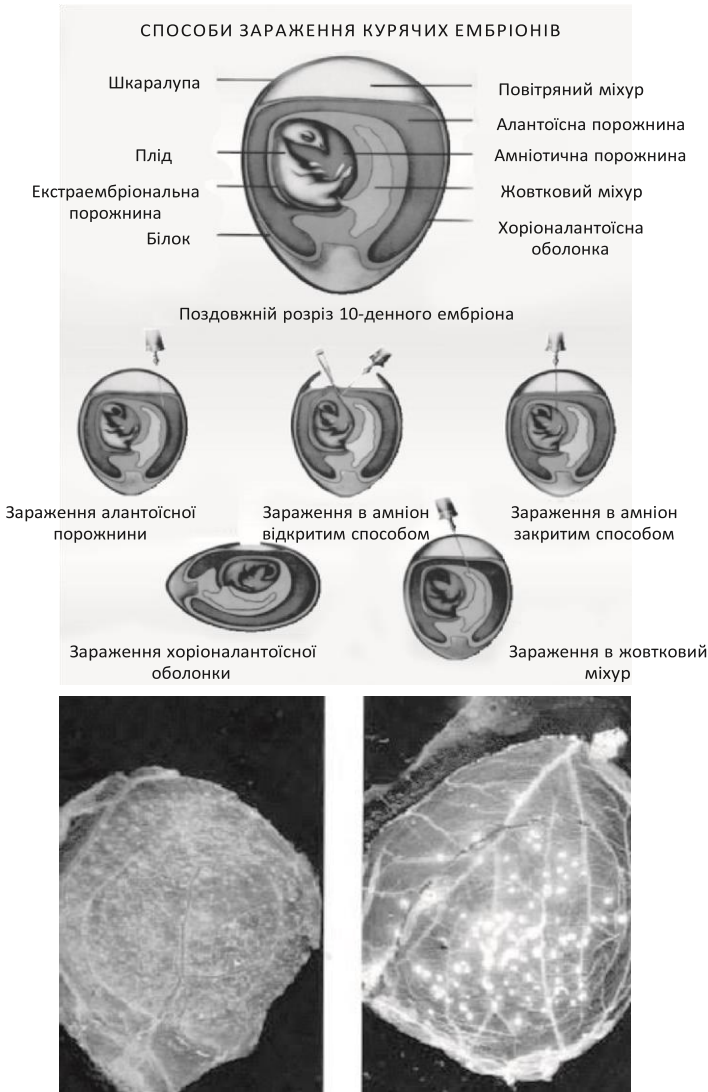


**Рис. 1.22. Зараження курячих ембріонів.
Бляшки на хоріоалантоїсній оболонці**

3. *Культури клітин.* Методи культивування вірусів у культурах клітин найбільш розповсюджені. Види клітинних культур: » *первинні культури* — готують із нормальних тканин (ембріональних або дорослих) організму людини або тварин при їх

ферментативній дезінтеграції за допомогою трипсину, хемотрипсину або версену, витримують не більше 10 пасажів. Вони чутливі до багатьох вірусів, їх можна отримувати в лабораторіях у будь-якій кількості. Найчастіше використовують культури нирок ембріона людини, нирок мавп, свиней, фібробласти курячих ембріонів;

» *диплоїдні (напівперещеплювані)* культури — особлива група клітин одного типу, які витримують у лабораторних умовах до 100 пасажів, зберігаючи при цьому вихідний диплоїдний набір хромосом. Вони вільні від контамінації вірусами, мікоплазмами, грибами, онкогенно безпечні, високостабільні. До них належать, наприклад, диплоїдні клітини легенів людини (з легень 16-тижневого ембріона людини);

» *перещеплювані культури* — клітини, які набули здатність до безмежного росту, витримують тисячі пасажів. Як правило, їх готують із пухлин людини або тварин. Такі культури чутливі до багатьох вірусів, тому набули широкого застосування в вірусологічних лабораторіях. Їх вирощують у вигляді одношарових культур на поверхні скла у флаконах або суспензії. Використовують тканинні культури HeLa (карцинома шийки матки), Нер 2 (карцинома гортані людини), KB (карцинома ротової порожнини).

При розмноженні вірусів у тканинних культурах відбуваються різноманітні зміни клітин. Усю сукупність патологічних змін у клітині або клітинному моношарі, які виникають у результаті репродукції вірусу, називають **цитопатичною дією (ЦПД) або цитопатичним ефектом (ЦПЕ)** (рис. 1.23).

ЦПД вірусу можна визначити при мікроскопії моношару клітин при малому збільшенні. ЦПД використовують для індикації та ідентифікації вірусів (див. вкл. V).

До основних ефектів ЦПД відносять загибель клітин, дегенерацію клітин (суцільну або вогнищеву зі зміною форми клітин), утворення бляшок, симпластів (гігантські клітини, що утворюються в результаті їх злиття) і синцитіїв (багатоядерні клітини), появу включень (ядерні, цитоплазматичні, змішані). Включення можуть фарбуватися в рожевий колір (еозинофільні включення) або в блакитний (базофільні). Якщо в культурі

тканини розмножуються віруси, що мають гемаглютиніни, то в процесі розмноження клітина набуває здатності адсорбувати еритроцити (гемадсорбції).

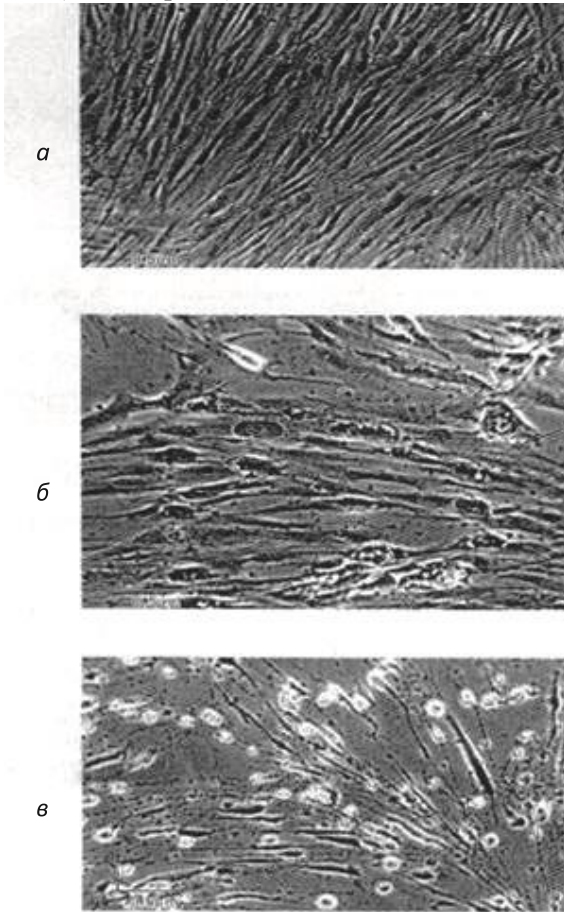


Рис. 1.23. Нормальний моношар клітин (а),
цитопатичний ефект вірусів (б, в)

Одні віруси викликають повну деструкцію (руйнування) клітин і відпадання їх моношару від стінки пробірки або флакона. Так діє, наприклад, вірус поліомієліту. Інші віруси викликають у клітинах різного ступеня дегенеративні зміни ядра і цитоплазми, появу специфічних включень тощо. Таку цитопатичну дію виявляють віруси натуральної віспи, сказу, аденовіруси,

герпесвіруси. При зараженні культури вірусом кору або респіраторно-синцитіальним вірусом утворюються гігантські багатоядерні клітини — так звані синцитії і симпласти (рис. 1.24 — 1.27). Онкогенні віруси викликають ЦПД у вигляді клітинної проліферації, що зумовлює утворення пухлин.

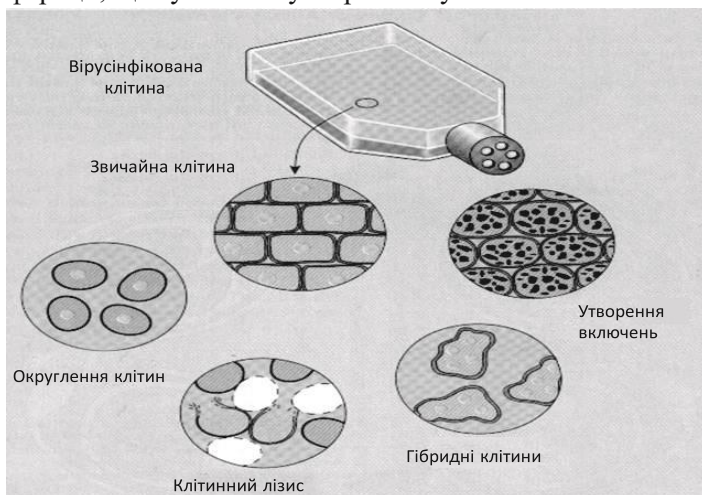


Рис. 1.24. Різні види цитопатичного ефекту в культурі клітин

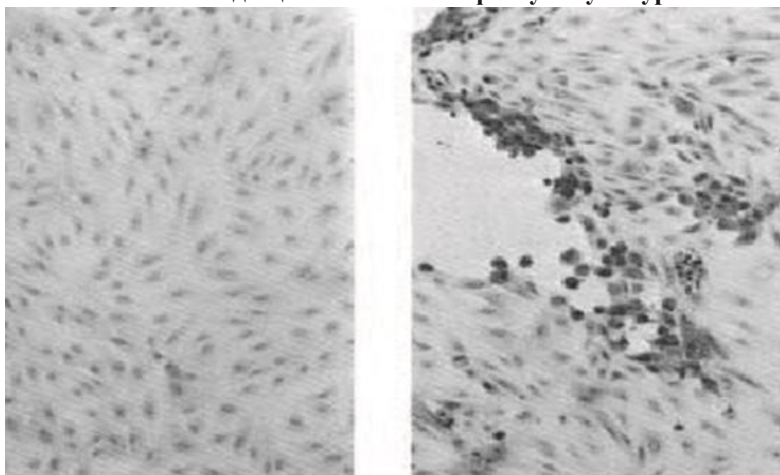


Рис. 1.25. Нормальний моношар (ліворуч)
і деструкція моношару (праворуч)

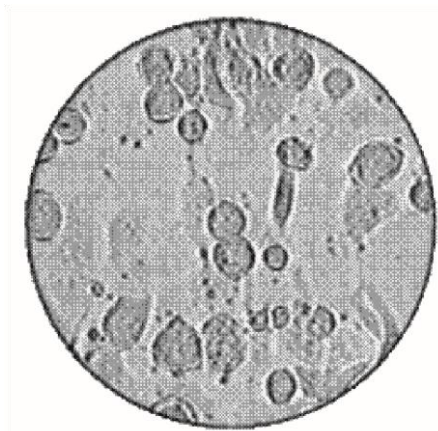


Рис. 1.26. Цитопатичний ефект у ниркових клітинах мавпи

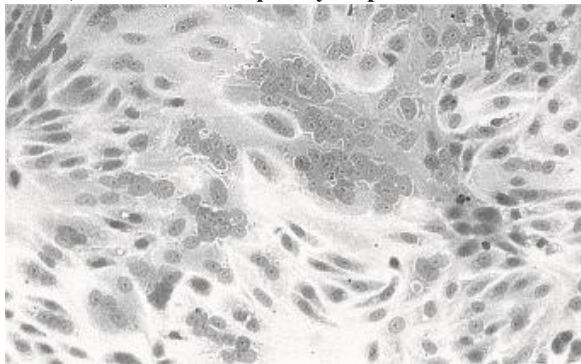


Рис. 1.27. Формування синцитію (багатоядерних клітин)

Віруси бактерій (бактеріофаги)

Бактеріофаги — бактеріальні віруси, що викликають руйнування (лізис) бактерій та інших мікроорганізмів. Бактеріофаги розмножуються в бактеріях, лізують їх і переходять в інші клітини.

Уперше явище бактеріофагії спостерігав у 1917 р. французький мікробіолог Ф. Д'Ерелль. Вивчаючи збудника дизентерії, він спостерігав лізис бактеріальної культури при внесенні в неї фільтрату випорожнень хворих людей. Лізуючий початок зберігався при багаторазовому пасеруванні культури дизентерійних бактерій і навіть ставав активнішим. Агент, що

розчиняє бактерії, вчений називав *бактеріофагом* («пожирач» бактерій, від лат. *phagos* — пожирає), а дія бактеріофага, що призводить до лізису бактерій, — феноменом бактеріофагії.

Разом з тим Д'Ерелль правильно оцінив біологічний сенс відкритого ним феномена. Він висловив припущення, що бактеріофаг є інфекційним агентом, лізуючим бактерії, внаслідок чого в довкілля надходять дочірні фагові частинки. На твердих середовищах, засіяних сумішшю фага з бактеріальною культурою, в місцях лізису бактерій з'являються стерильні плями або негативні колонії фагів. Посів цієї ж бактеріальної культури на рідке середовище приводить до просвітління середовища. Пізніше було показано, що фаги є бактеріальними вірусами, мають як хазяїв бактерії певних видів. Номенклатура бактеріофагів базується на видовому найменуванні хазяїна. Наприклад, фаги, що лізують дизентерійні бактерії, отримали назву дизентерійних бактеріофагів, сальмонели — сальмонельозних бактеріофагів, дифтерійні бактерії — дифтерійних бактеріофагів і т. д.

В історії мікробіології вивчення феномена бактеріофагії займає особливе місце. Простота культивування, короткий період генерації, високий вихід фагового потомства і можливість точного його кількісного обліку сприяли успішному вивченню багатьох проблем молекулярної генетики та загальної вірусології. Зокрема, в системі «фаг — бактеріальна клітина» вперше було відкрито явище *лізогенії*, яке пізніше отримало назву інтегративної інфекції.

Структура. Фаги складаються з голівки і хвоста (відростка), за формою нагадують сперматозоїд. У деяких фагів відросток дуже короткий або зовсім відсутній. Розміри фагів варіюють від 20 до 200 нм: діаметр голівки досягає зазвичай 60–95 нм, довжина відростка 250 нм, ширина 10–25 нм. У голівці фага знаходиться нуклеїнова кислота, оточена білковою оболонкою (капсидом). Розміри молекули ДНК у багато разів перевищують величину самого фага. Найбільш вивчені фаги кишкової палички, що мають складну будову (рис. 1.28). Вони складаються з голівки, хвоста (відростка) і базальної пластинки, від якої відходять нитки (фібрії). Голівка має вигляд багатогранника (кубичний тип симетрії), відросток являє собою порожню жорстку трубку, оточену чохлом

з капсомерами спірального типу укладання. Базальна пластинка і нитки здійснюють процес адсорбції фага на бактеріальній клітині.

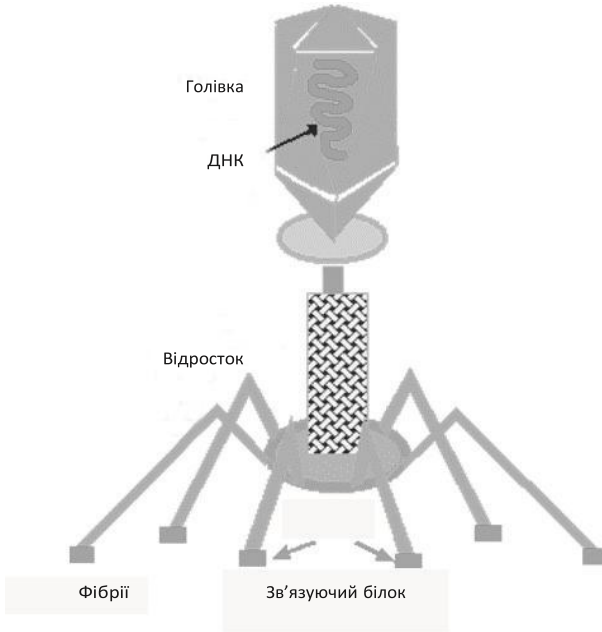


Рис. 1.28. Основні структури бактеріофага

Хімічний склад. Фаги, як і інші віруси, складаються з нуклеїнової кислоти і білка. Більшість із них містять двониткову ДНК, яка замкнута в кільце, однак деякі — й одониткову. Окремі фаги містять РНК.

У частинках деяких фагів під чохлам дистальної частини відростка міститься фермент лізоцим. У середині головки у деяких фагів виявлено внутрішній білок, до складу якого входять поліаміни (спермін, путресцин). Цей білок відіграє визначну роль у суперспіралізації фагової ДНК, яка тільки в такому вигляді може розміститися в порівняно невеликій голівці.

Резистентність до факторів навколишнього середовища. Фаги більш стійкі до дії фізичних і хімічних чинників, ніж багато вірусів людини. Більшість із них інактивуються при температурі понад 65–70 °С. Вони добре переносять заморожування і тривало зберігаються при низьких температурах і висушуванні. Сулема (0,5% розчин), фенол (1% розчин) не чинить на них інактивуючу

дію. Водночас 1% розчин формаліну інактивує фаг через кілька хвилин. Ультрафіолетові промені й іонізуюча радіація також викликають інактивуючий ефект, а в низьких дозах — мутації.

Взаємодія фагів із бактеріальною клітиною характеризується послідовною зміною тих самих стадій, які розглядалися для вірусів тварин і людини. Однак є і деякі особливості.

Залежно від механізму взаємодії з бактеріальною клітиною розрізняють вірулентні та помірні фаги. Для вірулентних фагів характерний продуктивний тип взаємодії з бактеріальною клітиною, для помірних — інтегративний.

Вірулентні фаги, проникнувши в бактеріальну клітину, автономно репродукуються в ній і викликають лізис бактерій. Такий тип взаємодії називається продуктивним. Його етапи:

1) *Адсорбція фага* на бактеріальній клітині відбувається тільки при відповідності фагових рецепторів, розташованих на кінці відростка, з рецепторами бактеріальної клітини, пов'язаними з клітинною стінкою. Деякі фаги адсорбуються на статевих ворсинках (*sex pili*), контрольованих *F*- або *R*-плазмідами. На бактеріях, повністю позбавлених клітинних стінок (протопластів), адсорбції фагів не відбувається.

На адсорбцію фагів великий вплив мають склад і рН середовища, температура, а також наявність деяких амінокислот або інших сполук, наприклад триптофану для фага Т 2.

2) *Проникнення фага* у бактеріальну клітину проходить шляхом ін'єкції нуклеїнової кислоти через канал відростка. При цьому, на відміну від вірусів людини і тварин, капсидні білки голівки і відростка залишаються поза клітиною (рис. 1.29).

Деякі фаги вводять свою ДНК без попереднього пошкодження клітинної стінки бактерій, інші — крізь отвори, які вони пробуровлюють у клітинній стінці за допомогою лізоциму, що міститься в їх капсиді.

Однониткова ДНК фага ϕ X174, а також нуклеїнова кислота нитчастих фагів проходять у клітину разом з одним із капсидних білків.

3) *Реплікація фагової нуклеїнової кислоти і синтез фагоспецифічних ферментів транскрипції і реплікації*

відбуваються приблизно так само, як і при репродукції інших вірусів. Однак латентний період інфекції, тобто час для формування фагового потомства, значно коротший.

4) *Збирання фагових частинок, або морфогенез*, полягає в заповненні фагової ДНК пустотілих капсидів голівки (рис.1.30).

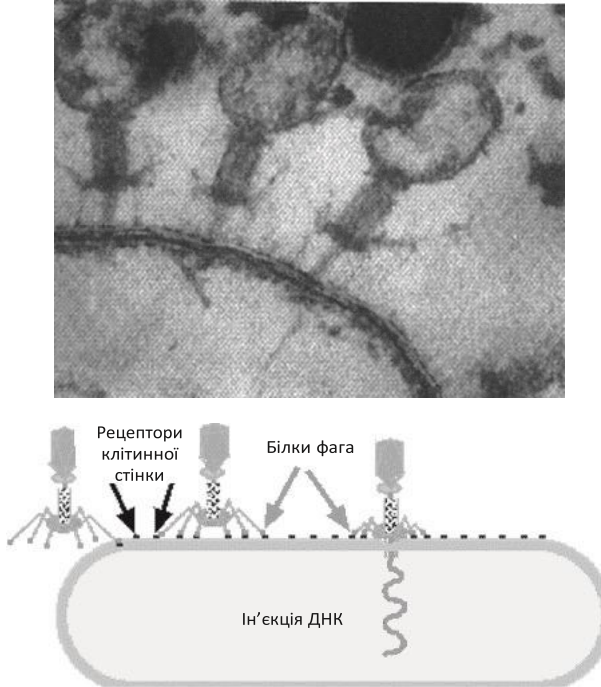


Рис. 1.29. Адсорбція і проникнення фага в клітину

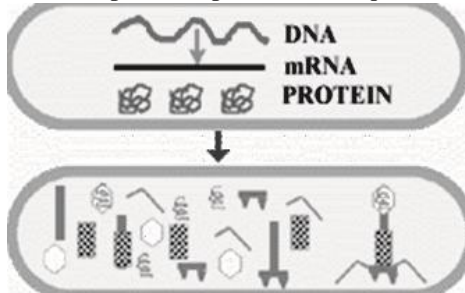


Рис. 1.30. Реплікація нуклеїнової кислоти та збирання фагових частинок

5) *Вихід зрілих фагів* із бактеріальної клітини проходить шляхом «вибуху», під час якого заражені бактерії лізуються. Лізис відбувається за участю фагового лізоциму або без нього (рис. 1.31). Деякі ДНК-вмісні нитчасті фаги (наприклад, фаг fd) звільняються з клітини шляхом «просочування» ДНК крізь цитоплазматичну мембрану і клітинну стінку бактерії, під час якого вони набувають капсиди. Бактеріальна клітина при цьому зберігає свою життєздатність.

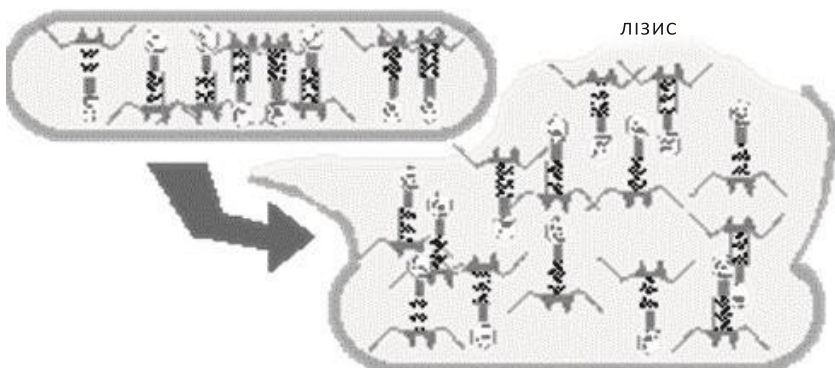


Рис. 1.31. Вихід зрілих фагів із клітини

Лізогенія. Помірні фаги лізують не всі клітини в популяції, з деякими з них вони вступають в симбіоз, у результаті чого ДНК фага вбудовується в хромосому бактерії. Такий тип взаємодії фага з бактеріальною клітиною називається *інтегративним*. Фагова ДНК, асоційована з геномом свого хазяїна, називається *профагом*. Профаг, що став частиною хромосоми клітини, при її розмноженні реплікується синхронно з геном бактерії, не викликаючи її лізису, та передається спадково від клітини до клітини необмеженій кількості нащадків.

Бактеріальні клітини, що містять профаг, називаються *лізогенними*, а саме явище — лізогенією. Ця назва відображає потенційну здатність лізогенних бактерій до лізису при звільненні профага зі складу бактеріального генома і переходу в отруйний фаг, який здатний репродукуватися.

Спонтанний лізис нерідко відбувається в окремих клітинах популяції лізогенних бактерій, але не захоплює усі клітини. Це пов'язано зі здатністю лізогенних бактерій здобувати імунітет при

наступному зараженні однойменним фагом, внаслідок чого інші лізогенні клітини, що містяться в бактеріальній популяції, повністю зберігають свою цілісність і життєздатність.

Продукція фагів лізогенними бактеріями значно збільшується при їх опроміненні суббактерицидними дозами УФ-променів або обробці деякими хімічними сполуками, що взаємодіють з їх ДНК. Даний феномен називається *індукцією профага*.

Наявність профага у складі бактеріального генома не заважає реплікації ДНК бактеріальної клітини і самого профага. Однак гени профага самостійно не транскрибуються, що пов'язано з утворенням репресора — низькомолекулярного білка, блокуючого даний процес. Синтез репресора контролюється генами профага. При інактивації репресора УФопроміненням профаг виходить зі складу бактеріального генома і перетворюється у вірулентний (отруйний) фаг, викликаючи продуктивну інфекцію.

Лізогенізація лежить в основі фагової або лізогенної конверсії. Вона полягає в зміні властивостей у лізогенних бактерій, наприклад, набутті здатності продукувати токсин, змінювати морфологію, антигенні властивості та інші ознаки. Механізм цього явища пов'язаний із внесенням нової інформації в бактеріальну клітину.

Помірні фаги можуть бути *дефектними*, тобто нездатними утворювати фагове потомство, наприклад, трансдукуючі фаги. Їх використовують як вектори в генній інженерії.

Практичне застосування бактеріофагів. Суворі специфічність бактеріофагів дозволяє використовувати їх для фаготипування і диференціювання бактеріальних культур, а також для індикації їх у зовнішньому середовищі, наприклад у водоймах.

Метод фаготипування бактерій широко застосовується в мікробіологічній практиці. Він дозволяє не тільки визначити видову приналежність досліджуваної культури, а й її *фаготип (фаговар)*. Це пов'язано з тим, що у бактерій одного і того самого виду є рецептори, які адсорбують строго визначені фаги, що потім викликають їх лізис. Використання наборів таких типів специфічних фагів дозволяє проводити фаготипування досліджуваних культур з метою епідеміологічного аналізу

інфекційних захворювань: встановлення джерела інфекції та шляхів її передачі.

Також за наявності фагів у зовнішньому середовищі (водоймах) можна судити про вміст у них відповідних бактерій, які становлять небезпеку для здоров'я людини. Цей метод індикації патогенних бактерій також застосовується в епідеміологічній практиці. Його ефективність підвищується при постановці реакції наростання титру фага, яка базується на здатності специфічних ліній фагів репродукуватися на строго певних бактеріальних культурах. При внесенні такого фага в досліджуваний матеріал, що містить досліджуваний збудник, відбувається наростання його титру (рис. 1.32). Широке використання реакції наростання титру фага ускладнюється труднощами отримання індикаторних наборів фагів та іншими причинами.

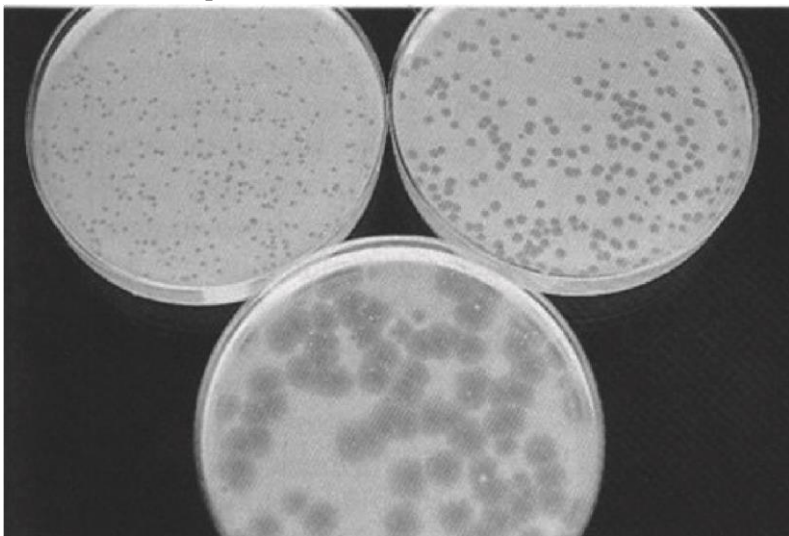


Рис. 1.32. Титрування фага, утворення стерильних плям

Застосування фагів із лікувальними і профілактичними цілями проводиться порівняно рідко. Це пов'язано з великою кількістю негативних результатів, які пояснюються такими причинами: 1) суворою специфічністю фагів, лізуючих тільки ті клітини бактеріальної популяції, які забезпечені відповідними рецепторами, внаслідок чого фагорезистентні особини, які є в кожній популяції, повністю зберігають свою життєздатність; 2)

широким застосуванням ефективніших етіотропних засобів — антибіотиків, які не володіють специфічністю бактеріофагів.

На сьогодні випускаються препарати дизентерійного, сальмонельозного, колі-протейного, стафілококового та інших бактеріофагів, а також набори для фаготипування черевнотифозних бактерій, стафілококів та ін. Останні широко застосовуються з епідеміологічними цілями для встановлення джерела інфекції. Так, наприклад, у разі виділення від різних хворих бактеріальних культур, що належать не тільки до одного виду, але і до одного фаготипу, можна вважати, що вони заразилися з одного і того самого джерела інфекції. У разі виділення різних фаготипів, слід шукати кілька джерел інфекції.

Препарати бактеріофагів застосовуються для лікування дизентерії, сальмонельозу, гнійної інфекції, викликаних антибіотикорезистентними бактеріями. При цьому в кожному випадку попередньо визначають чутливість виділених збудників до даного препарату бактеріофага.

Сальмонельозні фаги застосовуються для профілактики однойменного захворювання в дитячих колективах.

Методи лабораторної діагностики вірусних інфекцій

Вірусоскопічний метод — полягає у виявленні вірусу в досліджуваному матеріалі за допомогою світлової мікроскопії великих віріонів вірусів (*Poxviridae*), включень і змін у самій клітині (з обов'язковим використанням спеціальних методів забарвлення, використанням протрав та імпрегнації), електронної мікроскопії, люмінесцентної мікроскопії.

Можливе виявлення тілець-включень — це скупчення віріонів, надлишки білків віріонів, або клітинний матеріал, змінений під дією вірусу.

Здатність до фарбування тими чи іншими барвниками, розміри, форма, структура, місце розташування в клітині тілець-включень, утворених різними вірусами, неоднакові, але специфічні для кожного вірусу. Тому виявлення в патогенному матеріалі від хворих тварин і людини внутрішньоклітинних тілець-включень із певними характеристиками дозволяє говорити про те,

яким вірусом вони утворені, а значить, і про присутність цього вірусу в досліджуваному матеріалі. Для виявлення тілець-включень готують мазки або відбитки (посмертно чи прижиттєво), які піддають спеціальним методам забарвлення з наступною мікроскопією. Забарвлення за Морозовим — діагностика віспи (на світло-коричневому фоні віріони мають вигляд темно-коричневих або чорних точок; в епітеліальних клітинах — тільки Гварнієрі, при масовому виявленні результат є позитивним). За Муромцевим (знаходження в цитоплазмі нервових клітин тілець Бабеша—Негрі при сказі, вони мають вигляд фіолетових утворень різного розміру на блакитному фоні, ядро забарвлюється в синій колір). Так само використовуються методи забарвлення за Макіавеллі, Романовським—Гімзою, Манном.

Вірусологічний метод — полягає у виявленні активної форми вірусу шляхом біопробы — зараження досліджуваним матеріалом чутливої біологічної моделі (лабораторні тварини, курячий ембріон, культура клітин, тканин, органів), індикації вірусу та його подальшої ідентифікації.

Серологічний метод — застосовується для виявлення вірусного антигена або виявлення специфічних антитіл у досліджуваній сироватці.

Особливість цього методу — дослідження парних сироваток. Першу сироватку беруть у хворого в гострий період на початку хвороби, зберігають при температурі 4–8 °С, а другу — через 10–14 днів. Сироватки досліджують одномоментно. Про хворобу свідчить сероконверсія, тобто наростання титру антитіл у другій сироватці в порівнянні з першою (діагностичне значення має сероконверсія в чотири рази і вище).

Для виявлення вірусних антигенів застосовуються серологічні реакції (РДП, РН, РЗК, РІФ і т. д.).

Виявлення гемаглютиніну у гемаглютинуючих вірусів (РА, РГГА) нині практично не використовується через наявність більш точних методів.

Експрес-діагностика — використання чутливих і надійних імунологічних методів для виявлення вірусних НК (ДНКзонди, ПЛР та методи імуоблотингу, вестерн-блот, імуоферментний аналіз та ін.).

Збереження вірусів і вірусвмісного матеріалу

Віруси можна зберігати при позитивних температурах, в замороженому і ліофілізованому стані.

Стабільність вірусів при позитивних температурах невелика. Тривалість зберігання окремих видів вірусів навіть при температурах, близьких до нуля (2–4 °C), обчислюється декількома днями. Інактивація вірусів при позитивних температурах відбувається за рахунок дії різних груп ферментів вірусного і субстратного походження.

Чим нижче температура зберігання, тим краще зберігаються віруси і вірусвмісний матеріал. Неочищені суспензії вірусів зберігають у холодильнику при температурі –40 –70 °C. Нині найбільш досконалим способом зберігання вірусів є заморожування (кріоконсервування) при температурі від –165 °C (у парах рідкого нітрогену) до –196 °C (у рідкому нітрогені). При такій температурі деякі віруси зберігають ультраструктуру і біологічні властивості протягом трьох-п'яти років. Тому метод кріоконсервування широко використовується при створенні кріобанків вірусів.

Деякі види вірусів можна зберігати шляхом висушування у вакуумі із замороженого стану способом ліофілізації (сублімації). Так, наприклад, можна зберегти віруси сказу та поліомієліту.

Віроїди

Віроїди (англ. *viroids*, від *virus* і грец. *eidos* — схожість) — нова група інфекційних агентів, що викликають у рослин ураження, подібні до вірусних, однак ці збудники відрізняються від вірусів низкою ознак.

Віроїди були відкриті в 1971 р. Теодором О. Дінером. Він же запропонував термін «віроїди», тобто «вірусоподібні». Першим ідентифікованим віроїдом був віроїд веретеноподібності бульб картоплі (*potato spindle tuber viroid*, PSTV).

Відмінні ознаки віроїдів у порівнянні з вірусами: відсутність білкової оболонки — віроїди являють собою «голу» одноланцюгову інфекційну РНК, яка має малі розміри (молекулярна маса всього 120 000–160 000). Сьогодні віроїди —

найпримітивніші біологічні одиниці, їх розміри становлять приблизно одну вісімдесяту від розміру типового вірусу.

Таксономія. Таксономічний статус групи віроїдів досі не визначений. За даними Міжнародного комітету з таксономії вірусів (2015 р.), родини віроїдів розглядаються у числі родин вірусів, що не належать до певного порядку. У 2016 р. було запропоновано включити віроїди до складу царства *Acytota*, що містять безклітинні живі організми.

Структура віроїдів. Віроїди — низькомолекулярні (приблизно 250–400 нуклеотидів) односпіральні, ковалентно пов'язані кільцеві молекули РНК, що не мають білкової оболонки. Деякі віроїди знаходяться в ядрі або ядерцях інфікованої рослинної клітини, інші — розташовуються в хлоропластах. Залежно від особливостей вторинної структури РНК віроїди розділені на три основні моделі: паличкоподібна, квазіпаличкоподібна і розгалужена (рис. 1.33):

» *паличкоподібна* структура — представлена двоспіральними ділянками РНК, розділеними між собою короткими внутрішніми одноланцюжковими петлями (віроїди веретеноподібності бульб картоплі);

» *квазіпаличкоподібна* — відрізняється наявністю в структурі «термінальних шпильок» у лівій частині молекули, які відходять від центральної (корової) частини (віроїди сонячного опіку авокадо);

» *розгалужена* — складна структура (віроїди латентної мозаїки персика, хлоротичної крапчатості хризантем та ін.).

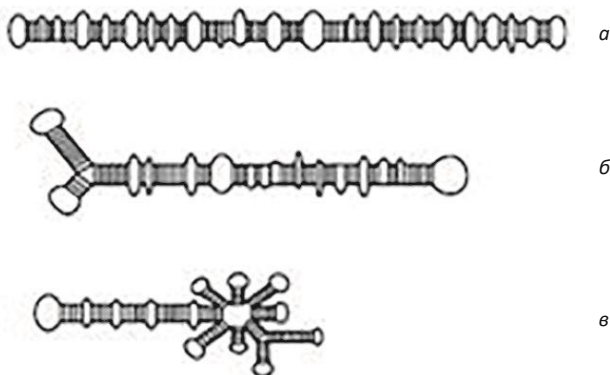


Рис. 1.33. Схема вторинної структури віроїдів:

a — паличкоподібна; *б* — квазіпаличкоподібна; *в* — розгалужена

Оскільки РНК віроїдів не кодує жодних білків, віроїди не можуть реплікуватися самі по собі. Вважають, що для цих цілей вони використовують ДНК-залежну РНК-полімеразу клітини хазяїна, тобто фермент, який зазвичай використовується для синтезу РНК на матриці ДНК.

Однак в інфікованій віроїдом клітині цей фермент використовує не ДНК клітини-хазяїна, а РНК самого віроїда — як матрицю для синтезу нових РНК віроїдів.

Класифікація віроїдів базується на нуклеотидній послідовності і наявності так званої центральної консервативної області (ЦКО). Якщо нуклеотидні послідовності порівнюваних віроїдів збігаються на 90% і більше, їх вважають варіантами одного виду, менш ніж на 90% — різними видами. Всі віроїди розділені на дві родини: *Pospiviroidae* і *Avsunviroidae*.

Віроїди родини *Avsunviroidae* не мають ЦКО, здатні каталізувати саморозщеплення мультимерів, що утворюються в ході реплікації, і реплікуються в хлоропластах. До цієї родини належать віроїди, що викликають латентну мозаїку персика, хлоротичну крапчатість хризантем, віроїди сонячного опіку авокадо та ін.

Віроїди родини *Pospiviroidae* мають ЦКО, реплікуються у ядрах і (або) ядерцях, але не здатні саморозщеплюватися. До родини *Pospiviroidae* належать віроїди, що викликають веретеноподібність бульб картоплі, жовту крапчатість винограду, зморшкуватість плодів яблуні та ін.

Патогенність віроїдів. Віроїди є патогенами тільки для рослин. До теперішнього часу вивчено понад 30 збудників віроїдних захворювань, багато з яких вражають економічно важливі культури — картоплю, томати, цитрусові, виноград, фруктові та декоративні рослини. Деякі віроїди (збудники екзокортису цитрусових, веретеноподібності бульб картоплі, хвороби каданг-каданг кокосових пальм, карликовості хризантем, латентної мозаїки персика) істотно (іноді на 100%) знижують урожай, погіршують товарні якості продукції і в багатьох країнах входять до списку організмів, що мають карантинне значення.

Рослина, яка заражена віроїдами, може не виявляти жодних симптомів. Однак той самий віроїд може викликати серйозну хворобу в іншого виду рослин. Основи патогенності віроїдів до кінця не вивчені, проте відомо, що для її прояву необхідні деякі ділянки віроїдної РНК. Відомо, що віроїди викликають хворобу, активуючи механізми РНК-сайленсингу в рослинній клітині (сайленсинг генів — від англ. *gene silencing* — вимикання гена). Механізми РНК-сайленсингу у нормі працюють для захисту клітини від вірусів, чий геном представлений дволанцюговою РНК. При РНК-сайленсингу клітина розпізнає РНК і селективно руйнує її. Віроїди можуть втручатися в цей процес, комплементарно зв'язуючись (гібридизуючись) зі специфічними молекулами РНК клітини-хазяїна. Утворення гібридних дволанцюжкових РНК з РНК віроїдів і клітини запускає РНКсайленсинг, спрямований на руйнування гібридного комплексу. В результаті руйнується мРНК клітини-хазяїна і відбувається сайленсинг її певних генів. Нemoжливість експресувати важливий ген обумовлює хворобу у рослини-хазяїна. Однак існують припущення і про інші механізми дії віроїдів на рослинні клітини.

Ідентифікація віроїдів. Деякі віроїди знаходяться в ядерцях інфікованої рослинної клітини, інші розташовуються в хлоропластах. Оскільки у віроїдів немає білкової оболонки, вони не виявляють виражених імуногенних властивостей, і тому їх не можна ідентифікувати серологічними методами.

Основним методом ідентифікації віроїдів є поліакріламідний гель-електрофорез (PAGE). Останнім часом застосовують також ПЛР.

Викликаючи захворювання економічно важливих культурних і декоративних рослин, віроїди суттєво впливають на світове сільське господарство. Нині віроїдні захворювання поширені на всіх континентах. У 2014 р. Європейсько-середземноморська організація із захисту рослин включила до списку патогенів рослин, що потребують оголошення карантину, три види віроїдів із родини *Pospiviroidae*: віроїди каданг-каданга кокосової пальми, віроїди карликовості хризантеми і віроїди веретеноподібності бульб картоплі. Ще один вид — віроїд апікальної карликовості

помідорів — потрапив до списку патогенів, що викликають серйозні побоювання.

Також віроїди використовуються для вивчення еволюційних зв'язків між РНК- і ДНК-геномами. Вони є ідеальними біологічними молекулами для вивчення зв'язків структури і функцій молекул РНК. Так, віроїд карликовості хризантеми може використовуватися для моделювання віроїдних захворювань з метою їх вивчення і розробки методів боротьби. Його можна швидко і легко ввести в клітини листа хризантеми за допомогою агробактерій. Як модельна експериментальна система для віроїдів родини *Pospiviroidae*, зазвичай використовуються віроїди веретеноподібності бульб картоплі, а для вивчення віроїдів родини *Avsunviroidae* найбільше підходить безсимптомний латентний віроїд баклажану.

Відкриття віроїдів як нової групи патогенів рослин — одна з найбільших подій у біології другої половини ХХ ст. Розвиток методів досліджень і численні роботи з вивчення віроїдів сприяли виявленню і опису властивостей нових збудників віроїдних захворювань. Однак багато питань, що стосуються природи віроїдів, їх розмноження, механізмів патогенезу рослин, остаточно ще не з'ясовані.

Пріони

Пріони — принципово нова група збудників інфекційних захворювань тварин і людини, при яких виникають дегенеративні зміни в центральній нервовій системі (губчасті енцефалопатії) і які закінчуються фатально.

Термін «пріон» утворений як анаграма трьох англійських слів — *Proteinaceous infectious particle*, що означають «білкова інфекційна частка». Утворений за аналогією зі словом «віріон». Термін «пріон» запропонував у 1982 р. американський біохімік Стенлі Прузінер, у 1997 р. йому була присуджена Нобелівська премія за вивчення пріонів.

Пріони віднесені до царства *Vira*. З вірусами їх об'єднує низка властивостей: не мають клітинної структури, малі розміри (проходять крізь бактеріальні фільтри з діаметром пор 25–100 нм), не здатні розмножуватися на штучних поживних середовищах,

здатні до репродукції тільки в живих клітинах, штамова варіабельність, інфекційність, патогенність.

Водночас деякі властивості притаманні тільки пріонам. На відміну від канонічних вірусів, вони представлені низькомолекулярним білком, не містять генетичного матеріалу (відсутні ДНК, РНК), можуть реплікувати себе при відсутності нуклеїнової кислоти, стійкі до дії багатьох віруліцидних факторів, а матеріалом, отриманим від загиблих тварин і людей, неможливо заразити клітинні культури; не викликають запалення й імунної відповіді в інфікованому організмі; не здатні до індукції інтерферону і не чутливі до нього.

Таким чином, пріони — безнуклеїнові білкові інфекційні структури. На електронних фотографіях пріони представлені у вигляді скупчень дрібних паличок, агрегатів, пучків із волокнистою структурою.

Структура пріонів. Існують дві форми (ізоформи) пріонного білка: нормальна й інфекційна (патологічна) (рис. 1.34). Нормальна називається PrP^C (від *prion protein of cell*), а інфекційна — PrP^{Sc} (Sc — від слова *scrapie* — почесуха). Почесуха — хвороба овець, перше описане пріонне захворювання.

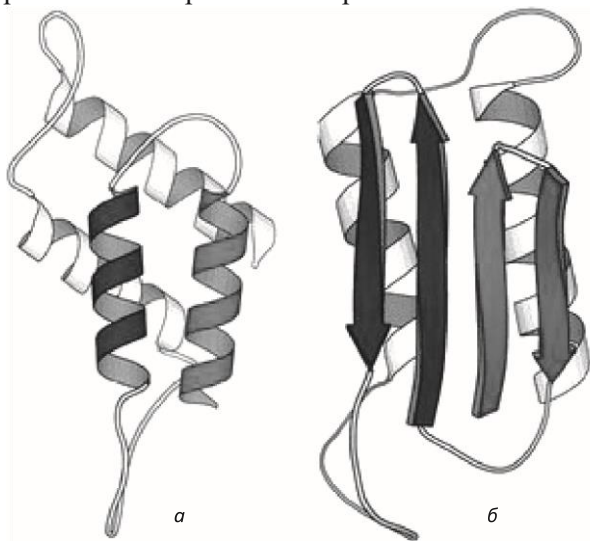


Рис. 1.34. Ізоформи пріонного білка:

a — нормальна; *б* — патологічна

Нормальна ізоформа пріонного білка (PrPC) знаходиться в нормальних клітинах, виявляється в організмі всіх ссавців, включаючи і людину. Ген, що кодує PrP, міститься в двадцятій хромосомі людини і не представляє небезпеки. Особливо висока його концентрація в нейронах головного мозку. Це короткоживучий білок (період напіврозпаду 5–6 годин), з'являється на поверхні клітини, чутливий до протеази. У наш час вважають, що ця форма пріонного білка виконує низку важливих функцій: регулює добові цикли гормонів, передачу нервових імпульсів, підтримує циркадні ритми і метаболізм міді в ЦНС, бере участь у механізмі старіння мозку і нервової системи.

Інфекційна (патологічна) *ізоформа* пріонів білка (PrPSc) здатна перетворювати нормальний білок (PrPC) в інфекційну форму, змінюючи його конформацію (тобто третинну структуру). Це, в свою чергу, змінює взаємодії між PrP та іншими білками, що і призводить до патології.

Таким чином, процес накопичення інфекційного (патологічного) пріонного білка відбувається не в результаті синтезу в зараженому організмі молекул PrPSc, а внаслідок конформаційних змін уже синтезованих перед цим нормальних молекул PrPC під впливом інфекційного білка.

Ризик перетворення нормальної форми пріонів білка в інфекційну форму мінімальний, більшість людей живуть без ризику пріонних захворювань. Однак навіть одна помилка в синтезі білка може призвести до розвитку цього процесу.

Таким чином, пріони — це звичайні білки, які набули незвичайної структури. Це дозволяє їм змінювати структуру аналогічних білків, також перетворюючи їх у пріони, тобто відбувається процес, подібний до зараження.

Для початку захворювання необхідний прояв першого пошкодженого білка — це може відбутися або в результаті спонтанної помилки при його синтезі (за рахунок мутацій у гені, що кодує білок), або інфекційним шляхом (при вживанні в їжу недостатньо добре прожареного або звареного м'яса, в якому наявна форма PrPSc), при переливанні крові, при транс плантації органів і тканин, при введенні гормонів гіпофіза тваринного походження та ін. Як результат — нормальні молекули білка,

контактуючи з патологічними, самі перетворюються в них, змінюючи свою структуру (механізм трансформації залишається не зовсім ясним донині).

Таким чином пріон, як справжній інфекційний агент, заражає нормальні молекули, запускаючи ланцюгову реакцію, руйнівну для клітини.

При патології в головному мозку накопичується модифікована (патологічна) форма пріонів білка. Вона відрізняється від нормальної форми стійкістю до протеолізу (дії нуклеаз і протеаз), випромінювань, високої температури; здатністю до агрегації в амілоїдні фібрили, гідрофобністю. Патологічна форма пріонів білка накопичується в плазматичних везикулах клітини, що призводить до подальшого порушення функцій синапсів і розвитку глибоких неврологічних дефектів. Пізніше PrPSc вивільняється в позаклітинний простір і відкладається в амілоїдних бляшках.

Таким чином, причини конформаційного переходу PrPC в PrPSc такі:

- 1) спонтанна (мутації в гені, що кодує білок), які можуть призводити до спорадичних форм пріонних хвороб;
- 2) інфекційна (надходження в організм патологічної форми PrPSc ззовні), які можуть призводити до розвитку набутих форм пріонних захворювань.

Процес накопичення молекул інфекційного білка пріонів схематично можна представити таким чином (рис. 1.35).

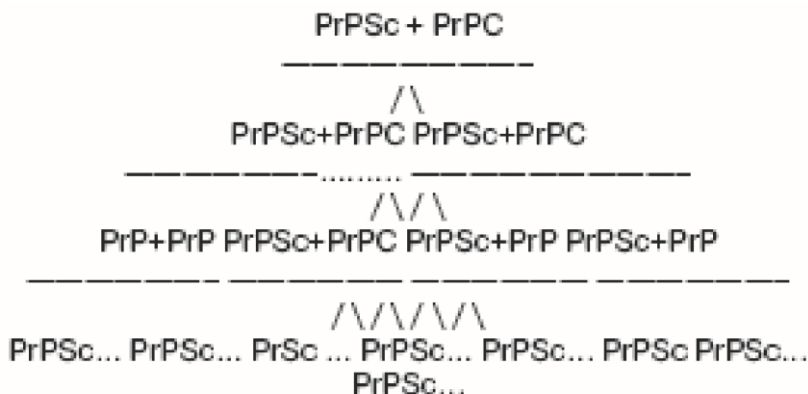


Рис. 1.35. Схема процесу накопичення молекул інфекційного пріонного білка PrPSc

Молекула PrPSc з'єднується з молекулою PrPSc з утворенням димерного продукту, що трансформується в дві молекули PrPSc. У наступному циклі дві молекули PrP з'єднуються з двома молекулами PrPSc, даючи початок чотирьом молекулам PrPSc, що забезпечує експоненціальне утворення молекул PrPSc. Таким чином, накопичення інфекційних пріонних білків відбувається не за рахунок репродукції молекули PrPSc, що потрапила в організм, а за рахунок синтезу нових молекул, що кодуються мутантним геном PrP.

Встановлено, що білок у пріонній конформації являє собою агрегат у вигляді високовпорядкованих фібрил, до кінців яких може приєднуватися нормальний клітинний розчинний білок, що і є тим фактором, який викликає зміну конформації. При цьому білок, що знаходиться в агрегованому стані, не здатний далі здійснювати свою нормальну клітинну функцію.

Походження пріонів. На сьогодні немає єдиної версії щодо походження пріонів. Деякі дослідники вважають, що в нормі в організмі постійно виникає певна кількість пріонних білкових утворень, які тут же ліквідуються. Порушення з якихось причин здатності до «самоочищення» клітин (спонтанні зміни під дією зовнішнього чинника, мутації клітин) призводить до наростання концентрації «неправильних» білків вище допустимого рівня, після чого процес виходить з-під контролю. Подібний механізм пояснює появу хвороби Куру в генетично ізольованій популяції (відірваному від цивілізації племені), а ритуальний канібалізм — механізм її поширення.

Встановлення природи пріонів як нового класу інфекційних агентів належить до числа найбільших відкриттів ХХ ст. Як і будь-які дослідження в галузі біології, вивчення пріонних білків розширює межі наших знань про живе. З практичної точки зору результати допоможуть зрозуміти, як розвиваються деякі небезпечні, поки ще невиліковні захворювання. Ймовірно, вивчення пріонів дозволить отримати й інструмент для боротьби з ними. Наприклад, якщо до кінця зрозуміти, як із нормального білка виходить аномальний, і навчитися контролювати цей процес, то можливо буде запускати цей процес і в зворотний бік — тобто перетворювати патологічні білки на здорові.

ГЕНЕТИКА МІКРООРГАНІЗМІВ

Генетика — наука про мінливість і спадковість організмів. Засновником вчення про мінливість і спадковість є Ч. Дарвін, який довів у 1859 р., що всі існуючі види рослин і тварин походять з небагатьох вихідних форм у результаті мінливості.

У 1906–1907 рр. М. Нейссер і Р. Манссіні описали появу «дочірніх» колоній кишкової палички, які, на відміну від материнської, не ферментували лактозу. Нині центральне місце в генетиці мікроорганізмів, як і раніше, займає інтенсивне вивчення кишкової палички (*Escherichia coli*) та її численних вірусів-паразитів. Новим напрямом у генетиці мікроорганізмів є генна інженерія, за допомогою якої можна певною мірою управляти спадковістю мікроорганізмів.

Явище спадковості пов'язане зі специфікою молекул ДНК, які програмують процеси індивідуального розвитку особин бактерій. У вищих рослинних і тваринних організмів генетична інформація закладена в ядрі, що містить повний набір хромосом. Аналог ядра у бактерій представлений нуклеоїдом, що складається з однієї укладеної або розгорнутої молекули ДНК. Генетичний матеріал бактерій представлений ДНК, у молекулах якої закодована інформація про структуру клітинних білків. Двониткова молекула ДНК-хромосоми бактерії кишкової палички складається з $1,7 \times 10^7$ нуклеотидних пар. Її молекулярна маса становить приблизно 3% сухої маси клітини бактерій.

Одиницею спадковості є ген, що являє собою ділянку ДНК, в якій зашифрована послідовність амінокислот у поліпептидному ланцюзі, що характеризує окрему ознаку особини. На відміну від рослин і тварин, бактерії переважно є гаплоїдними — містять одинарний набір генів і поєднують функції гамети і особини. Синтез кожного ферменту, або, більш точно, поліпептидного ланцюга контролюється окремим геном генома. Якщо в геномі бактерії відсутній ген даного ферменту, цей фермент не може бути синтезований. ДНК являє собою довгий полімер-полінуклеотид. Кожен нуклеотид складається з азотистої основи — аденіну, гуаніну, цитозину або тиміну і залишку цукру дезоксирибози і

фосфатної групи, за допомогою яких нуклеотиди з'єднуються між собою.

Генетичний код становить особлива послідовність нуклеотидів на певній ділянці ДНК. Послідовність основ у ДНК характеризує собою структурну одиницю — кодон, який кодує кожен з 20 амінокислот, що входять до складу білків.

Генотип — це комплекс генів, спадково переданий особині материнською клітиною. Комплекс зовнішніх і внутрішніх ознак бактерій, таких як форма, розміри, забарвлення, хімічний склад, біохімічні та мікроскопічні особливості, відповідають фенотипу, тобто зовнішньому прояву генотипу. Процес синтезу білка, закодований у молекулах ДНК, здійснюється в кілька етапів і вимагає участі трьох типів РНК: інформаційної (матричної) — іРНК; транспортної — тРНК; рибосомальної — рРНК. Інформаційна РНК утворюється за допомогою специфічного ферменту РНК-полімерази на матриці молекули ДНК. При цьому генетична інформація, що визначається типом послідовності чергування нуклеотидів, копіюється в молекулі іРНК. Цей етап передачі інформації називається *транскрипцією*.

Інформаційна РНК направляється до рибосом, що знаходяться у цитоплазмі. У всіх живих організмів рибосоми представляють собою рибонуклеопротеїди, що містять 63% РНК і 37% білка. Краще за інших рибосоми вивчені у кишкової палички. Метаболічно активні рибосоми *E. coli* мають константу седиментації 70 S. У середовищі, що містить двовалентні іони, вони оборотно дисоціюють на складові 50 S і 30 S субодиниць. Рибосоми бактерій містять три типи власної рибосомальної РНК: 5 S; 16 S; 23 S. Крім РНК субодиниці рибосом мають індивідуальні білки. Припускають, що білки виконують функції формування структури рибосом і центрів зв'язування активізованих амінокислот, а також забезпечують правильність зчитування матриці. Переклад чотирилітерної (А, Т, Г, Ц) мови нуклеїнових кислот (ДНК і РНК) на мову протеїнів називається *трансляцією*.

Реалізація спадкової інформації відбувається за певних умов зовнішнього середовища. Відмінності в умовах середовища накладають свій відбиток на розвиток особин бактерій. Тому розвиток бактерій необхідно розглядати як наслідок дії двох

найважливіших чинників — дії генотипу; впливу на особину факторів середовища. Під впливом фізичних, хімічних і біологічних впливів деякі мікроорганізми можуть змінювати свої морфологічні ознаки, приймаючи форму великих куль, потовщених ниток, колбоподібних утворень, розгалужень тощо. Явище морфологічних змін у мікробів М. Ф. Гамалія назвав *гетероморфізмом*. Гетероморфізм легко виникає під впливом солей літію, а також фага, кофеїну, сульфаніламідів, антибіотиків, різних випромінювань, дії магнітних полів та інших факторів. Будь-яка зміна морфологічних ознак, як правило, супроводжується зміною і фізичних властивостей. Наприклад, при посіві на поживне щільне середовище чистої культури утворюються колонії двох основних типів: гладкі — *S*-форми (від англ. *smooth* — гладкий); шорсткі — *R*-форми (від англ. *rough* — шорсткий). Такого роду мінливість отримала назву *дисоціації*.

Мінливість бактерій зачіпає і їхні потреби в метаболітах. Під впливом антибіотиків, хімічних речовин, ультрафіолетового опромінення у деяких мікробів з'являється потреба у вітамінах, амінокислотах, факторах росту, в яких не мали потреби вихідні штами. Таким чином, на відміну від вихідних прототрофів, ці мікроорганізми перетворюються в ауксотрофи.

Під дією деяких речовин можуть змінюватися ферментативні властивості бактерій. Індукцію біосинтезу ферменту галактозидази у *E. coli* можна відтворити культивуванням цієї бактерії в присутності лактози. Дуже важливим моментом є те, що під впливом різних факторів змінюється ступінь патогенності у хвороботворних мікробів.

У 1881 р. Л. Пастер розробив метод отримання живої вакцини проти сибірки. Протягом 12–24 днів культивування сибіркової бацили при підвищеній температурі (42–43 °С) мікроби втратили здатність викликати захворювання у тварин при підшкірному введенні, зберігши при цьому імуногенні властивості. Використовуючи цей пастерівський принцип, у 1883 р. Л. С. Ценковський створив живу протисибіркову вакцину, що складається із суспензії спор ослаблених бактерій сибірки.

У 1885 р. Л. Пастер змінив властивості збудника сказу шляхом проведення 133 послідовних пасажів через мозок кроликів. При

підшкірному введенні вірус виявився нешкідливим та водночас здатним попереджати виникнення захворювання у людей, які були покусані скаженими тваринами.

Ослаблений штам мікобактерій туберкульозу бичачого виду був отриманий у Франції в 1919 р. А. Кальметтом і Ш. Гереном шляхом тривалого пасирування на картопляному середовищі з жовцю і гліцерином при температурі 38 °С протягом 13 років через кожні 14 днів. Отриманий штам був названий вакциною БЦЖ (BCG — від фр. *Bacile Calmette-Guerin*), яку застосовують для щеплень проти туберкульозу.

Мінливість мікроорганізмів, що виникає під дією факторів зовнішнього або внутрішнього середовища, яка не супроводжується зміною структури генотипу, називається *неспадкоємною фенотиповою мінливістю*. Наприклад, культура кишкової палички на середовищі з рициноолеатом натрію зростає у вигляді довгих ниток, а при додаванні хлориду кальцію клітини стають дуже короткими. Гліцерин і аланін обумовлюють поліморфізм у холерних вібріонів.

У процесі зниження ступеня патогенності мікроорганізмів — атенуації відбуваються спадкові генотипові зміни хімічного складу бактерій. У мікобактерій туберкульозу зменшується вміст ліпідів, у збудника чуми — білка, у туляремійних бактерій і бруцел — зниження здатності ліпідів до комплексоутворення.

Під впливом пеніциліну, хімічних речовин або імунних сироваток у стафілококів, мікобактерій туберкульозу та багатьох інших бактерій виникають *L-форми* бактерій, у яких порушується синтез клітинної стінки. Мікробна клітина перетворюється у велику кулю з вакуолями, гранулами, зернистістю.

Мутації

При незворотній втраті певних ланок біосинтезу клітинної стінки бактерії здатні перевиватися в *L-форми* незалежно від наявності у середовищі пеніциліну та інших трансформуючих агентів. У даному випадку спостерігається спадкова генотипова мінливість, пов'язана з мутаціями, — *мутаційна мінливість*. Мутації, які призводять до зміни генотипу, завжди спадково

закріплені. Розрізняють *нуклеоїдні мутації*, що відбуваються в нуклеоїді, і *цитоплазматичні мутації* — в ДНК цитоплазми. Мутації можуть супроводжуватися зміною послідовності нуклеотидів ДНК, випадінням (делеція) або додаванням (дуплікація) однієї основи або невеликої групи основ.

За походженням бактеріальні мутації поділяються на спонтанні, що утворюються під впливом зовнішніх факторів без втручання експериментатора, й індуковані, що виникають внаслідок обробки мікробної популяції мутагенними факторами.

За механізмом дії на геном мікробної клітини мутації поділяються:

» на точкові, або дрібні, при яких у результаті заміни, вставки або випадання однієї пари азотистих основ ДНК всередині самого гена змінюється, як правило, лише генетична ознака бактеріальної клітини. При точкових мутаціях може спостерігатися спонтанна (мимовільна) або індукована реверсія, тобто відновлення втраченої або втрата набутої ознаки;

» великі, або множинні, при яких в основному спостерігається детальний кінець;

» супресорні — це ефекти набуття або втрати ознаки, безпосередньо не пов'язаної з дією мутагена на структурний ген, відповідальний за цю ознаку. Закономірним результатом супресорних мутацій є відновлення вихідного генетичного статусу.

Генетичні рекомбінації

Серед мікроорганізмів значно поширений і такий вид мінливості, як генетична рекомбінація, що може відбуватися в результаті трансформації, трансдукції і кон'югації. В еволюційному процесі рекомбінації відіграють другорядну роль. Головним постачальником еволюційного матеріалу є мутації.

Суть явища генетичної рекомбінації полягає в тому, що в реципієнтну клітину потрапляє лише фрагмент екзогенної ДНК бактерії-донора, який взаємодіє з цільною хромосоною реципієнта, в результаті чого відбувається перерозподіл — рекомбінація генетичного матеріалу з утворенням рекомбінантів,

що має ознаки обох батьків. Отримані рекомбінанти — це клітини, в яких повноцінна хромосома складається з хромосоми реципієнта з включеними в неї фрагментами хромосоми донора. Для здійснення можливості схрещування донор повинен мати властивість фертильності (від англ. *fertility* — плідючість). Фертильність визначається за здатністю бактерій адсорбувати специфічні донорські фаги на поверхневих пілях, синтез яких детермінується *F*-плазмідом, або на специфічних ділянках поверхні клітини-донора при відсутності таких пілей у деяких видів бактерій. Рекомбінація може відбуватися за наявності у реципієнта рекомбінаційних генів, а також при відсутності факторів обмеження експресії чужорідної ДНК.

Трансформація — передача генетичної інформації шляхом введення в клітину реципієнта ізольованої ДНК бактерії-донора. Оскільки ефективність трансформації залежить від ступеня гомології структури ДНК донора і реципієнта, вона більш ефективна в межах одного виду.

Трансформація можлива, коли у реципієнта виникає стан компетентності, що полягає у зміні проникності клітинної стінки, що дозволяє проникати в клітину високомолекулярним структурам донорської ДНК. На поверхні клітини реципієнта знаходяться специфічні, ферментативно активні рецептори, на яких адсорбуються фрагменти ДНК донора і потім проникають у клітину. Прониклі фрагменти розщеплюються на комплементарні нитки, з яких одна включається в хромосому реципієнта.

Трансформуюча активність ДНК дуже висока. Досить 10–15 хвилин її контакту з досліджуваною культурою, щоб викликати початок мінливості, яка завершується через дві години. При трансформації від донора до реципієнта можуть передаватися гени, що визначають резистентність до антибіотиків, фаголізабельність та інші властивості мікроорганізмів. При істотних відмінностях у ступені гомології нуклеотидного складу ДНК-компонентів донора і реципієнта частота отримання трансформантів обмежена. Проте міжвидова трансформація отримана у бактерій родів *Neisseria*, *Bacillus*, *Streptococcus*.

Трансдукція — перенесення генетичної інформації від донора реципієнту за допомогою помірних бактеріофагів, які, на відміну від вірулентних, не завжди викликають лізис бактеріальної клітини. У явищі трансдукції беруть участь бактерія-донор, трансдукуючий фаг і бактерія-реципієнт. Помірні бактеріофаги можуть перебувати в цитоплазмі бактерії в автономному стані або включаються в структуру ДНК у вигляді профага. В інтегрованому стані геном помірною фага передається потомству клітини нарівні з іншими хромосомними генами. Переходячи в автономний стан, ці фаги можуть приєднувати до власного генома невеликі фрагменти хромосоми, розташовані поруч із місцем включення в неї профага. При інфікуванні нових бактерій помірні фаги, що несуть хромосомні гени, виконують функції переносника генетичного матеріалу. Розрізняють три види трансдукції: загальну (неспецифічну), специфічну та абортивну.

При *загальній* трансдукції генетичний матеріал може бути переданий на будь-яку ділянку хромосоми бактерій або кілька ділянок, що визначають цілу низку успадкованих ознак. *Специфічна* трансдукція здійснюється групою фагів, які здатні трансдукувати гени, розташовані поруч із місцем включення генома фага в нуклеоїд бактерій при її лізогенізації. Деякі помірні фаги сальмонел і шигел здійснюють лізогенію або конверсію антигенів фагів одночасно з лізогенізацією клітини-реципієнта. При конверсії разом із фагом передається фрагмент хромосоми, яка контролює синтез соматичного антигену, що змінює антигенну структуру реципієнта.

Важливе значення має конверсія фагів у дифтерійних бактерій. Один із помірних фагів *Corynebacterium diphtheriae* одночасно з лізогенізацією повідомляє бактеріям властивість токсигенності. У цих бактерій здатність синтезувати токсин знаходиться під генетичним контролем генома фага і зникає одночасно з його втратою.

При *абортивній* трансдукції внесений фагом фрагмент нуклеоїду не включається в нуклеоїд реципієнта; він знаходиться в цитоплазмі і при розподілі передається тільки одній клітині, друга дочірня клітина містить генетичний апарат реципієнта.

Широке поширення лізогенії у стафілококів і ентеробактерій дозволяє припустити значний вплив трансдукції на формування атипичних бактерій, що веде до ускладнення епідеміологічного аналізу. Наочно це виявляється в антигенній конверсії, що тягне за собою зміна антигенної структури близькоспоріднених бактерій, у яких основу диференціальної діагностики складає серологічна характеристика.

Кон'югація — статевий шлях передачі генетичного матеріалу при безпосередньому контакті клітин донора і реципієнта. Необхідна умова — наявність у донора фактора *F*-фертильності. У грамнегативних бактерій виявлені статеві *F*-пілі — довгі тонкі білкові трубочки, контрольовані *F*-фактором. Через *F*-пілі при кон'югації відбувається перенесення генетичного матеріалу від донора до реципієнта. Клітини-донори позначають F^+ , клітини-реципієнти — F^- . Схрещування F^+ і F^- супроводжується плідністю, а $F^- \times F^-$ — безплідністю. Діаметр каналу пілей у *E. coli* досягає 25 Å, це дозволяє проходити через нього нитки ДНК донора при контакті з клітиною реципієнта.

Позахромосомні елементи, за участю яких здійснюються процеси кон'югації, називаються кон'югативними плазмідами. *Кон'югативна плазміда* — це позахромосомна генетична структура бактерій, що являє собою замкнуте кільце двониткової ДНК, яка знаходиться в цитоплазмі в автономному стані і орієнтує на передачу хромосом, будучи з нею в інтегрованому стані. Плазміди несуть обов'язкові для клітини-хазяїна гени і надають бактеріям додаткові властивості, які можуть їм забезпечувати переваги в порівнянні з бактеріями, які не мають плазмід.

До кон'югативних плазмід відносять фактор фертильності, а також плазміди, що контролюють резистентність бактерій одночасно до кількох лікарських речовин (*R*-плазміди): плазмиду *Ent* — регулює синтез ентеротоксину у патогенних ешерихій; плазмиду *Hly* — забезпечує синтез гемолізинів; плазміди, що контролюють синтез поверхневих антигенів кишкової палички, — K-88, K-99 та ін.

Проникаючи в клітину реципієнта, кон'югативні плазміди надають їй властивості донора. Вони залишаються в цитоплазмі,

зберігаючи автономний стан, і реплікуються незалежно від хромосоми або вбудовуються в структуру хромосоми — переходять в інтегрований стан. Перебуваючи в автономному стані, плазміді можуть бути виведені з клітини шляхом її обробки акридиновими барвниками і деякими іншими речовинами. Особливість кон'югативних плазмід — наявність в їх структурі генетичного елемента трансмісивності — фактора передачі — *tra*, що забезпечує передачу генетичної інформації. Плазміді, що не мають такої частки і відповідно нездатні до самопередачі, називаються некон'югативними. До них належать туберкулоцини, пестицини, вібріоцини — тобто деякі фактори синтезу антагоністичних субстанцій.

Останнім часом вивчається роль плазмід у формуванні умовно-патогенних бактерій, оскільки умовно-патогенні і патогенні мікроорганізми різняться ступенем стабільності генетичних факторів, що контролюють інвазивність і продукцію ендо- та екзотоксинів. Патогенний ефект у лізогенних сальмонел може посилюватися в порівнянні з нелізогенними бактеріями за рахунок вивільнення ендотоксину при їх лізисі в результаті спонтанної або індукованої активації профагів. Плазміда *Ent* повідомляє бактерії-хазяїну здатність продукувати ентеротоксини. Особливості поліплазмідних систем умовно-патогенних бактерій необхідно враховувати при лабораторній діагностиці гострих ентеритів, токсикозів, колі-бактеріозів при відсутності облігатнопатогенних збудників захворювання.

Плазміді є зручною моделлю для генної інженерії, широко використовуються для отримання рекомбінантних штамів. Крім того, завдяки можливості кон'югаційної передачі плазмід не тільки всередині виду, але і між видами і родами, вони відіграють важливу роль в еволюції бактерій.

Методи генетичних досліджень мікроорганізмів

Сьогодні вивчення генома мікроорганізмів базується переважно на генетичному аналізі, а не на хімічному аналізі послідовності нуклеотидів у ДНК. Генетичний аналіз дозволяє

скласти докладні карти генетичної організації хромосом у мікроорганізмів. Тривалий час методи генетичного аналізу розвивалися тільки стосовно генетики диплоїдних еукаріотів, життєвий цикл яких включав мейоз. Після відкриття класу генетичних елементів, характерних для прокаріотів (плазмід, транспозонів), з'явилася можливість застосувати методи генетичного аналізу до бактерій. Плазміди використовують для типування умовно-патогенних мікроорганізмів. Вони являють собою позакромосомні фактори спадковості, що складаються з двониткової циклічної ДНК, яка містить від 10 до 100 генів (гени резистентності і вірулентності).

Сутність генетичного аналізу мікроорганізмів. Генетичний аналіз полягає в експериментальному вивченні відносин, які існують між бактеріями (мутантами). Для визначення цих відносин використовують два основних прийоми:

а) рекомбінаційний — визначення просторового розташування генів (або мутацій) на генетичній карті, тобто картування генома;

б) комплементарний — визначення функціональних відносин генів (або мутантів).

Бактерії, здатні до швидкого розмноження, дають можливість витрачати на експеримент порівняно невеликий час. Крім того, методи відбору мутантів або рекомбінантів прості і доступні. Основний прийом відбору — застосування набору мінімальних середовищ (наприклад, з однією амінокислотою) у поєднанні з посівом штамом-реплікатором. Такий метод дозволяє встановити характер мутації (або рекомбінації) і розташування відповідного гена на генетичній карті. Найчастіше застосовуються такі методи картування:

1) за допомогою перерваної кон'югації (з посівом мікробів на мінімальні середовища через певні інтервали часу в процесі кон'югації);

2) за допомогою трансдукції (тобто за допомогою фага);

3) за допомогою трансформації (після штучного руйнування бактерій-донорів вивчають характер змін бактерій-реципієнтів).

Генетичний аналіз може проводитися і за допомогою ДНК-(РНК)-зондів у реакції гібридизації. Цей метод важливий не тільки

з теоретичної точки зору, але і з практичної — як найбільш специфічний метод ідентифікації мікробів і вірусів.

ДНК-(РНК)-зонд — це одноланцюговий радіоактивномічений (^{32}P та ін.) фрагмент ДНК (РНК). Ці фрагменти нуклеїнових кислот отримують при рестрикції (розщепленні молекули на два ланцюжки) ділянки ДНК (РНК) відомих мікроорганізмів або шляхом хімічного синтезу.

Реакція гібридизації складається з таких етапів:

1) руйнування досліджуваних мікробів, денатурація і рестрикція ДНК (потрібні одноланцюжкові ділянки) і фіксація на полімерній плівці;

2) внесення ДНК-зонда. Якщо зонд комплементарний із ДНК досліджуваних мікробів, то відбудеться зв'язування, тобто гібридизація, не зв'язані зонди видаляють промиванням; 3) облік результатів за допомогою авторадіографії.

Полімеразна ланцюгова реакція

Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) — експериментальний метод молекулярної біології, що дозволяє домогтися значного збільшення малих концентрацій певних фрагментів нуклеїнової кислоти у біологічному матеріалі (пробі). Це один із найсучасніших і точних методів лабораторної діагностики. За його розробку вчений Кері Мулліс отримав у 1993 р. Нобелівську премію.

Головні переваги ПЛР — дуже висока чутливість, що дозволяє виявити вкрай малі концентрації збудників у зразках, а також регульована специфічність, що дозволяє виявляти або ідентифікувати збудників на родовому, видовому або субвидовому рівні.

Суть ПЛР полягає у застосуванні особливих ферментів, які багаторазово копіюють фрагменти РНК і ДНК тих збудників хвороби, які знаходяться в пробах біоматеріалу, наприклад у крові. Після цього працівники лабораторії звіряють отримані фрагменти з базою даних, виявляють тип збудника хвороби і його концентрацію.

Метод ПЛР базується на принципах молекулярної біології. Як відомо, за генетичну інформацію в живому організмі будьякого розміру відповідає ДНК — двохспіральна дезоксирибонуклеїнова кислота, що складається з послідовності чотирьох нуклеотидів, які прийнято позначати буквами А (аденін), Г (гуанін), Т (тимідин) і Ц (цитозин). Одне з основних правил генетики — правило комплементарності, тобто нуклеотиди сусідніх спіралей ДНК з'єднуються тільки в певному порядку: А з Т, Г з Ц.

У кожного живого організму (бактерія, вірус, риба, тварина) своя ДНК, причому для виявлення конкретного організму досить мати лише невелику ділянку цього сховища генетичної інформації. Деякі види мікроорганізмів, наприклад вірус імунodefіциту людини, зберігають генетичну інформацію в іншій нуклеїновій кислоті — РНК, але і її фрагменти можна знаходити за допомогою ПЛР.

Саме на виявленні цієї невеликої, але унікальної для кожного окремого організму ділянки і побудований принцип ПЛР. Для кожного збудника створений свій специфічний генетичний детектор, еталонний фрагмент ДНК, який за принципом комплементарності точно виявляє «свій» фрагмент ДНК і запускає реакцію створення величезної кількості його копій.

Один цикл ПЛР триває близько трьох хвилин, кількість копій росте в геометричній прогресії. Таким чином, за кілька годин кількість фрагментів збільшується в кілька мільярдів разів.

Проведення ПЛР. Реакцію проводять в ампліфікаторі — приладі, що охолоджує і нагріває пробірки з пробами біоматеріалу. Нагрівання і охолодження необхідні для проведення реплікації. Точність температурного режиму впливає на точність результату.

Спочатку готують реакційну суміш, яка містить такі компоненти:

- » виділену ДНК з досліджуваного зразка;
- » буферний розчин;
- » іони Mg^{2+} (необхідні для роботи ферменту);
- » два праймери (одноцланцюгові короткі молекули ДНК, довжина найчастіше від 18 до 24 нуклеотидів), комплементарні кінцям різних ланцюгів виявленої послідовності ДНК;

» суміш дезоксинуклеотидтрифосфатів;

» термостійкі ДНК-полімерази, що здійснюють синтез взаємно комплементарних ланцюгів ДНК, починаючи з двох праймерів. Найчастіше використовується *Taq*-полімераза — полімераза, виділена з *Thermus aquaticus*.

Потім ця реакційна суміш поміщається в ампліфікатор, який фактично являє собою програмований термостат. В ампліфікаторі проводиться 30–40 циклів зміни температур. Кожен із цих циклів складається з трьох етапів:

1) денатурація (температура 94 °C) — розриваються водневі ланцюги, і ланцюжки ДНК розходяться;

2) відпал праймерів (температура в районі 50–60 °C) — до кінців ланцюгів ДНК приєднуються праймери. Температура відпалу обирається залежно від температур плавлення (денатурації) праймерів;

3) елонгація (температура зазвичай 72 °C) — ДНК-полімераза добудовує праймери по матриці довгих ланцюгів ДНК. Температура відповідає оптимальній температурі роботи використовуваної ДНК-полімерази.

Полімеразна ланцюгова реакція найчастіше застосовують для діагностики ВІЛ; герпесу; різних статевих інфекцій, зокрема хламідіозу, уреаплазмозу, гарднерельозу, мікоплазмозу та трихомоніазу; кандидозу; гепатитів; мононуклеозу; лістеріозу; цитомегаловірусу; туберкульозу; вірусу папіломи людини; кліщового енцефаліту.

Однак метод ПЛР застосовується не тільки в медичних цілях. Він використовується, наприклад, у криміналістиці, в тих випадках, коли потрібно визначити, кому належить знайдений на місці злочину біоматеріал. ПЛР іноді використовується також при встановленні батьківства.

Основний недолік ПЛР впливає з його вкрай високої чутливості — зразки дуже легко забруднити ДНК з позитивного контролю, іншого зразка або продукту ПЛР, що призведе до хибнопозитивної реакції. Це накладає жорсткі обмеження на умови, в яких виробляється змішування ПЛР і робота з готовими продуктами ПЛР.

ВЧЕННЯ ПРО ІНФЕКЦІЮ

Інфекція (від лат. *infectio* — заражати) — процес складної активної взаємодії макро- і мікроорганізму, що проник у його тканини і органи.

Термін «інфекція» ввів в медицину 1546 р. Джироламо Фракасторо.

Інфекційний процес — сукупність фізіологічних захисних і патологічних процесів, що розвиваються в організмі в результаті проникнення в нього патогенного (хвороботворного) мікроба.

Інфекційна хвороба — крайній ступінь прояву інфекційного процесу, що виявляється характерними симптомами.

Наприклад, клінічна картина сказу відрізняється від захворювання на дизентерію, черевного тифу — від висипного тифу.

Для виникнення інфекційного процесу необхідна наявність і взаємодія трьох факторів: патогенний мікроорганізм; сприйнятливий макроорганізм; умови навколишнього середовища, в тому числі і соціальні.

Аналогічні процеси, викликані в макроорганізмі найпростішими, називаються інвазіями.

Мікроорганізм та інфекційний процес

Роль мікроорганізму у виникненні інфекційного процесу вперше була визначена в 1840 р. Я. Генле і пізніше уточнена Р. Кохом у його тріаді, згідно з якою:

» збудник захворювання може бути виявлений тільки у хворих;

» з організму хворого його потрібно виділити в чистій культурі;

» виділена культура збудника має викликати відповідне захворювання у сприйнятливих лабораторних тварин.

Свого часу тріада Генле—Коха відіграла позитивну роль, оскільки в ній були сформульовані умови, яким має відповідати мікроб — збудник інфекційного захворювання.

В даний час тріада багато в чому втратила своє значення. Зараз не викликає сумніву можливість виявлення збудника не тільки у хворих з клінічно вираженою формою захворювання, а й у практично здорових осіб — бактеріоносіїв. При деяких захворюваннях, викликаних рикетсіями, вірусами, виділити збудника в чистій культурі не завжди вдається, тому що він не росте на штучних поживних середовищах.

Дуже велика кількість патогенних для людини мікробів не можуть викликати в експериментальних тварин типової клінічної картини захворювання у зв'язку з тим, що до багатьох із них у тварин є видова стійкість (сифіліс, гонорея, черевний тиф).

Патогенність — потенційна здатність мікроорганізмів певного виду викликати інфекційний процес, може бути

реалізована тільки в сприйнятливому організмі, є видовою, генетично зумовленою ознакою.

Патогенному мікробу притаманна специфічність, тобто кожен окремий вид збудника викликає тільки певну хворобу. Деякі мікроорганізми є умовно-патогенними: у звичайному середовищі вони існують в організмі (на шкірі, слизових оболонках, у кишечнику) як сапрофіти, але при ослабленні імунітету можуть набувати статусу патогенних. До них належать *E. coli*, *S. faecalis*, *P. aeruginosa*, *C. albicans* та ін.

Вірулентність — індивідуальна ознака патогенного мікроба, яка визначає ступінь або міру патогенності. У різних штамів одного виду мікроорганізмів вірулентність різна, її можна виміряти умовно прийнятими одиницями:

» **DLM** (*dosis letalis minima*) — найменша кількість мікробів, яка викликає загибель 95% заражених сприйнятливих лабораторних тварин певного виду і стандартної маси;

» **DCL** (*dosis certa letalis*) — найменша кількість мікробів, яка викликає загибель 100% заражених сприйнятливих лабораторних тварин певного виду і стандартної маси;

» **LD₅₀** — мінімальна доза мікроорганізмів, що викликає загибель 50% експериментальних тварин.

Вірулентність не є постійною ознакою і схильна до змін. Підвищення вірулентності відбувається під впливом дії на мікроорганізм сприятливих факторів. І, навпаки, несприятливі для мікроорганізму умови для розвитку сприяють зниженню вірулентності.

Штучне зниження вірулентності досягається шляхом культивування мікробів на невідповідних середовищах, пасажів через нечутливий організм, внесення в поживні середовища антибіотиків, різних хімічних речовин, впливу високої або низької температури і т. д. застосовується для отримання штамів мікроорганізмів з ослабленою вірулентністю (атенуйованих), з яких складаються живі вакцини.

Матеріальну основу вірулентності складають капсула, токсини, ферменти вірулентності. Їх називають факторами вірулентності патогенних мікроорганізмів.

Капсула — захищає патогенний мікроб від впливу фагоцитів і антитіл при попаданні в макроорганізм.

Токсини — мікробні отрути. Розрізняють екзотоксини і ендотоксини, що відрізняються цілою низкою властивостей.

Екзотоксини легко дифундують у довкілля з клітини в процесі її життєдіяльності. За хімічною природою є білками, термолабільні, дуже отруйні, мають специфічність дії, тобто вражають певні органи і системи (правцевий токсин — рухові нейрони спинного мозку, дифтерійний — серцевий м'яз і надниркові залози), викликають утворення в організмі антитіл — антитоксинів. При дії на екзотоксин формаліну і температури 39–40 °C через 3–4 тижні втрачають отруйність. Екзотоксини, що позбавлені отруйних властивостей, але зберегли антигенну структуру та імуногенність, називаються *анатоксинами* і використовуються як препарати для профілактичних щеплень. Сильні екзотоксини продукують деякі грампозитивні мікроорганізми: збудники дифтерії, правця, газової гангрені, ботулізму.

Ендотоксини міцно пов'язані з бактеріальною клітиною і надходять у зовнішнє середовище лише після її загибелі і руйнування. Мають, на відміну від екзотоксинів, ліпополісахаридну природу, термостабільні, менш отруйні. Потрапивши в організм, викликають явища загальної інтоксикації, і, як відповідну реакцію — утворення антибактеріальних антитіл. Під дією формаліну знешкоджуються частково. Ендотоксин містять збудник черевного тифу, паратифів, дизентерії, кашлюку та ін.

Ферменти вірулентності — сприяють проникненню (інвазії) і поширенню мікробів в організмі. До них належать гіалуронідаза, що розщеплює гіалуронову кислоту (мукополісахарид) сполучної тканини; фібринолізин (лізуючий фібрин кров'яного згустка); коагулаза (згортає плазму крові); лецитиназа (руйнує оболонку клітин крові і різних органів); гемолізینی (розчиняють еритроцити) і лейкоцидин (руйнує лейкоцити). Деякі патогенні мікроби (збудник чуми, сибірки) продукують агресини — речовини, що нейтралізують антитіла; антифагін, що перешкоджає фагоцитозу.

Вірулентним мікробам притаманні також адгезія і колонізація.

Адгезія — здатність мікроба адсорбуватися на певних, чутливих до даного збудника захворювання клітинах організму хазяїна. Обумовлена, з одного боку, поверхневими структурами мікробної клітини (пілі), з іншого — наявністю рецепторів у клітинах макроорганізму, здатних до специфічної взаємодії.

Колонізація — здатність мікробів розмножуватися або на поверхні клітини макроорганізму, до якої вони прикріпилися (холерні вібріони на ентероцитах), або всередині клітин (дизентерійна паличка розмножується в клітинах товстого кишечника).

Макроорганізм та інфекційний процес

Можливість виникнення інфекційного процесу визначається не тільки кількістю і якістю патогенного мікроба, але і станом макроорганізму, його опірністю, сприйнятливістю.

Сприйнятливість обумовлена наявністю в організмі певних клітин, тканин, у яких мікроб-паразит знаходить оптимальні умови існування. Людина найбільш сприйнятлива до тих захворювань, якими хворіють тільки люди (сифіліс, дифтерія та ін.) і несприйнятлива до деяких захворювань, що вражають тільки тварин (чума собак, чума свиней).

Важливою умовою виникнення інфекційного процесу є проникнення патогенного мікроба в організм через певні входні ворота (місце проникнення збудника). Дизентерійні, черевнотифозні мікроби, холерний вібріон викликають інфекційний процес, потрапивши в організм через рот; збудники газової гангрені, правця — через ранову поверхню; віруси грипу, кору — через слизові оболонки верхніх дихальних шляхів і т. д.

Фактори, що впливають на сприйнятливість організму до збудників інфекційних захворювань:

- » вік (частіше хворіють діти і люди похилого віку);
- » незбалансоване харчування (недоїдання, дефіцит мікроелементів), що призводить до порушень білкового, вуглеводного, ліпідного обмінів, які призводять до зменшення синтезу антитіл, зниження активності фагоцитозу. Одним із

важких наслідків голодування є те, що, наприклад, при нестачі білків зменшується вироблення організмом захисних речовин (антитіл), активність фагоцитів;

» гіповітаміноз — нестача вітаміну А знижує бар'єрну функцію шкіри, підвищуючи сприйнятливність до збудників гнійнозапальних процесів (стрептококів, стафілококів), нестача вітамінів В і С — до туберкульозу, дифтерії;

» захворювання ендокринної системи (щитоподібної, підшлункової залози, наприклад, при цукровому діабеті);

» стать (при вагітності, менструаціях жіночий організм більш сприйнятливий до інфекцій, особливо стафілококових і стрептококових, а гепатит В тяжче протікає у чоловіків);

» переохолодження (перегрівання);

» перевтома, стреси (знижують регуляторну функцію ЦНС, підвищуючи ризик захворювання); »
хронічне отруєння алкоголем.

Навколишнє середовище та інфекційний процес

До факторів навколишнього середовища, що впливають на розвиток інфекційного процесу, належать кліматичні умови, сезон року, умови проживання. На півночі відзначена більш висока захворюваність на скарлатину, ніж на півдні. І навпаки, в умовах жаркого клімату частіше реєструються кишкові захворювання, зокрема амєбна дизентерія. В осінньо-зимовий сезон підвищується захворюваність на грип та інші респіраторні захворювання.

Розвитку інфекційних хвороб сприяє іонізуюча радіація в підвищених дозах, тривалий і інтенсивний вплив сонячного світла. Важливу роль у виникненні і поширенні інфекцій відіграють погані санітарно-гігієнічні умови праці і побуту людей, неупорядкованість населених пунктів, недостатнє водопостачання і погана якість питної води, відсутність ветеринарного нагляду, рівень охорони здоров'я в країні, низький матеріальний рівень населення.

Періоди в розвитку інфекційного процесу

Інфекційний процес, що розвивається після проникнення в організм патогенного мікроба, складається з декількох послідовно минаючих періодів;

1) *інкубаційний період* — час від моменту проникнення мікроба до появи перших ознак захворювання. При різних захворюваннях триває від декількох годин (грип, чума) до декількох днів (скарлатина, дифтерія), місяців (туберкульоз) і навіть років (лепра, ВІЛ-інфекція);

2) *продромальний період* — поява перших ознак (провісників) захворювання (нездужання, слабкість, підвищення температури, нудота і блювання). Цей період нетривалий (від кількох годин до 2–3 днів), а при деяких інфекціях може бути не вираженим;

3) *клінічний період* (розпал хвороби) — розвиток специфічних симптомів, характерних тільки для цього захворювання;

4) *результат захворювання* (одужання або летальний кінець). Іноді інфекція переходить у хронічну форму або бактеріоносійство.

Форми інфекційного процесу

Поширення прониклих в організм збудників може відбуватися по-різному, залежно від властивостей збудника, наявності в клітинах рецепторів до них контактним шляхом (від клітини до клітини); лімфогенним шляхом; гематогенним шляхом; нервовими шляхами та ін.

Для характеристики явищ, пов'язаних із проникненням у кров збудника або його токсинів, введені поняття:

» *бактеріємія* — бактерії з місця локалізації надходять у кров і розносяться по всьому організму, але в крові не розмножуються;

» *септикопіємія* — мікроби з крові потрапляють у внутрішні органи, де утворюються гнійні осередки;

» *септицемія* — збудник із крові надходить у внутрішні органи, але при цьому не відбувається утворення гнійних

осередків, тому що єдиним місцем існування мікробів є кровоносна і лімфатична системи;

» *сепсис* — безперервне або періодичне надходження в кров збудника з осередку гнійного запалення. На відміну від бактеріємії, при сепсисі через зниження бактерицидних властивостей крові збудник розмножується в кровоносній системі. Найчастіше сепсис є наслідком генералізації локалізованих гнійних осередків;

» *токсемія* — в крові циркулюють бактеріальні ендотоксини (при сальмонельозах, ешерихіозах, менінгококовій інфекції);

» *токсинемія* — в крові циркулюють бактеріальні екзотоксини, збудник при цьому в крові відсутній, а токсини через кровоносну або нервову систему проникають у клітини-мішені (ботулізм, дифтерія, правець, анаеробна інфекція та ін.), тому ці хвороби називають токсинемічними;

» *вірусемія* — знаходження вірусу у крові.

Форми інфекції

Проста (моноінфекція) — в організм проникає один вид збудника.

Змішана інфекція — в організмі знаходяться одночасно дватри збудники (наприклад, віруси грипу і кору, збудники газової гангрені і стафілокок). Результат змішаних інфекцій часто буває несприятливим.

Реінфекція — повторне потрапляння в організм, що одужав, тих самих мікробів, які викликали первинну інфекцію. Це свідчить про відсутність імунітету до цієї інфекції (сифіліс, гонорея).

Суперінфекція — на основне захворювання нашаровується нове зараження цими ж бактеріями без періоду одужання (туберкульоз).

Рецидив — повернення ознак захворювання, новий напад хвороби в результаті активізації патогенних мікробів, що залишилися в організмі (поворотний тиф, черевний тиф).

Вторинна інфекція — до основного захворювання (наприклад, грипу) приєднується інфекція, викликана іншим збудником (наприклад, стафілококом або стрептококом).

Крім того, розрізняють маніфестну і безсимптомну форми інфекції.

Маніфестна інфекція — типова форма проявляється чіткими, характерними для даної інфекції клінічними ознаками. Однак може протікати *атипово* (з невираженими, стертими симптомами) і *хронічно* (персистенція). *Персистенція* (від англ. *persistence* — живучість) — тривале збереження мікроорганізмів в організмі людини, може бути пов'язана з *L*-трансформацією збудника під дією хіміопрепаратів. У зв'язку з тим, що *L*-форми не чутливі до багатьох антибіотиків, вони довгий час перебувають в організмі, однак за певних умов можуть відновлювати патогенні властивості, активно розмножуватися і викликати рецидив. Типовий приклад — туберкульоз.

Безсимптомна інфекція — може протікати в різних підформах: носійство (паразитування збудника без клінічних проявів хвороби після перенесеної інфекції); абортивна (збудник проникає в організм, але не розмножується в ньому і рано чи пізно видаляється з організму), латентна (інапаратна) — збудник проникає в організм, розмножується, але інфекція протікає приховано (латентно), наприклад, при поліомієліті, вірусних гепатитах.

Однією з форм безсимптомної інфекції є також «дрімаюча інфекція» — безсимптомне перебування збудника в організмі довгий час після латентної інфекції або після перенесеного захворювання. Під впливом умов, що знижують опірність організму, живі мікроорганізми активізуються і викликають захворювання або його рецидив. У тих випадках, коли дрімаючі мікроби перебувають в організмі людини в обмеженому осередку, вони викликають захворювання, яке називають «фокальна» інфекція (наприклад, пригнічений запальний процес у каріозному зубі, в якому стрептокок зберігається певний час у дрімаючому стані).

Повільні інфекції. Збудник проникає в організм і може довгі місяці, роки зберігатися в ньому внутрішньоклітинно в латентному стані. Вони характеризуються тривалим інкубаційним періодом, тривалим прогресуючим розвитком хвороби, слабким імунітетом і тяжким наслідком. Типовий приклад — ВІЛ/СНІД.

Автоінфекція — розвиток інфекційного процесу, який відбувається під впливом власної (частіше умовно-патогенної) мікрофлори, що населяє шкіру, слизові оболонки, при попаданні її в інші біотопи (наприклад, у рану) в результаті самозараження. Залежно від *тривалості перебігу* інфекції поділяються:

- на гострі — кілька днів (грип, чума);
- затяжні — півтора-два місяці (туляремія);
- хронічні — роки (туберкульоз, СНІД).

Епідемічний процес

З ученням про інфекції тісно пов'язана наука епідеміологія, яка займається вивченням причин і закономірностей розвитку і поширення інфекційних захворювань. Інтенсивність епідемічного процесу виражається в показниках захворюваності і смертності, при цьому враховують кількість хворих і померлих на 10 тис. (або 100 тис.) населення із зазначенням назви хвороби, території і відрізка часу. Залежно від інтенсивності епідемічного процесу розрізняють:

» *спорадію* — найнижчий ступінь інтенсивності епідемічного процесу. Це поодинокі випадки прояву інфекційної хвороби, зазвичай не пов'язані між собою єдиним джерелом збудника інфекції. Однак випадкові спалахи захворювання можуть стати провісниками масового спалаху хвороби;

» *епідемію* — інфекційне захворювання, яке протягом короткого періоду часу вражає значну кількість людей, охоплюючи великі території;

» *пандемію* — інфекційне захворювання, яке охоплює цілі країни, материки, континенти (раніше — віспа, чума, нині — грип, ВІЛ/СНІД);

» *ендемію* (природно-осередкова інфекція) — інфекційні захворювання, які виникають і повторюються регулярно в одній і тій самій місцевості. Це пов'язано з природними умовами та ареалом поширення переносників і резервуарів інфекції (малярії, чума, жовта лихоманка та ін. в країнах із жарким кліматом);

» *конвенційні (карантинні) інфекції* — це особливо небезпечні хвороби, які здатні до раптової появи, швидкого поширення, масового охоплення населення з високою летальністю (чума, холера та ін.).

Елементи епідемічного процесу. Виникнення і поширення інфекційних захворювань залежать від сукупності і взаємодії трьох факторів (ланок епідемічного ланцюга): джерела інфекції, механізмів і шляхів передачі та сприйнятливості організму.

Залежно від *джерела збудника* всі інфекційні захворювання диференціюють:

» на *антропонози* — джерелом є людина і хворіють тільки люди (черевний тиф, дизентерія, коклюш, дифтерія, сифіліс, скарлатина, холера);

» *зоонози* — джерелом є тварини, але деякі передаються і людині. З урахуванням хазяїв-резервуарів їх диференціюють:

- на *строгі (облігатні) зоонози* — хворіють тільки тварини (чума великої рогатої худоби і свиней, чума собак);
- *зооантропонози* — джерелом є тварини, але збудник передається і людині, тому хворіють і тварини і люди (чума, бруцельоз, сказ, туляремія, сибірка, орнітоз, лептоспіроз та ін.).

» *сапронози* — джерелом збудника для людини є об'єкти неживої природи (хвороба легіонерів, кишковий ієрсиніоз).

Механізми і шляхи передачі

збудників інфекційних захворювань

Від хворих до здорових збудники можуть передаватися за допомогою різних механізмів і шляхів: **Механізми передачі:**

▸ *фекально-оральний* — шляхи передачі: аліментарний (харчовий), водний, побутовий. Має місце при холері, дизентерії, гепатиті А та ін.;

▸ *аерогенний (через повітря)* — шляхи передачі: повітрянокрапельний (при грипі, кору, краснусі) і повітряно-пиловий (при туберкульозі, кашлюку та ін.);

▸ *контактний* — прямий шлях (рукошлякування — стафіло- і стрептодермії); статевий контакт (сифіліс, гонорея); непрямий контакт — обробка тушок тварин (сибірка, чума), через предмети побуту (дифтерія шкіри);

- *вертикальний* (трансплацентарний, внутрішньоутробний) — від матері до плода при внутрішньоутробному розвитку (ВІЛ, сифіліс);

- *трансмисивний* — через укуси комах (блохи, комарі, москіти, воші) — чума, малярія, поворотний і висипний тифи;

- *артифіціальний* (від лат. *artificial* — штучний) — створений штучно медициною, пов'язаний із парентеральними діагностичними та лікувальними процедурами.

Шляхи — парентеральний, гемотрансфузійний, ятрогенний (гепатит В, ВІЛ та ін.).

У боротьбі з інфекційними захворюваннями першорядне значення мають спільні заходи, серед яких санітарний благоустрій населених пунктів, охорона вододжерел, санітарно-харчовий нагляд, рання діагностика, швидка ізоляція і госпіталізація хворих, обстеження навколишніх осіб на бацило носійство.

Велике значення мають дезінфекція, дезінсекція та дератизація. *Дезінфекція* — знищення мікроорганізмів на об'єктах зовнішнього середовища за допомогою хімічних засобів; *дезінсекція* — знищення комах — переносників збудників інфекційних хвороб; *дератизація* — знищення гризунів — джерел деяких патогенних мікробів.

Система інформації та заходи профілактики деяких особливо небезпечних інфекцій обумовлені міжнародними угодами (конвенцією), тому їх називають конвенційними. Наприклад, при чумі, холері, віспі, жовтій лихоманці, лихоманці Ебола.

Боротьба з епідемічними хворобами будується на основі заходів, спрямованих на всі ланки епідемічного процесу, але при кожному захворюванні акцент робиться на найбільш важливій ланці. Наприклад, боротьба з кишковими інфекціями будується на перериванні шляхів передачі інфекції, а при повітряно-крапельних інфекціях — створенні колективного імунітету на основі масової вакцинації.

Знання закономірностей розвитку епідемічного процесу є основою ефективної боротьби з інфекційними хворобами.

Класифікація інфекційних хвороб

Систематизація накопичених даних про природу інфекційних хвороб представлена у вигляді класифікації, тобто розподіл їх за окремими групами, в межах яких подібні між собою хвороби об'єднані якоюсь загальною для них ознакою і водночас відрізняє їх від інших інфекційних хвороб. Інфекційні хвороби за *етіологічним фактором*:

- бактеріальні;
- спірохетозні;
- протозойні;
- вірусні;

- хламідійні;
- інфекції, етіологія яких невідома;
- захворювання, викликані гельмінтами.

Класифікація інфекційних хвороб залежно від *локалізації збудника* в організмі зараженого і *механізму його передачі* (за Л. В. Громашевським):

- » кишкові інфекції з фекально-оральним механізмом передачі збудника;
- » інфекції дихальних шляхів із крапельним механізмом передачі;
- » кров'яні інфекції з трансмісивним механізмом передачі;
- » інфекції зовнішніх покривів, при яких збудник найчастіше передається за допомогою контакту.

ВЧЕННЯ ПРО ІМУНІТЕТ

Термін «імунітет» (від лат. *immunitas* — звільнення, позбавлення) означає несприйнятливість організму до дії інфекційних і неінфекційних факторів, що володіють генетичною чужорідністю. Імунітет являє собою еволюційно сформовану складну систему відповідних реакцій організму, в основі яких закладено універсальний біологічний принцип «заборони реакції на своє». Саме тому імунні реакції формуються на фактори, що володіють генетичною чужорідністю.

Наука, що вивчає питання імунітету, називається *імунологією* і розглядає широкий спектр фундаментальних біологічних явищ, у тому числі механізми захисту від збудників інфекційних захворювань; імунологію пухлинного росту; встановлення генетичних зв'язків серед представників рослинного і тваринного світу; імуногематологію, імуногенетику, імуногістохімію, імунодіагностику, імунотерапію, імунопрофілактику, імунологію ембріогенезу, імунопатологію.

Захист організму від агресивного впливу генетично чужорідних факторів досягається трьома основними механізмами:

- неспецифічна резистентність;
- вроджений (видовий або спадковий) імунітет;
- набутий імунітет.

Неспецифічна резистентність

Неспецифічна резистентність — захисний акт організму, обумовлений механічними, фізико-хімічними, клітинними, гуморальними, а також фізіологічними захисними реакціями, спрямованими на збереження сталості внутрішнього середовища і відновлення порушених функцій організму.

Неспецифічна резистентність — основний механізм захисту організму від шкідливої дії агресивних агентів внутрішнього і зовнішнього середовища, в той час як вроджений і набутий імунітет — додаткові фактори, що компенсують недостатність факторів неспецифічної резистентності щодо певних патогенів.

Відмінною особливістю неспецифічної резистентності є те, що вона здійснюється без включення специфічних імунологічних механізмів і не супроводжується спеціальною перебудовою імунної системи.

Основні компоненти неспецифічної резистентності:

Шкіра — виконує функції механічного, хімічного і біологічного бар'єру для мікроорганізмів. Механічний бар'єр обумовлений непроникністю непошкоджених шкірних покривів для більшості патогенних бактерій. Хімічний — продуктами секреторної функції розташованих у ній потових і сальних залоз — оцтової, молочної та жирних кислот, деяких ферментів, які проявляють бактерицидну дію. Крім того, на шкірі розташовані постійні мешканці — представники мікробіоти (біологічний бар'єр), які антагоністично діють на деякі види патогенної мікрофлори.

Слизові оболонки — виконують функції механічного та хімічного бар'єру (бактерицидна дія різних секретів, ферменту лізоциму, кисла реакція, імуноглобулін А, інтерферон та ін.).

Шлунково-кишковий тракт — знешкоджує мікроорганізми завдяки багатьом захисним факторам, включаючи шлунковий сік, бактерицидна здатність якого пов'язана з соляною кислотою, пристінкове травлення, муциновий шар, що вкриває епітеліальні клітини, та їх постійне оновлення протягом відносно короткого терміну, антагоністична дія мікробіоти, коротколанцюгові жирні кислоти, комплемент, лізоцим, інтерферон, лактоферин,

лактопероксидаза, секрет ентероцитів з ацидофільними гранулами.

Гуморальні фактори включають бактерицидні компоненти крові (лізоцим, інтерферон, комплемент, нормальні антитіла, опсоніни, ферменти, інтерлейкіни, простагландини, тромбоцитоактивуючий фактор, β -лізин, еритрин, С-реактивний білок).

Важливе значення в характеристиці проявів неспецифічної резистентності має фізіологічно зумовлена клітинна, тканинна, органна і системна ареактивність. *Ареактивність* спрямована на підтримку фізіологічного гомеостазу в організмі. Її механізм пов'язаний із відсутністю специфічних рецепторів до інфекційних агентів на поверхні клітин, що приводить до неможливості зараження.

Вроджений (видовий, спадковий) імунітет

Вроджений імунітет — особливий вид захисту організму, який склався за селективним принципом у процесі еволюції. Він притаманний певному виду тварин або людині, є у індивідуума з моменту народження і, оскільки забезпечує генетично обумовлену резистентність до збудників деяких захворювань у певних видів, його називають ще *видовим*. Він передається спадковим шляхом від одного покоління іншому, тому його ще називають спадковим.

Прикладами видового імунітету є несприйнятливість людини до збудників чуми собак і рогатої худоби, а у тварин — несприйнятливість до гонореї, сифілісу, черевного тифу та інших антропонозних захворювань.

Він також, як і описані вище фактори неспецифічної резистентності, базується на клітинній, тканинній та органній ареактивності.

Фагоцитоз

Серед інших давніх неспецифічних форм захисних реакцій організму важливу роль відіграють *запалення* і *фагоцитоз*. У відповідь на проникнення мікроба і шкідливу дію на тканини організм відповідає захисною реакцією у вигляді запалення, яке розігрується як у місці проникнення патогену, так і в прилеглому

лімфатичному вузлі. Залучення до реакції лімфатичного вузла забезпечує органічний взаємозв'язок між неспецифічною резистентністю, вродженим і набутим імунітетом.

У місці запалення мають місце поетапні складні зміни мікроциркуляції русла, системи крові та сполучної тканини, які спрямовані на усунення шкідливого агента і відновлення пошкодженої тканини. При цьому виробляються лейкотоксин, лейкопенічний фактор, медіатори запалення, в результаті чого відбувається активація лейкоцитів, досягається їх скупчення, в зоні інфекта утворюється грануляційний вал із фагоцитарних елементів, які перешкоджають подальшому поширенню збудника.

Центральною ланкою запальної реакції є фагоцитоз, значення якого в імунітеті було обґрунтовано І. І. Мечниковим, за що вчений був удостоєний Нобелівської премії.

Фагоцитоз (грец. *phagos* — пожити і *cytos* — клітина) — процес активного поглинання клітинами організму прониклих до нього чужорідних частинок, у тому числі мікробів.

Клітини організму, які беруть участь у цьому процесі, називаються *фагоцитами*. Вони поділяються на мікрофаги і макрофаги. До *мікрофагів* належать гранулоцити (нейтрофіли, еозинофіли і базофіли) — рухливі клітини, які першими проникають в осередок запалення. До *макрофагів* належать як рухомі клітини (моноцити крові, полібласти, гістіоцити та ін.), так і нерухомі (фіксовані), які знаходяться в печінці (зірчасті клітини Купфера), селезінці, лімфатичних вузлах, тимусі, ендотелії судин).

Усі одноклітинні фагоцити разом з їх кістково-мозковими попередниками об'єднані в систему моноклеарних фагоцитів (СМФ).

Ефект фагоцитозу, який може бути завершеним або незавершеним, і зумовлює розвиток запалення.

Стадії фагоцитозу:

1. Наближення фагоциту до об'єкта поглинання. Досягається за рахунок утворення в осередку проникнення інфекта хемотаксичних факторів.
2. Адсорбція мікроорганізму на поверхні фагоциту.
3. Поглинання.

4. Утворення фагосоми та її злиття з лізосомою — вакуоллю, в якій міститься понад 80 ферментів з різною здатністю розщеплювати ліпіди, вуглеводи, білки.

5. Кілінг (внутрішньоклітинна інактивація мікроба).

6. Ферментативне перетравлення і видалення мікробних елементів, що залишилися.

Фагоцитоз може бути *завершеним*, який приводить до загибелі захопленого мікроба, і *незавершеним*, при якому мікроби не гинуть. Якщо відсутні останні дві із зазначених вище стадій, то це незавершений фагоцитоз. При цьому процес втрачає захисну функцію, бактерії всередині макрофагів розносяться по організму. Для більшості антропонозних інфекцій фагоцитоз є незавершеним, його кінцевим результатом є загибель фагоциту і розвиток запалення. Прикладом незавершеного фагоцитозу є фагоцитоз гонококів, туберкульозних паличок і лейшманій.

Фагоцитоз як фактор неспецифічної резистентності є тією системою організму, що відповідальна за руйнування і виведення патогену з організму. Однак він здійснюється неізолювано від усіх інших факторів неспецифічної резистентності.

До факторів, які *прискорюють і підсилюють фагоцитоз*, належать солі кальцію, магнію, електроліти, комплемент, антитіла (опсоніни, бактеріотропіни, бактеріолізینی), лімфокіни, гістамін, пірогенні речовини.

До факторів, які, навпаки, *пригнічують фагоцитоз*, належать різка зміна холоду і тепла, ультрафіолетові промені, радіація, патогенні мікроорганізми та їх токсини, лейкоцидин, ліпополісахариди бактерій та їх капсули, муцини, стероїди, аміназин, десенсибілізуючі речовини і протизапальні препарати.

Важливим у розумінні значення фагоцитозу є те, що, крім виконання функцій неспецифічної резистентності, фагоцитозу належить абсолютна відповідальність за розвиток і прояв різноманітних ефектів набутого імунітету. Це пов'язано з тим, що фагоцитоз (завершений або незавершений) переводить патоген, що потрапив в організм, в імуногенну форму, на яку здатні відповідним чином реагувати системи набутого імунітету. Без фагоцитозу набутий імунітет не формується і не проявляється.

Набутий імунітет

Набутий імунітет — специфічна несприйнятливість організму до чужорідних субстанцій (антигенів), що набувається організмом у результаті перенесеного захворювання або іншої взаємодії з антигеном, наприклад, за допомогою імунних препаратів.

Таким чином, на відміну від неспецифічної резистентності і видового імунітету, набутий імунітет створюється в процесі життя людини і являє собою результат взаємодії з патогенними мікроорганізмами. Набутий імунітет завжди високо специфічний, тобто формується строго на певний вид або штам мікроорганізмів.

Залежно від походження набутий імунітет поділяється на природний і штучний, а за механізмами набуття — на активний і пасивний.

Природний активний — формується в результаті інфікування людини вірулентними штамми мікроорганізмів (постінфекційний).

Природний пасивний (вертикальний, плацентарний, материнський) — формується в результаті передачі імунних антитіл через плаценту від матері до плоду.

Штучний активний — формується в результаті вакцинації і зберігається відносно довго.

Штучний пасивний — формується в результаті введення сироваток або імуноглобулінів і зберігається недовго (3–4 тижні).

Таким чином, активний набутий імунітет визначається специфічною реакцією імунної системи на введений антиген, а пасивний — введенням в організм готових продуктів імунної реакції.

Крім того, існують:

» *стерильний* імунітет — зберігається в організмі і після зникнення мікробів (при скарлатині, холері), а також після вакцинації;

» *нестерильний* — зберігається лише протягом перебування мікроба в організмі (при туберкульозі та ін.);

» *антимікробний* (протівірусний, антибактеріальний, протигрибковий) — спрямований на несприйнятливості до мікробів;

» *антитоксичний* — проти токсинів.

Імунна система людини, імунокомпетентні клітини

Імунна система людини — сукупність усіх лімфоїдних органів і скупчень лімфоїдних клітин в органах і тканинах, об'єднаних морфологічно і функціонально. Ось чому поняття «лімфоїдна система» — морфологічний синонім поняттю «імунна система». У ній розрізняють центральні органи та периферичні відділи.

До *центральных* належать вилючкова залоза (тим ус), сумка Фабриціуса — бурса (у птахів), кістковий мозок. Це органи відтворення клітин імунної системи. Тут відбуваються «народження», розмноження (проліферація), диференціювання і навчання так званих «імунокомпетентних клітин». Клітини, які здатні розпізнавати антиген і відповідати імунною реакцією, називають імунокомпетентними.

До *периферичних* — селезінка, апендикс, мигдалини глоткового кільця, групові лімфатичні фолікули (пейєрові бляшки), лімфатичні вузли, кров, лімфа та ін. У цих органах розмножуються і зазнають остаточного диференціювання імунокомпетентні клітини і саме тут відбувається знешкодження антигенів.

Т-лімфоцити та їх функції

Т-лімфоцити забезпечують *клітинну імунну відповідь* (протівірусну, трансплантаційну, протипухлинну, гіперчутливість уповільненого типу (ГУТ)), визначають силу і тривалість імунної реакції. На їх частку припадає 40–70% всіх лімфоцитів. Т-лімфоцити відіграють провідну роль в імунному нагляді. При ослабленні їх функцій підвищується схильність до різних інфекцій, підвищується небезпека розвитку пухлин, автоімунних захворювань (коли власні тканини організму сприймаються як чужі).

Класифікація Т-лімфоцитів за *функціональною активністю*:

» *T-хелпери* (помічники) — стимулюють В-лімфоцити на вироблення антитіл, а також справляють стимулюючу дію на роботу фагоцитів (моноцитів);

» *T-супресори* — пригнічують функції В-лімфоцитів;

» *T-кілери* (вбивці) — руйнують клітини-мішені (мутантні клітини, пухлинні клітини, клітини чужорідних трансплантатів, клітини, заражені вірусом);

» *T-ефектори* (прискорювачі, ампліфайери) — беруть участь у збільшенні чисельності інших Т-лімфоцитів, володіють цитотоксичністю, здатні руйнувати антиген;

» *T-лімфоцити*, що володіють імунологічною пам'яттю.

В-лімфоцити та їх функції

В-лімфоцити забезпечують *гуморальну імунну відповідь*. Після контакту з антигеном Т-лімфоцити хелпери передають сигнал на В-лімфоцити, які трансформуються в плазматичні клітини, які і є продуцентами антитіл (імуноглобулінів). Ці речовини виділяються в плазму крові, звідси назва «гуморальний імунітет» (від слова *humor* – рідина). Після вироблення антитіл проти певного антигену частина В-лімфоцитів перетворюється в клітини пам'яті, які при повторній зустрічі з антигеном мобілізують імунітет на його знищення. На частку цих клітин припадає близько 15% всієї лімфоїдної популяції. При першій зустрічі імунокомпетентних клітин з антигеном (первинна імунна відповідь) спочатку з'являються імуноглобуліни М, потім G і пізніше — А. При вторинній (повторній) відповіді на антиген відразу виробляються імуноглобуліни G.

Антигени

Антигени (від грец. *anti* — проти і *genos* — народження) — генетично чужорідні органічні речовини, які при введенні в організм здатні викликати утворення специфічних антитіл і з'єднуватися з ними. Антигенами можуть бути речовини білкової природи, сполуки білків, ліпідів і полісахаридів, мікроби та їх токсини, клітини тварин і рослин, чужорідні сироватки тощо.

Властивості антигенів:

- 1) генетична чужорідність;
- 2) антигенність — міра антигенної якості, яка визначається здатністю викликати утворення антитіл;
- 3) імуногенність — здатність створювати імунітет;
- 4) специфічність — антигенні особливості, завдяки наявності яких антигени відрізняються один від одного, виражається в здатності антигенів взаємодіяти тільки з тими антитілами, які виробилися у відповідь на введення даного антигену. За специфічність антигену відповідають певні ділянки його молекули, що називаються детермінантами (або епітопами). Специфічність антигену визначається набором детермінант.

Детермінанта — ділянка молекули антигену, до якої продукуються специфічні антидетермінанти (активні центри антитіл);

- 5) колоїдний стан — денатуровані білки втрачають антигенні властивості, кристалічні речовини не мають антигенних властивостей;
- 6) розчиненість у тканинних рідинах;
- 7) крупномолекулярна структура.

Класифікація антигенів

Повноцінні антигени — здатні викликати в організмі утворення імуноглобулінів або сенсibiliзацію лімфоцитів і реагувати з ними. Властивості повноцінних антигенів мають білки, нуклеїнові кислоти, складні полісахариди.

Неповноцінні антигени (гаптени) — низькомолекулярні речовини, які в звичайних умовах не викликають утворення антитіл або сенсibiliзацію лімфоцитів, однак при зв'язуванні з високомолекулярними молекулами — білками-провідниками («шлеперами») набувають властивості повноцінних антигенів. До гаптенів належать ліпіди, складні вуглеводи, деякі лікарські препарати.

Алергени — антигени або гаптени, які при повторному попаданні в організм викликають алергічну реакцію.

Автоантигени — антигени, утворені з білків власних тканин, що змінили свої фізико-хімічні властивості під впливом різних

факторів (токсини і ферменти бактерій, лікарські речовини, опіки, обмороження, опромінення). Такі змінені білки стають чужорідними для організму, і організм відповідає виробленням антитіл, тобто виникають автоімунні захворювання.

Від хімічної будови антигену залежить вид імунної відповіді. Ідеальною характеристикою антигену є білки або крупномолекулярні комплекси ліпопротеїдів. На такі антигени, як правило, формується гуморальний імунітет. На неповні антигени (гаптени) відповідні реакції проявляються за механізмами клітинного імунітету.

Антигенна структура мікробної клітини

Інфекційні антигени — це антигени бактерій, вірусів, грибів, найпростіших.

Різновиди бактеріальних антигенів:

- 1) групоспецифічні (зустрічаються у різних видів одного роду або сімейства);
- 2) видоспецифічні (зустрічаються у різних представників одного виду);
- 3) типоспецифічні (визначають серологічні варіанти — серовари, антигеновари — всередині одного виду).

Залежно від локалізації в бактеріальній клітині розрізняють:

- О-антиген (соматичний) — полісахарид, входить до складу клітинної стінки бактерій, термостабільний (витримує кип'ятіння протягом 1–2 годин), хімічно стійкий (витримує обробку формаліном і етанолом), має властивості ендотоксину;
- Н-антиген (джгутиковий), входить до складу бактеріальних джгутиків, основа його — білок флагелін, термолабільний;
- К-антиген (капсульний), входить до складу капсули бактерій, полісахаридної або поліпептидної природи. К-антигени поділяють на термостабільні і термолабільні;
- Ві-антиген — полісахарид, входить до складу вірулентних штамів сальмонел, має виражені імуногенні властивості, термостабільний;

▶ протективні антигени — білкової природи, термолабільні, входять до складу збудників сибірки, чуми, бруцельозу, туляремії, кашлюку.

Антитіла

Антитіла (імуноглобуліни) — це білки сироватки крові та інших біологічних рідин людини або тварин, які синтезуються у відповідь на введення антигену і володіють здатністю специфічно взаємодіяти з антигеном, що викликав їх утворення. Вони складають близько 30% всіх білків сироватки крові. Їх виробляють В-лімфоцити (плазматичні клітини). Антитіла були відкриті в 1890 р. Е. Берінгом і С. Кісато.

В організмі людини присутні п'ять класів імуноглобулінів: IgG, IgM, IgA, IgD, IgE. Вони відрізняються за молекулярною масою, складом і властивостями.

Імуноглобуліни всіх класів — білки з четвертинною структурою, тобто їх молекули побудовані з декількох поліпептидних ланцюгів. Молекула імуноглобулінів кожного класу має схожу будову, Y-подібну форму і складається з чотирьох поліпептидних ланцюгів — двох важких і двох легких, пов'язаних між собою дисульфідними містками.

Легкі, або *L*-ланцюги (від англ. *light* — легкий) — ідентичні і є загальними для всіх класів імуноглобулінів, а важкі, або *H*-ланцюги (від англ. *heavy* — важкий) у кожного класу імуноглобулінів різні.

Типи *H*-ланцюгів позначаються грецькими буквами, відповідними латинському позначенню того чи іншого класу імуноглобулінів: γ (гамма) — ланцюги для IgG; α (альфа) — ланцюги для IgA; μ (мю) — ланцюги для IgM; δ (дельта) — ланцюги для IgD; ϵ (іпсилон) — ланцюги для IgE.

Кожний ланцюг складається з постійної ділянки з кінцевою карбоксильною групою і варіабельною ділянкою з амінною кінцевою частиною. При розщепленні імуноглобулінів протеолітичним ферментом папаїном вони розпадаються на фрагменти:

- *Fab*-фрагмент (від англ. *fragment antigen binding* — антигензв'язуючий антиген) — одновалентний, активно з'єднується з антигеном (його детермінантою);

- *Fc*-фрагмент (від англ. *fragment crystalline* — кристалічний), який легко кристалізується, що і послужило підставою для його позначення. Цей фрагмент активністю антитіл не володіє, тобто не з'єднується з антигеном, але взаємодіє з клітинами імунної системи: нейтрофілами, макрофагами та ін., що несуть на своїй поверхні рецептори для цього фрагмента, опосередковує зв'язування комплементу.

Антигензв'язуючий центр молекули імуноглобуліну (*Fab*фрагмент) локалізований в амінному кінці молекули і утворений гіперваріабельними сегментами ділянок *H*- і *L*-ланцюгів. Він комплементарний детермінанті антигену за принципом «ключ — замок». Антитіло зв'яжеться з антигеном (ключ потрапить у замок) тільки в тому випадку, якщо детермінантна група антигену повністю вміститься в щілину активного центру антитіл.

Імуноглобуліни містяться в різних біологічних рідинах людського організму. Їх поділяють на зовнішні (жіноче молозиво і молоко, слина, слиз, виділення травного тракту і сечостатевих шляхів) і внутрішні (сироватка крові, синовіальна рідина, сперма, спинномозкова рідина). У зовнішніх секретах у найбільшій концентрації містяться IgA (90%), а у внутрішніх — IgG (90%).

Біологічні властивості імуноглобулінів

IgG — основний клас антитіл, що складає до 70–80% від усіх імуноглобулінів сироватки крові. Вони вільно проходять крізь стінку капілярів. Це єдиний клас антитіл, які проникають крізь плаценту і забезпечують імунологічний захист новонародженого в перші місяці його життя. Завдяки високому вмісту в сироватці крові IgG мають найбільше значення в протиінфекційному імунітеті. Про ефективність вакцинації судять за їх наявністю в сироватці крові.

Вони найбільш активно пов'язують антигени бактерій, екзотоксини, віруси. З розчинними антигенами вступають у реакцію преципітації, з корпускулярним (бактерії та інші клітини) — в реакцію аглютинації і лізису, нейтралізують віруси і токсини.

IgM — складають 5–10% від усіх імуноглобулінів сироватки, є антитілом первинної відповіді (першими виробляються у відповідь

на інфекцію). Молекула IgM містить 10 активних центрів, вони в багато разів активніше IgG, стимулюють різні ланки імунітету, активують систему комплементу, мають аглютинуючу активність, виявляють сильний опсонізуючий ефект.

IgA (сироваткові і секреторні) — складають 15–20% від усіх імуноглобулінів. Сироваткові IgA містяться в сироватці крові, секреторні — відповідно в секретах слинних і слізних залоз, молоці, на слизових оболонках дихальної та сечостатевої систем.

Основна кількість IgA знаходиться не в сироватці крові, а на поверхні слизових оболонок. Секреторні IgA визначають місцеву імунну реакцію. Молекули IgA не зв'язують комплемент, не здатні вступати в реакції аглютинації, преципітації, лізису. Основна їх біологічна функція полягає в захисті слизових оболонок від інфекційних агентів: вони пов'язують антигени і перешкоджають їх прикріпленню до поверхні слизових оболонок. Дефіцит IgA (вроджений або набутий) може призводити до повторних інфекцій, автоімунних порушень, алергії. Антитіла даного типу знаходяться ближче за інші до зовнішнього середовища, тому першими беруть на себе захист організму від впливу патогенів.

IgE — реагіни, відповідальні за феномен ГУТ (гіперчутливість уповільненого типу). У нормі практично відсутні в крові, але якщо імуноглобулін E підвищений — це може свідчити про схильність організму до алергічної патології, так званої atopії (наприклад, atopічний дерматит).

IgD — питання про конкретну форму участі в імунних процесах залишається відкритим. Ймовірно, беруть участь в індукції імунологічної толерантності, обумовлюють деякі автоалергічні реакції (системний червоний вовчак, ревматизм, при патології щитоподібної залози).

IgE і IgD містяться в сироватці крові в малій кількості. Найбільш значущими для аналізу стану імунної системи і постановки діагнозу є IgM, IgA і IgG.

Механізми імунної відповіді

Існує два види імунної відповіді. Один із них здійснюється антитілами (гуморальний), а інший — клітинами (клітинний). Основними імунокомпетентними клітинами, відповідальними як

за клітинний, так і за гуморальний імунітет, є *лімфоцити*. Залежно від походження ці клітини ділять на дві великі групи: Т-лімфоцити (тимусозалежні) і В-лімфоцити (бурсозалежні).

Початковий етап розвитку імунної відповіді пов'язаний із міграцією, проліферацією і диференціацією стовбурових (вихідних) клітин, зосереджених у людини в кістковому мозку. Звідси стовбурові клітини, підкоряючись гуморальній регуляції, надходять у первинні лімфоїдні органи, де вони отримують «інструктаж», що визначає їхню подальшу диференціацію та функцію у відповідь на зустріч із антигеном. З первинного лімфоїдного органа клітини розселяються в різні відділи периферичної лімфоїдної тканини, де і здійснюють знешкодження антигенів.

Первинним лімфоїдним органом, контролюючим клітинно-обумовлену імунну відповідь, є виличкова залоза (*thymus*). Стівбурові клітини, що отримують «інструктаж» у тимусі, називаються Т-лімфоцитами.

Інший первинний лімфоїдний орган — *bursa* (сумка) Фабриціуса у птахів, звідси назва В-лімфоцити. Видалення фабрицієвої сумки у птахів призводить до вибіркового пригнічення здатності виробляти антитіла. У ссавців, у тому числі у людини, фабрицієва сумка відсутня. Раніше припускали, що цю функцію виконують кістковий мозок, мигдалини, червоподібний відросток, групові лімфатичні фолікули (пейєрові бляшки), міжепітеліальні лімфоцити та ін. На сьогодні функцію фабрицієвої сумки у людини виконує кістковий мозок, проте історично назва В-лімфоцити залишилася.

Таким чином, В-лімфоцити у людини беруть початок від стівбурових кровотворних клітин кісткового мозку. Ними контролюється антитільна відповідь, тобто виконується функція гуморального імунітету.

Особливості формування гуморального імунітету

Матеріальну основу гуморального імунітету складають імунні антитіла — імуноглобуліни, що відрізняються від нормальних глобулінів сироватки крові тим, що їх видозмінений синтез відбувається під впливом антигену, який накладає на них відбиток

свої будови. У результаті в імуноглобулінів виникає певна схожість у будові полярних (периферичних) груп з детермінантою антигену. Детермінанта антигену складається з амінокислот, полісахаридів і ліпідів, відповідальних за антигенну специфічність. Під впливом антигенних детермінант синтез імуноглобуліну змінюється так, що кінцеві ділянки його поліпептидних ланцюгів набувають комплементарної антигену будови.

Антиген і антитіло мають протилежні заряди, це забезпечує їх взаємодію (рис. 1.36).

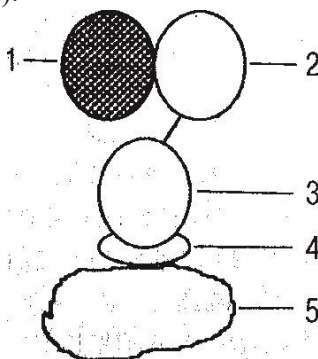


Рис. 1.36. Схема взаємодії молекул антигену і антитіла: 1 — молекула Аг; 2 — Fab-фрагмент молекули Ат (здатний зв'язуватися з антигенною детермінантою антигену); 3 — Fc-фрагмент молекули Ат, обумовлює такі функції антитіл, як зв'язування комплексу, з'єднання з макрофагами і транспорт крізь клітинні мембрани; 4 — комплемент, тобто система імунологічно активних білків сироватки крові; 5 — макрофаг

Алгоритм імунної відповіді за гуморальним типом 1.
Проникнення антигену.

2. Поглинання антигену і поява інформації про нього у макрофага.

3. Передача інформації Т-хелперам.

4. Т-хелпери сприяють активації В-клітин. Утворюються клітини пам'яті.

5. В-клітини перетворюються в плазматичні клітини, здатні до синтезу антитіл.

6. Плазматична клітина виробляє саме ті антитіла, які потрібні для боротьби з антигеном, що потрапив до організму. Вони зв'язують його, утворюючи імунний комплекс.

7. Комплекс антиген—антитіло захоплюється макрофагом і руйнується.

Особливості формування клітинного імунітету

Якщо матеріальну основу гуморального імунітету складають антитіла, то клітинного — імунні макрофаги, лімфоцити з цитотоксичною активністю. Гуморальний імунітет завжди стерильний, клітинний — як стерильний, так і нестерильний. Гуморальний імунітет виробляється проти повних антигенів, клітинний — проти неповних антигенів.

Основною структурною одиницею клітинного типу імунної відповіді, що забезпечує його результат, є Т-лімфоцит. Участь Т-лімфоцитів у клітинній імунній відповіді складається з чотирьох етапів:

- зв'язування антигену;
- проліферація лімфоцитів;
- продукція медіаторів;
- безпосередня цитотоксична дія.

Алгоритм імунної відповіді за клітинним типом

1. Антиген зустрічає перші перешкоди — шкіру і т. д.
2. Макрофаг поглинає антиген і представляє його на мембрані.
3. Інформація про антиген передається Т-хелперам.
4. Т-хелпери сприяють формуванню клону Т-кілерів. Утворюються клітини пам'яті.
5. Т-кілери здатні руйнувати чужі клітини та клітини, які заражені вірусом.

Противірусний імунітет

Обов'язковий внутрішньоклітинний паразитизм багато в чому визначає специфічність механізмів противірусного захисту. Противірусний імунітет включає як гуморальні, так і клітинні фактори.

Гуморальні фактори

Включення імунних механізмів захисту починається відразу після проникнення антигену в організм. Розпізнавання більшості

антигенів в індуктивну фазу розвитку гуморального імунітету здійснюється як Т-, так і В-лімфоцитами. У гуморальній імунній відповіді на вірусний збудник в основному беруть участь імуноглобуліни трьох класів: М, G, А. Первинна імунна відповідь починається з синтезу низькоафінних імуноглобулінів М з подальшим перемиканням на синтез IgG і IgA.

Віруси на стадії позаклітинного поширення інактивуються віруснейтралізуючими антитілами. **Механізми цього процесу різні:**

» реакція вірусної частинки з імуноглобуліном (комплекс Аг–Ат) може перешкоджати приєднанню вірусу до клітинних рецепторів;

» комплекс Аг–Ат піддається посиленому фагоцитозу.

Для вірусів, що поширюються гематогенно (збудників поліомієліту, кору, вітряної віспи), характерна елімінація з організму механізмами гуморального імунітету, пов'язаними з виробленням сироваткових імуноглобулінів. При цьому сироваткові антитіла, захищаючи організм від системної інфекції, не впливають на виживаність вірусу в місці його проникнення.

Віруси, що розмножуються безпосередньо в слизових оболонках (наприклад, аденовіруси, вірус грипу), як правило, викликають захворювання, що відрізняються коротким інкубаційним періодом. Важливе значення в цих випадках через запізнення імунної відповіді має такий неспецифічний фактор захисту, як інтерферон. Крім того, при первинній інфекції в першу чергу включаються механізми місцевого імунітету, обумовленого активністю секреторного імуноглобуліну А.

Існують віруси, які, незважаючи на імунну відповідь, довівно персистують в організмі хазяїна (віруси герпесу, гепатиту, цитомегаловірус); вони можуть інтегруватися в геном хазяїна без клінічних ознак. Можливо, що довічний імунітет заснований на постійному вивільненні в кровотік із клітин малих кількостей вірусного антигену і формуванні інфекційних імунних комплексів.

Клітинні фактори

Велику роль у противірусному захисті відіграє клітинний імунітет, пов'язаний зі сенсibiliзацією відповідних клонів Т-

лімфоцитів та їх цитотоксичністю (Т-ефекторів); активністю макрофагальної системи захисту і так званих «нормальних», або природних кілерів (антитілонезалежний лізис заражених клітин-мішеней).

Віруси, що поширюються по індукованих ними клітинних містках, можуть бути знищені тільки за допомогою реакцій клітинного імунітету.

Розвиток клітинних форм імунного реагування, так само як і гуморальний імунітет, вимагає клітинної кооперації.

Початкові події в клітинній взаємодії включають два етапи:

- прямий фізичний контакт між макрофагом і Т-клітинами або безпосередню дію антигену на клітину;
- синтез і секреція біологічно активних сполук, дію яких на клітину-мішень забезпечує формування ефекторних клітин імунних реакцій.

Сенсибілізовані Т-лімфоцити займають центральне місце в клітинному імунітеті. Завдяки існуванню різних субпопуляцій цих клітин механізми клітинного імунітету різноманітні.

Клітинний імунітет виявляється в двох формах: гіперчутливість уповільненого типу (ГУТ); утворення цитотоксичних Т-лімфоцитів.

Сенсибілізовані Т-лімфоцити і активовані макрофаги руйнують інфіковані клітини, що несуть на поверхні вірусні антигени. Активовані макрофаги можуть впливати безпосередньо і на віріони. Активація макрофагів відбувається під дією лімфокінів. Лімфокіни утворюються сенсибілізованими Т-лімфоцитами в процесі реакції з антигеном (Аг).

Лімфокіни є медіаторами клітинного імунітету. Це розчинні фактори, що виділяються сенсибілізованими Т-лімфоцитами.

Розрізняють:

- лімфокіни-інгібітори (лімфотоксин, імунний інтерферон);
- лімфокіни запалення (беруть участь у ГУТ);
- лімфокіни-стимулятори.

Імунні інтерферони — видоспецифічні білки з дією на РНК- і ДНК-віруси. Вважають, що інтерферони:

» впливають на синтез особливого клітинного білка, який інгібує трансляцію; саме ці білки і пригнічують реплікацію вірусів.

Крім того, інтерферони:

- діють на ТРНК зараженої вірусом клітини;
- гальмують клітинний поділ;
- підвищують активність нормальних кілерів;
- підсилюють фагоцитоз.

Механізм цитолітичної дії лімфоцитів складається з таких етапів:

» специфічна адгезія (прикріплення) клітин-кілерів на клітинах-мішенях (відбувається протягом перших хвилин, вимагає присутності іонів Mg^{++});

» ушкодження клітини-мішені (не менше 10 хвилин, наявність іонів Ca^{++}). Ніяких токсичних субстанцій, що виділяються лімфоцитами, не виявлено. Пошкодження, ймовірно, пов'язане зі зростанням електролітної проникності мембрани клітини-мішені;

» лізис клітини-мішені, що вже не залежить від лімфоцита-кілера, обумовлений осмотичним набуханням через пошкодження мембрани, при цьому відбувається втрата електролітів.

Механізми противірусного клітинного імунітету можуть втратити свою ефективність у результаті маскування вірусних антигенів антитілами. Вірусні антигени можуть заблокувати рецептори лімфоцитів і тим самим зменшити їх цитотоксичність.

Імунопатологічні процеси при вірусних інфекціях

Крім вищезазначених імунологічних механізмів, особливості імунологічних реакцій, що виникають при вірусних захворюваннях, визначають такі імунопатологічні процеси:

- алергічні реакції;
- імунокомплексна патологія;
- руйнування заражених вірусом клітин;
- розвиток аутоімунних реакцій;
- імунодефіцитні стани.

До алергічних реакцій на вірусні антигени належить реакція гіперчутливості уповільненого типу. При вірусних інфекціях ГУТ є формою прояву клітинного імунітету (див. підрозділ «Алергія»).

До імунокомплексної патології відносять хвороби імунних комплексів і збереження інфекційності збудника.

Утворення імунних комплексів (Аг–Ат) при взаємодії вірусів з антитілами є одним із важливих механізмів протівірусного імунітету. Однак імунні комплекси поряд із захисним можуть давати й ушкоджувальний ефект. Імунні комплекси утворюються на поверхні заражених клітин і в рідкому середовищі. Вони можуть:

- циркулювати в кровотоці, міжтканинній рідині;
- відкладатися в уражених тканинах, обумовлюючи запалення;
- вдруге зв'язуватися з різними молекулами — компонентами комплексу, антитілами.

Дрібні імунні комплекси осідають на стінках судин або мембрані ниркових клубочків. Укрупнення імунних комплексів, їх сорбція на стінках судин і тканинах викликає пошкодження органів і тканин і обумовлює «хвороби імунних комплексів» (гломерулонефрит).

Для розуміння сенсу збереження інфекційності вірусу в імунному комплексі і макрофагах треба згадати, що нейтралізація інфекційної активності вірусів антитілами здійснюється двома шляхами:

- › незворотною конформацією структури вірусних білків (в основному глікопротеїдів) за участю комплексу;
- › блокадою вірусних прикріплювальних білків до поверхні клітини-мішені.

У другому випадку можливий інфекційний процес, якщо не всі прикріплювальні білки вірусу заблоковані антитілами; віруси, з'єднані з антитілами, прикріплюються до клітини й інфікують її. При недостатніх концентраціях антивірусних антитіл виникає феномен парадоксального посилення репродукції вірусів, оскільки віруси, оточені молекулами імуноглобулінів, легко проникають у клітину, фіксуючись на її поверхні, що має рецептори до Fc-фрагменту імуноглобуліну. Особливо яскраво цей феномен виявляється при зараженні вірусами макрофагів: вірусні частинки, пов'язані з антитілами, поглинаються макрофагами і розмножуються в них, призводячи до явища незавершеного фагоцитозу (наприклад, при вірусній цитомегалії).

Збереження інфекційної активності вірусу в складі імунних комплексів є однією з причин виникнення хронічних форм вірусних інфекцій.

Ще одним імунопатологічним явищем, що реєструється при вірусних інфекціях, є руйнування заражених вірусом клітин у результаті їх цитолізу. Імунна деструкція заражених клітин відбувається:

- під дією лімфотоксинів, які синтезуються лімфоцитами (неспецифічна ферментативна дія поблизу секреторних клітин);
- цитотоксичною дією Т-лімфоцитів (природних і вірусспецифічних кілерів);
- цитотоксичною дією макрофагів.

Розвиток аутоімунних реакцій при вірусних інфекціях може відбуватися в результаті:

- модифікації власних Аг організму;
- перехресних реакцій між Аг хазяїна і віріоном;
- інтеграції вірусної ДНК в геном хазяїна.

Тимчасові імунодефіцити часто спостерігаються при вірусних інфекціях у зв'язку з процесами, про які говорилося раніше. Але іноді спрямоване ураження імунокомпетентних клітин завдає істотної шкоди імунореактивності. Прикладом останнього може бути ВІЛ-інфекція, яка веде до СНІДу.

Існує кілька способів «вислизання» вірусів з-під імунологічного контролю:

- » пригнічення фагоцитозу;
- » пригнічення Т- і В-систем (пригнічення активності Т-лімфоцитів — віруси грипу, кору, поліомієліту, герпесу, СНІДу; деструкція Т-хелперів — вірус СНІДу; збільшення Т-супресорів — віруси герпесу, кліщового енцефаліту);
- » особлива локалізація збудника, що захищає його від дії імунокомпетентних клітин;
- » поширення вірусів із клітини в клітину без виходу в позаклітинний простір (наприклад, віруси герпесу — по цитоплазматичних містках);
- » поширення вірусів у дочірні клітини при клітинному розподілі;

» багато вірусів викликають злиття сусідніх клітин і поширюються шляхом утворення симпласту (синтицію).

Трансплантаційний імунітет

Методи сучасної хірургії принципово придатні для пересадки будь-яких органів. Ще на початку ХХ ст. була проведена пересадка голови від однієї собаки іншій, яка зберігала життєздатність протягом трьох тижнів.

Сьогодні трансплантологія отримала розвиток як один із найбільш перспективних напрямів хірургії. Це стало можливим завдяки успіхам у корекції трансплантаційного імунітету. Ще в 1944 р. П. Медовар встановив, що повторна пересадка трансплантату шкіри від того самого донора призводить до прискореного його відторгнення. В основі цього лежать феномени трансплантаційного імунітету.

Трансплантаційний імунітет — це реактивність імунокомпетентних клітин проти чужорідних антигенів, які перебувають на поверхневих мембранах клітин трансплантату, пухлинних клітин, а також проти нормальних власних клітин, адсорбованих вірусні та бактеріальні антигени.

Призначення трансплантаційного імунітету — строгий контроль «своїх» антигенів, елімінація генетично чужорідних антигенів, що потрапили в організм, а також власних клітин, що синтезують чужорідні речовини або адсорбують чужорідні антигени.

При трансплантації організм реципієнта розпізнає чужорідні структури і здійснює проти них імунні реакції, що ведуть до відторгнення. Це досягається за рахунок імунного розпізнавання трансплантаційних антигенів або антигенів гістосумісності (HLA).

Трансплантаційні антигени є у всіх ядерних клітинах. Найбільша їх кількість у лімфоїдній тканині, а потім за спадною — в печінці, легенях, кишечнику, нирках, серці, шлунку, аорті, мозку. Відсутні антигени HLA в жировій тканині і на еритроцитах. З клітинних органел у найбільшій кількості трансплантаційні антигени містяться в цитоплазматичних мембранах.

Експериментом доведено, що за умови ідентичності донора і реципієнта за антигенним відношенням (інбредна лінія),

трансплантати, що пересаджують між ними, є *сингенними*, не відторгаються.

Якщо донор і реципієнт належать до різних генетичних ліній, то *алогенні* трансплантати відторгаються. Алогенна тканина відрізняється за одним або декількома антигенами, а імунна система здатна розрізнити продукти єдиної хромосоми.

Більш виражені відмінності за антигенами HLA і відторгнення спостерігаються при *ксеногенних* пересадках між різними видами тварин.

Якщо донор і реципієнт антигенно сумісні (у донора немає антигенів, відсутніх у реципієнта), трансплантат приживляється. У присутності таких виникає імунна реакція відторгнення трансплантату — реакція «хазяїн проти трансплантату» (РХПТ).

Механізми відторгнення трансплантату

При алогенній і тим більше ксеногенній трансплантації розвивається імунологічний конфлікт. Його інтенсивність залежить від ступеня відмінностей антигенів HLA.

Відмирання і відторгнення трансплантату залежать від розвитку судинних анастомозів між трансплантатом і тканиною реципієнта — чим інтенсивніше васкуляризується трансплантат, тим швидше він відривається. Це пов'язано з міграцією лімфоцитів, макрофагів і плазмоцитів з новостворених судинних анастомозів. Чужорідні антигени трансплантату викликають сенсibiliзацію лімфоцитів, що веде до їх міграції в трансплантат і виділення медіаторів.

Розпізнавання антигенів HLA трансплантату відбувається в регіонарних лімфатичних вузлах, у результаті чого формується відповідний клон імунокомпетентних клітин.

Роль клітинних та гуморальних факторів у РХПТ значною мірою визначається природою трансплантату. У разі шкірного трансплантату відторгнення обумовлюється в основному клітинними факторами без участі антитіл. При алотрансплантації нирок ефект відторгнення пов'язаний із факторами як клітинного, так і гуморального імунітету.

Клітинні фактори

Основне значення належить Т-кілерам. Це підтверджується тим, що при механічному видаленні лімфоцитів з грудного протока, впливі імунодепресантів і випромінювання, алотрансплантати приживляються. За допомогою Т-лімфоцитів можливе адаптивне перенесення трансплантаційного імунітету (трансфер-реакція).

Якщо у реципієнта після пересадки трансплантату взяти лімфоцити з регіонарного лімфатичного вузла і ввести інтактній тварині, то подальша трансплантація буде прискорюватися відторгненням. Вона проявляється туберкуліновим типом ГУТ. Суть реакції така: лімфоцити, сенсibilізовані антигеном донора, після васкуляризації мігрують у трансплантат і справляють на його клітини цитотоксичну дію. В результаті впливу Т-кілерів і лімфоцитів порушується проникність цитомембран клітин-мішеней, що призводить до їх пошкодження, потім до руйнування приєднуються лімфотоксин, макрофаги.

Взаємодія сенсibilізованих лімфоцитів із клітинами-мішенями складається з двох фаз:

» розпізнавання детермінант антигену і прикріплення лімфоцитів до клітин-мішеней з утворенням агрегатів (аферентна ланка);

» руйнування чужорідних клітин за рахунок лімфотоксину (еферентна ланка).

Гуморальні фактори

Експериментом доведена можливість перенесення трансплантаційного імунітету з використанням імунної сироватки. Встановлено також, що обробка алотрансплантатів специфічною сироваткою прискорює їх руйнування лімфоцитами і підсилює прояв адаптивного імунітету.

При алотрансплантації часто утворюються гемаглютиніни, гемолізени, цитотоксини і антитромбін. Антитіла до антигенів алотрансплантатів виявляються в низьких титрах, що пов'язано з їх адсорбцією на трансплантаті.

У надгострому відторгненні трансплантату крім антитіл бере участь комплемент. В експерименті показано, що, наприклад, при руйнуванні комплементу отрутою кобри відторгнення трансплантату не відбувається. Роль комплементу в трансплантаційному імунитеті:

- хемотаксичні залучення нейтрофілів за рахунок активації C_3 , C_5 , C_7 при утворенні комплексів Аг–Ат;
- C_3 , C_6 комплементу викликає склеювання тромбоцитів, тромби ведуть до пошкодження трансплантату;
- активація комплементу за рахунок утворення комплексами Аг–Ат веде до лізису ендотелію і згортання крові в трансплантаті під впливом субендотелію, що має здатність до тромбоутворення.

Таким чином, у патогенезі надгострого відторгнення трансплантатів вирішальне значення належить антитілам і комплементу.

Антитіла також підсилюють деструкцію сенсibilізованими Т-лімфоцитами клітин-мішеней, але можуть і сприяти приживленню трансплантату. Це доведено на моделях експериментальних пухлин і отримало назву феномен посилення. Вважають, що даний феномен досягається адсорбцією антитіл на відповідних антигенах трансплантату, що перешкоджає дії сенсibilізованих лімфоцитів.

Реакція «трансплантат проти хазяїна»

Ще в 1916 р. Дж. Мерфі встановив, що при нанесенні на хоріонантоїсну мембрану курячого ембріона клітин кісткового мозку або селезінки дорослих курей з'являються скупчення лейкоцитів і в ембріонів розвивається спленомегалія, тобто виникає трансплантаційна хвороба, яка отримала назву «хвороба рант» (від англ. *runt* — малорослість).

В експерименті на мишах встановлено основні ознаки цієї хвороби: відставання в рості і прирості маси тіла, стійкі проноси, дерматити, спленомегалія, в лімфоїдних фолікулах зникають лімфоцити, настає атрофія і фіброз лімфоїдної тканини, розвивається імунна гемолітична анемія, виникають осередки некрозу в печінці, порушується кровотворення в селезінці, відзначається гіперплазія кісткового мозку, стоншується і

відділяється від дерми епідерміс, виникає кров'яний химеризм — як результат наявності в організмі донорських клітин із відмінним генотипом.

Хвороба рант відтворюється при трансплантації кровотворної та лімфоїдної тканин, клітини яких здатні реагувати на антигени реципієнта.

Реакцію «трансплантат проти хазяїна» (РТПХ) здійснюють алогенні імунокомпетентні клітини за двох умов:

- 1) реципієнт не реагує на клітини донора з невідповідністю HLA;
- 2) при наявності в організмі реципієнта антигенів, відсутніх у трансплантату.

Найбільш активні в РТПХ клітини лімфатичних вузлів: лімфатичний вузол — селезінка — кров — тимус — кістковий мозок.

РТПХ викликають Т-лімфоцити, при їх блокаді РТПХ скасовується. Сутність РТПХ становить взаємодія Т-клітин донора і реципієнта. Т-клітини донора виступають як клітини-ефектори, а Т-клітини реципієнта — як клітини-мішені. Клітинами-ефекторами є Т-кілери з цитотоксичними властивостями. Об'єктом їх дії можуть бути також стовбурові клітини реципієнта.

У результаті взаємної антигенної стимуляції при РТПХ лімфоцити трансформуються в бласти, проліферують і руйнуються Т-кілерами як клітини-мішені.

Для патогенезу РТПХ характерні фазові зміни в лімфоїдній тканині:

» інтенсивна проліферація клітинних елементів у лімфоїдній тканині і тканинах РЕС, що призводить до значного збільшення маси лімфатичних вузлів, селезінки і печінки. У лімфатичних вузлах проліферують в основному донорські клітини, а в селезінці — клітини реципієнта;

» через збільшення загальної кількості клітин у селезінці, перетворення їх у великі бласти і набряк органа розвивається спленомегалія;

» в пізню фазу спостерігається поступове зниження проліферативної активності клітин, що пов'язано з виснаженням реагуючих донорських клітин і руйнуванням клітин реципієнта.

При цьому відбувається атрофія лімфоїдної тканини реципієнта, пригнічується імунологічна реактивність, різко знижується опірність до мікробів, в тому числі до ендогенної мікрофлори, виникають важкі автоімунні процеси, які часто призводять до смерті.

Тривалість РТПХ — від декількох діб до декількох місяців. Смерть може наступити в гострій або хронічній фазі. Одуження можливе в разі:

- виникнення толерантності;
- старіння трансплантованих клітин;
- алергічної загибелі трансплантованих клітин у зв'язку з надлишком антигену;
- утворення блокуючих антитіл до трансплантату;
- індукції ареактивності реципієнта;
- реакції клітин хазяїна проти клітин трансплантату;
- впливу розчинних факторів, що пригнічують РТПХ.

РТПХ у людини найбільш часто розвивається при масивних переливаннях крові. Характерні ознаки розвитку РТПХ: виявляється через 10–30 днів і при смертності 20% (при пересадці кісткового мозку), характеризується дерматитом, жовтушною формою гепатиту, діареєю, розвитком важких імунодефіцитів, атрофією тимуса, некротичними осередками в шкірі і кишечнику.

Іноді при РТПХ відзначається підвищення імунної відповіді на деякі антигени. Це пов'язано з неспецифічною активацією В-клітин хазяїна, що призводить до розвитку автоімунних реакцій та автоантитіл.

Агресія імунокомпетентних клітин трансплантату може призвести до імунодефіциту.

Подолання трансплантаційного імунітету

При пересадці органів і тканин трансплантаційний імунітет долають селекцією донора або пригніченням імунних реакцій реципієнта. Селекція донора спрямована на підбір трансплантату, найбільш сумісного з реципієнтом за антигенним набором. Основним методом селекції донора є типування антигенів системи HLA, яка має чотири блоки генів (A, B, C, O). Відсутність

чужорідних антигенів або наявність одного-двох є позитивним прогнозом на трансплантацію.

Для підбору донора використовують реакцію бласттрансформації в змішаній культурі лімфоцитів (ЗКЛ) і враховують ефект лімфотоксичності.

До введення в практику ЗКЛ для підбору пар донор—реципієнт використовувалася проба *in vivo* на золотистому хом'ячкові, якого опромінювали і якому під шкіру вводили суміш лейкоцитів донора і реципієнта. Ступінь розвитку запалення характеризує несумісність трансплантату і реципієнта.

Типування тканинних антигенів виробляють із використанням набору антилейкоцитарних сироваток, що містять до 500 компонентів. Такі сироватки отримують від жінок, які багаторазово народжували, імунізованих донорів або мавп.

Оскільки допускаються пересадки і при несумісності за одним-двома антигенами HLA, цю невідповідність корегують впливом на імунну систему реципієнта.

Пригнічення імунних реакцій досягається впливом на імунну систему організму фізичними, хімічними і біологічними способами.

Іонізуюча радіація — вже в малих дозах настає деструкція лімфоїдної тканини й інгібіція синтезу. Виявляється в перші години і потім відновлюється. Імунна відповідь на трансплантат знижена до 50 днів. Передозування веде до незворотних змін імунної системи реципієнта і загибелі від вторинних інфекцій. У зв'язку з цим у клініці трансплантації загальне опромінення не проводиться, а вдаються до місцевого опромінення ділянки пересадки. Крім цього, опромінюють трансплантат — кістковий мозок для руйнування імунокомпетентних клітин.

Імунодепресанти — речовини, що інгібують синтез білка, що мають клітинний розподіл і клітинне диференціювання. Основний їх недолік — загальнотоксична дія на організм.

До них належать:

- кортикостероїди;
- антиметаболіти — меркаптопурин, азатіоприн, дезоксиурідин;
- антагоністи фолієвої кислоти;

- цитотоксичні речовини — актиномицин С і О, циклофосфамід.

Необхідний ефект досягається тільки за умови їх застосування до трансплантації або одночасно з нею. Однак слід враховувати побічні дії імунодепресантів на організм: тотальна імуносупресія за рахунок пригнічення Т- і В-системи імунітету, ослаблення резистентності до інфекції, індукція цукрового діабету, запальних захворювань легенів, сечостатевої системи, зростання ракових захворювань.

Одночасно імунодепресанти, наприклад азатіоприн, проявляють тератогенну дію, неспецифічно пригнічують поділ і диференціювання не тільки лімфоїдних, а й інших клітин.

Кортикостероїди (кортизол, кортикостерон та ін.) — регулюють фізіологічні реакції імунітету, впливаючи на диференціювання Т-лімфоцитів, їх міграцію і участь у міжклітинних коопераціях, зменшують вихід макрофагів із кісткового мозку і їх бактерицидну активність, мають протизапальну дію, знижують алергію уповільненого типу.

Антилімфоцитарна сироватка (АЛС) — пригнічує трансплантаційний імунітет. Є гетерологічною сироваткою, яку одержують від тварин, імунізованих антигенами тимуса, селезінки, лімфатичних вузлів, містить аглютиніни і лімфотоксини. АЛС пригнічує реакцію клітинного імунітету, гальмує ГУТ, уповільнює відторгнення трансплантату. При повторному застосуванні викликає алергічну дію і активацію неоплазм.

Циклоспорин А продукується грибом триходерма, має виражену імунодепресантну активність, забезпечує приживлення алогенних і ксеногенних трансплантатів. Основна дія на Т-хелпери.

Імунотоксини — антитіла проти імунокомпетентних клітин, які кон'юговані з А- і В-ланцюгами рицину.

Застосовують також елюати дифтерійного, псевдомонадних токсинів у комплексі з відповідними антитілами.

Трансплантація в клініці

Трансплантація в клініці почалася з пересадки нирок. Зараз цей метод на «клінічному конвеєрі». Зроблені десятки тисяч успішних операцій. У центрі трансплантації підбирають донора, максимально відповідного реципієнту за антигенами HLA. Реципієнт на період підбору донора підключається до штучної нирки.

Для України у зв'язку з Чорнобильською катастрофою особливе значення має пересадка кісткового мозку. Такі операції проводять при лейкоміях, апластичних анеміях, вроджених комбінованих імунодефіцитах.

При дотриманні HLA-сумісності донора і реципієнта хворі живуть ще до п'яти років. Перед трансплантацією хворі отримують великі дози опромінення.

З непарних органів найчастіше трансплантують серце. Першу пересадку здійснив у 1978 році Крістіан Бернард. Труднощі пересадки полягають у тому, що донор повинен мати здорове серце, яке отримують від осіб, які загинули в катастрофах. Відомі випадки, коли хворі по кілька місяців чекають в умовах штучного серця. Особи з пересадженим серцем живуть до дев'яти років.

Є повідомлення про пересадку печінки, легенів і підшлункової залози. Більшість таких хворих помирають протягом декількох місяців після пересадки, хоча описаний випадок, коли хворий із пересадженою печінкою прожив сім років.

Протипухлинний імунітет

Онкологічним захворюванням належить провідне місце в загальній клінічній патології як за поширеністю, багатофакторністю походження, злоякісністю перебігу, так і проблематичністю ефективного лікування.

Характерними особливостями пухлин є нерегульоване розмноження клітин, знижена цитологічна і антигенна диференціація, здатність інвазувати навколишні тканини з формуванням метастазів, викликати їх деструкцію.

В основі виникнення пухлин закладено вихід окремих клітин (уніцентрична теорія) з-під імунологічного нагляду з реверсією властивостей одноклітинного організму. Найчастіше пухлини

виникають у ранньому дитячому віці, коли імунна система не сформувалася, і в літньому, коли вона суттєво ослаблена. Виникненню пухлин сприяють первинні і вторинні імунodefіцити.

Незважаючи на різні теорії походження пухлин, безперечною є думка про те, що в основі їх виникнення лежать соматичні мутації клітин під впливом екзогенних і ендогенних канцерогенів (мутагенів), що володіють імунodeпресивною дією.

Першорядне значення імунної системи в протипухлинному захисті підтверджується такими фактами:

- до ракової тканини формуються антитіла і активується клітинний імунітет;
- пригнічення імунологічної реактивності в експериментальних тварин збільшує частоту виникнення пухлин і прискорює їх зростання;
- застосування імунodeпресантів із приводу автоімунних захворювань підвищує ризик виникнення пухлин.

Пухлинні антигени

Пухлинні клітини є мутантами фізіологічно повноцінних клітинних структур, і це багато в чому ускладнює визначення їх антигенної специфічності. Сироватка вагітних реагує з екстрактами з тканин ракових пухлин, що вказує на антигенну схожість ембріональних і ракових тканин. Будучи антигенно чужорідною для імунної системи організму, пухлинна тканина проте містить антигени, представлені звичайними структурами клітинних мембран, і гетерогенні антигени інших органів і тканин цього організму. Останнє і визначає антигенну пухлиноспецифічність, що виникає в результаті соматичних мутацій.

Залежно від природи мутагенного фактора всі пухлинні антигени поділяються на чотири групи:

- вірусіндуковані (теорія Зільбера);
- індуковані ендо- та екзогенними хімічними канцерогенами (теорія Вірхова);
- раковоембріональні (теорія Конгейма);

- гетероорганні — «свої» для організму, але «чужі» для цієї тканини.

Пухлинотвірна дія кожного з цих факторів має клініко-експериментальне підтвердження. Серед чинників першої групи онкогенність підтверджена більш ніж у 200 видів вірусів як ДНКвмісних (вірус полііоми, SV-40, аденовіруси, вірус папіломи Шоупа), так і РНК-вмісних (вірус саркоми Рауса, Гросса, Роушера, вірус раку молочної залози мишей). Онкогенна здатність цих вірусів полягає в експресії ракового гена — онкогена в клітині хазяїна, внаслідок чого настає пухлинна трансформація клітини.

Серед хімічних чинників вираженою канцерогенністю відрізняються метилхолантрен, дибензантрацен, дибензпірен.

Пухлиноздатність деяких хімічних речовин пов'язана з утворенням метаболітів в організмі. Так, для нітратів — утворення нітритів і нітрозамінів, для бензопірену — утворення 5,6-епоксиду під впливом ферменту арилгідроксилази. Особливе місце при цьому належить ендогенним бластомогенним речовинам. Наприклад, холестерин, трансформуючись у холестен-3-ОН, набуває вираженої онкогенності. Такими ж властивостями володіють деякі метаболіти жовчних кислот.

Відмінною особливістю пухлин, індукованих хімічними сполуками, є низька імуногенність для відповідних систем організму. Це обумовлено тим, що дані пухлинні антигени складаються з гліколіпідного гаптена, приєднаного до незміненого білка хазяїна. Такі антигени не можуть активувати Т-хелпери і включати в антигілогенез В-клітини.

Для третьої групи факторів показано, що в процесі ембріогенезу певні ділянки органів і тканин не підпадають під закономірну морфологічну еволюцію і залишаються після народження на ембріональному рівні розвитку, тобто містяться в організмі як ембріональні, ракові «зачатки» подальшого розвитку пухлини.

Принципово всі антигенні зміни в пухлинній клітині можуть бути зведені:

- до антигенного спрощення, яке проявляється у втраті ізо-антигенів і зниженні синтезу інших антигенів;

- антигенної дивергенції — набуття пухлинною клітиною антигенів інших органів і тканин;
- реверсії антигенів — у появі ембріональних антигенів.

Механізми протипухлинного захисту

Протипухлинний захист досягається механізмами специфічної імунологічної реактивності, системою алогенної інгібіції, регуляцією міжклітинних контактів тощо. Визначальне значення при цьому має тимуснезалежна система природної клітинної резистентності, яка забезпечується спрямованою взаємодією Т-кілерів і макрофагів незалежно від видоспецифічності пухлини.

Макрофаги фагоцитують клітини пухлин і чинять на них цитотоксичну дію. Стимулюють протипухлинну активність макрофагів інтерферон, зімізан, ліпополісахариди, медіатори лімфоцитів і опсоніни. Т-кілери виконують цитотоксичну дію в результаті контакту з цитомембранами пухлинних клітин.

Специфічний протипухлинний захист забезпечується системою імунного нагляду за участю Т-лімфоцитів і доповнюється антитілоутворенням.

Т-лімфоцити-ефектори здійснюють цитотоксичний вплив на пухлинні клітини і руйнують їх. Дія їх строго специфічна. Зниження функції або атрофія тимуса сприяють генералізації пухлинного процесу.

Цитолітичну дію на пухлинні клітини в присутності комплементу надають в основному IgM. Однак ця дія виявляється при високій густині фіксуючих комплемент антитіл. При низькій густині антитіла, фіксуючись на пухлинній клітині, приховують їх чужорідність від цитотоксичної дії лімфоцитів. Найбільш демонстративно дія антитіл проявляється на пухлинах, індукованих онкогенним вірусом.

При спонтанних і індукованих хімічними канцерогенами пухлинах значення антитіл у протипухлинному імунитеті невелике. Антитіла можуть виконувати не тільки гальмівний, але й стимулюючий вплив на розвиток пухлин.

Реакції імунітету та їх практичне значення

Реакції між антигенами і антитілами *in vitro* з метою лабораторної діагностики називають *серологічними* (від лат. *serum* — сироватка), оскільки джерелом антитіл служить сироватка крові. Серологічні реакції застосовуються для ідентифікації та кількісної оцінки Аг (антигенів) або Ат (антитіл), якщо хоча б один специфічний компонент відомий. Тобто або встановлюється наявність специфічних антитіл і їх титр у досліджуваній сироватці крові при використанні відповідного антигенного діагностичного, або ідентифікується Аг мікроорганізмів чи іншого біологічного матеріалу за допомогою діагностичних імунних сироваток.

Тип реакції Аг–Ат, який підходить для даного методу діагностики, значною мірою залежить від фізичного стану Аг. Найбільш поширені типи реакцій Аг–Ат розглянуті нижче.

Інтенсивний розвиток методів імунохімічного аналізу привів до того, що серологічні реакції стали складовою частиною цілого набору реакцій, що відбуваються між антигенами й антитілами, і поняття «реакції імунітету» стало більш широким. Для індикації і кількісної оцінки тієї або іншої речовини антигенної природи нині розроблені способи отримання високоспецифічних (моноклональних) антитіл і високочутливі методи кількісної оцінки компонентів реакції Аг–Ат. Вони пов'язані з кон'югацією Аг і Ат з флюоресцентними барвниками, ферментами, введенням у молекули радіоактивних ізотопів, фіксацією компонентів реакції Аг–Ат на різних типах носіїв. До таких реакцій належать реакції імунофлюоресценції, радіоімунний та імуноферментний методи, імуноблотинг тощо.

Залежно від характеру антигену й умов взаємодії з ним у серологічних реакціях антитіла мають коагуляційну (осаджувальну), нейтралізаційну, іммобілізуючу і лізуючу (розчинювальну) дію.

Перша з них чітко проявляється в реакціях аглютинації і преципітації, друга — у нейтралізації токсину антитоксином, третя — в іммобілізації деяких мікроорганізмів, четверта — в реакціях лізису і зв'язування комплементу. Кожен з різновидів серологічних реакцій має свої варіанти, а їх постановка — різні

модифікації, тому методичні підходи до проведення реакцій між антигеном і антитілом досить різноманітні.

Імунохімічні основи взаємодії антитіл з антигенами

В основі імунологічної специфічності, тобто вибіркової реакції певного антигену з відповідним йому антитілом, лежить структурна комплементарність (стереохімічна відповідність) антитіла та антигену, специфічне сполучення антигену з відповідним антитілом у комплекс (реакція Аг–Ат). В результаті взаємодії Аг з Ат відбуваються конформаційні зміни молекули антитіла, обумовлені зближенням певних зон його молекул, виникненням нових ділянок або маскуванням деяких із них.

У розкритті суті реакції Аг–Ат використовують поняття афінності і авідності. *Афінність* — сума сил притягання і відштовхування між молекулами, що виникають при взаємодії активного центру антитіла (його антигензв'язувальної зони) і гомологічної антигенної детермінанти.

Однак у природі антигени й антитіла, як правило, полівалентні. Антигени мають на своїй поверхні повторювані антигенні структури (антигенні детермінанти), а антитіла — декілька антигензв'язувальних ділянок: від двох у мономерних молекулах IgG і IgE до десяти в пентамерних молекулах IgM. Тому такі антигени і антитіла вступають у більш складні взаємодії, ніж тільки первинне зв'язування. З біологічної точки зору більш об'єктивно з урахуванням різних валентностей антитіл і антигенів характеризує енергію їх взаємодії в реакції Аг–Ат поняття «функціональна афінність», або авідність (від англ. *avidity* — жадібність). *Авідність* характеризує міцність зв'язку між компонентами реакції Аг–Ат і обумовлена силами взаємодії антитіл із полівалентним антигеном.

Реакції аглютинації

Реакція аглютинації характеризує протимікробний імунітет. Полягає в тому, що під впливом імунної сироватки, що містить антитіла, відбувається склеювання і випадання в осад мікробів.

Реакція між антитілами й антигеном проходить в два етапи:

1) починається швидким з'єднанням детермінантної групи антигену зі специфічним активним центром антитіла (специфічна стадія);

2) ускладнюється утворенням довгих ланцюгів із молекул антигену і антитіл, що чергуються, розгалуженням цих ланцюгів і утворенням решітки Аг–Ат (неспецифічна стадія). У другій стадії реакції імунний комплекс Аг–Ат, що відрізняється поганою розчиненістю, випадає в осад.

Неспецифічна стадія, як правило, здійснюється в присутності розчинів електролітів і візуально виявляється по-різному, залежно від фізичного стану антигену. Якщо антигени корпускулярні (суспензія клітин, частки, на яких адсорбований Аг), має місце феномен аглютинації: конгломерати, що формуються, утворюють візуально помітні пластівці (випадають в осад), мікробні клітини морфологічно помітно не змінюються, втрачаючи рухливість, залишаються живими, супернатант повністю прояснюється. Антитіла, які беруть участь у реакції аглютинації, називають *аглютинінами*, антигени — *аглютиногенами*, а агрегований комплекс, що утворюється, — *аглютинатом*.

Оскільки антигенна структура мікробів різноманітна, в їх аглютинації беруть участь антитіла різної специфічності. Тотожність детермінантних ділянок антигенів мікробів різних видів забезпечує групові реакції аглютинації з гетерологічними й імунними сироватками.

Реакція аглютинації застосовується для визначення:

- антитіл у хворого до відомого антигену (реакція Відаля, Райта, Вейгля);
- приналежності виділеної культури за відомою аглютинуючою сироваткою.

Якщо один із реагентів відомий, реакцію можна використовувати для ідентифікації або Аг, або Ат. Цей метод зазвичай застосовується для визначення мікроорганізмів, виділених від хворих, при цьому тест-препаратом служить відома антисироватка. Реакцію аглютинації можна використовувати і для встановлення титру антибактеріальних аглютинінів у сироватках хворих із невідомими захворюваннями. Підвищення протягом хвороби титрів Ат, спрямованих проти будь-якого мікроорганізму,

свідчить про причинний зв'язок мікроорганізму і цього захворювання.

Мікроорганізми мають цілий набір антигенів, і сироватка крові може містити антитіла до одного або кількох із них. Наприклад, при імунній відповіді на інфекцію, викликану бактеріями, що мають джгутики, антитіла можуть бути спрямовані проти джгутикового поверхневого антигену, соматичного антигену або проти обох. Тип макроскопічної аглютинації теж виявляється різним: джгутиковий комплекс дає крупнопластівчастий аглютинат (Н-аглютинація), взаємодія соматичного (О-антигену) з антитілами веде до утворення дрібнозернистого аглютинату (О-аглютинація).

Розрізняють пряму і непряму, або пасивну, аглютинації. У прямій аглютинації антигеном виступає мікробна клітина або структурні компоненти її поверхневої оболонки.

Суть реакції непрямой, або пасивної, аглютинації (РНГА, РПГА) полягає в тому, що розчинні антигени (білки, полісахариди та їх комплекси мікробного походження) з'єднуються з нерозчинним носієм, який виконує виключно індикаторну функцію. Носієм можуть бути еритроцити (пасивна гемаглютинація), частки латексу, поліакриламід, бентоніту та ін. Зв'язування антигену з носієм відбувається в результаті адсорбції або хімічної сполуки. Мікробні полісахариди, наприклад, можна адсорбувати на нативних еритроцитах без будь-якої попередньої обробки. При реакції пасивної гемаглютинації антиген адсорбується на поверхні еритроцитів барана, до яких потім додають досліджувану сироватку. При позитивній реакції утворюється осад (гемаглютинація). Застосовується при діагностиці черевного тифу, паратифів, туберкульозу.

Реакції преципітації

У цих реакціях беруть участь розчинні (молекулярні) антигени — білки або їх комплекси з вуглеводами і ліпідами різного походження, бактеріальні екстракти, лізати і фільтрати бульйонних культур, при цьому спостерігається *феномен преципітації* — осадження антигену в присутності електроліту.

Утворений осад носить назву *преципітату*, антитіла — *преципітинів*, а антигени — *преципітиногенів*.

Існують різні модифікації реакції преципітації. Розрізняють кільцепреципітацію, реакцію Оухтерлоні (в агарі), в поліакриламідному гелі, імунодифузію та імуноелектрофорез. Застосовують:

- при лабораторній діагностиці інфекцій (сибірка, чума, менінгіт та ін.);
- у судово-медичній експертизі (визначення видової специфічності білків);
- у санітарно-гігієнічній практиці (дослідження харчових продуктів).

Найпростіший спосіб постановки — *кільцепреципітація*, яку виконують у пробірках шляхом нашарування на імунову сироватку різних розведень прозорого розчину антигену. На межі розділу двох реагуючих систем через певний час з'являється опалесцентне кільце преципітації.

Реакція преципітації може бути поставлена в агаровому гелі (імунодифузія за Оухтерлоні): розчинні антигени й антитіла вносять в лунки, вирізані в гелі на певній відстані, компоненти реакції дифундують у шарі агару назустріч один одному, утворюється в зоні конфронтації преципітат, що стає видимим лінією преципітації.

Реакції нейтралізації

У ході реакції нейтралізації специфічні антитіла нейтралізують шкідливу дію антигену, яка виявляється при його попаданні в макроорганізм. Якщо антигеном служить мікробний екзотоксин (дифтерійний, правцевий, ботулінічний та ін.), то специфічні антитіла нейтралізують його. Коли реакція протікає в організмі, нейтралізується тільки вільний, не зв'язаний з клітинами токсин. Знешкодження токсину в ході фізико-хімічної реакції нейтралізації відбувається за рахунок зв'язування його вільних аміногруп, що призводить до втрати токсичності.

Реакція нейтралізації токсину антитоксином строго специфічна, сироватка, що використовується, містить імунні антитіла проти токсинів і називається антитоксичною. Якщо в

пробіріці з'єднати антитоксичну сироватку і токсин, утворюються пластівці (флокули), тому ця реакція називається *реакцією флокуляції*. У 1992 р. Г. Рамон показав, що такі пластівці швидше утворюються в тій пробіріці, де кількість токсину і антитоксину строго еквівалентні. Цей процес називається *авідентом*, а вид флокуляції — *ініціальною* (початковою). Реакція застосовується для вивчення ступеня активності або сили дії антитоксичних сироваток.

Для визначення антитоксичного імунітету проти дифтерії у людини використовується реакція Шика, яка полягає в тому, що в згинальну частину передпліччя внутрішньошкірно вводять 1/40 ДЛМ дифтерійного токсину для морської свинки. При наявності імунітету реакція негативна, за його відсутності утворюється інфільтрат до 2 см.

Якщо антигеном служить вірусний матеріал, нейтралізуючі антитіла повністю пригнічують специфічну активність вірусу, яка спостерігається в різних клітинних культурах, курячих ембріонах і у піддослідних тварин. Вірус перестає розмножуватися, втрачає свою інфекційність і цитопатогенність.

Реакції іммобілізації

Ці реакції базуються на здатності антитіл сироватки крові людей, хворих на сифіліс, холеру, амєбіаз, зупиняти рух відповідних рухомих мікробів-збудників і викликати їх загибель. Іммобілізуючі антитіла діють у присутності комплементу.

Реакції лізису і зв'язування комплементу

Лізуюча (розчинююча) дія антитіл виявляється в реакціях лізису і зв'язування комплементу. В основі реакцій лізису лежить взаємодія корпускулярних антигенів зі специфічними антитілами, адсорбуючими своїми ділянками, розташованими в Fc-фрагменті важких ланцюгів, комплемент, у результаті чого відбувається розчинення клітин.

Реакція лізису. В імунній сироватці можуть бути антитіла, які розчиняють антигени, — *лізини*, залежно від дії — *бактеріолізени*, *гемолізени*, *лейколізини* тощо. Лізини — строго специфічні, їх дія проявляється тільки в присутності комплементу. Розчинення мікробів під впливом імунних сироваток вперше виявили Л. М.

Ісаєв і Р. Пфейффер на прикладі лізису холерних вібріонів. Реакції лізису застосовують для визначення наявності антитіл, виду мікроорганізмів та ін. Коли імуноглобуліни також за сприяння комплементу руйнують оболонку бактеріальної клітини, спостерігається лізис бактерій — *бактеріоліз*.

Реакція зв'язування комплементу (РЗК) за механізмом дії є більш складною у порівнянні з іншими серологічними реакціями. У РЗК задіяні дві системи Аг–Ат. При взаємодії Аг і Ат відбувається адсорбція комплементу. Для візуальної реєстрації зв'язування комплементу основною системою Аг–Ат у реакцію додатково вводять другу, або індикаторну (гемолітичну) систему, що складається з суспензії еритроцитів і відповідної антисироватки (гемолітичної).

Якщо основний комплекс Аг–Ат зафіксував комплемент (при відповідності антигену антитілу), то гемоліз відсутній (реакція позитивна). Якщо в основній системі антиген і антитіло не відповідають один одному, то комплемент фіксується на другому індикаторному комплексі, що викликає гемоліз еритроцитів (реакція негативна).

Реакцію зв'язування комплементу застосовують у діагностиці сифілісу (реакція Вассермана), висипного тифу, рикетсіозів і багатьох інших вірусних захворювань.

Імунофлюоресцентний метод виявлення антигенів

і антитіл

Імунофлюоресцентний метод виявлення антигенів і антитіл може бути прямим і непрямим.

Прямий метод базується на безпосередньому специфічному поєднанні антигену з антитілами, міченими флюоресцентними барвниками.

Непрямий метод полягає в поетапному виявленні комплексів Аг–Ат за допомогою флюоресцентних барвників. На першому етапі відбувається утворення імунних комплексів певного антигену (наприклад, бактеріальної клітини) зі специфічними антитілами (γ-глобулінами) імунної сироватки. На другому етапі проводять виявлення цього комплексу шляхом обробки його

міченим анти- γ -глобуліном. Для реєстрації результатів використовується люмінесцентна мікроскопія.

Радіоімунний метод

Радіоімунний метод — найбільш чутливий різнобічний метод для визначення Аг (гаптенів), які можна помітити радіоактивним ізотопом.

Особливо часто використовується для вимірювання концентрації гормонів, лікарських препаратів та іншого біологічного матеріалу в сироватці крові. Метод базується на конкуренції міченого Аг відомої концентрації з неміченим Аг, концентрація якого невідома. Комплекси Аг (гаптен) — Ат можуть бути потім розділені і визначена радіоактивність. Концентрацію неміченого (невідомого) Аг визначають за стандартом.

Імуноферментний метод

Метод набуває все більшої популярності завдяки високій чутливості і простоті постановки (простіший за імунофлюоресценцію або радіоімунний метод). Заснований на кон'югації ферменту або з Аг, або з Ат і кількісному обліку активності ферменту. Залежно від виду використаного ферменту і системи Аг–Ат розроблені різні варіанти методу.

Найбільш поширеним варіантом є ферментпов'язане імуносорбційне визначення, що використовується для встановлення концентрації Аг і Ат. Для визначення Ат відомий Аг фіксують на твердофазному носії (полістиролові, полівінілові пластини або пробірки), інкубують із розведеною випробуваною сироваткою, відмивають і обробляють антиімуноглобуліном, міченим ферментом, наприклад пероксидазою хрому. Активність ферменту вимірюють додаванням специфічного субстрату: реєструють зміни і вимірюють цей зсув колориметрично. Активність ферменту пропорційна кількості антитіл, що зв'язалися.

Для вимірювання Аг відоме специфічне Ат фіксують на твердій фазі, додають випробувану пробу, яка містить Аг, відмивають, обробляють тими самими антитілами, але міченими ферментом. Для здійснення реакції необхідно, щоб антиген мав

щонайменше дві детермінанти. Після відмивання додають субстрат і вимірюють активність ферменту, на підставі чого визначають концентрацію Аг.

Метод імуноблотингу (*Western blot*)

Метод імунного блотингу дозволяє здійснити електрофоретичний поділ вірусних білків (Аг) з подальшим перенесенням їх на мембрану з нітроцелюлози. Потім мембрана обробляється випробуваною сироваткою. Заключний етап дослідження полягає у виявленні антитіл до різних білків збудника, для чого в систему додають антивидові мічені сироватки.

Індикацію імунних комплексів, що утворилися, проводять із використанням імуноферментного або радіоімуного аналізу. За допомогою методу імунного блотингу визначають антитіла до одного або декількох білкових антигенів збудника; використовується в лабораторній діагностиці вірусних інфекцій, наприклад СНІДу.

Алергія

Проблема зміненої реактивності організму привертає увагу експериментальної і клінічної медицини понад 100 років, тобто з часів Ш. Ріше і П. Порт'є, які описали в 1902 р. синдром, що спостерігався при вторинному введенні собакам білка анемон (морських зірок): швидке падіння артеріального тиску, судомні скорочення гладкої мускулатури, диспное і смерть. Цей феномен автори позначили терміном «анафілаксія» (від грец. *ana* — проти та *phylaxis* — захист).

Засновником вчення про алергію вважається К. Пірке, який визначив алергію як специфічно змінену реактивність організму стосовно продуктів або живих агентів, яка виникає під впливом попередньої взаємодії з цим агентом, тобто при його повторній дії.

Що ми сьогодні знаємо про алергію? Відомо,

що **алергія** — це:

» імунологічний механізм, який бере участь у всіх проявах гуморального і клітинного імунітету з різним рівнем вираженості. При напруженій захисній функції імунітету алергічні реакції, як правило, носять нормергічний характер і фоново підсилюють

імунологічну відповідь. У разі нестачі гуморального та клітинного імунітету алергічні реакції характеризуються як гіперергічні і поряд із захисним ефектом здатні виступати як фактор, що визначає захворювання. При нестачі функцій імунітету і позамежному антигенному роздратуванні прояви алергії зникають, настає стан анергії. При цьому патологічний процес протікає особливо злякисно;

» результат «імунологічного» контакту організму зі слабкими або неповноцінними антигенами;

» профаза імунітету, проімунітетна стадія.

Вивчення підвищеної чутливості організму до повторного впливу високомолекулярних сполук дозволило розділити етіологічні чинники алергії на дві великі групи: екзоалергени та ендоеалергени.

Екзоалергени — основну їх частину складають продукти біологічного (грибкового, бактеріального і вірусного) походження. Сюди ж віднесено високомолекулярні лікарські засоби і відносно прості хімічні сполуки, пилок трав, квітів, побутовий пил, дрібні частинки епідермісу, волосся, лупу, а також харчові продукти рослинного і тваринного походження.

Ендоеалергени (автоантигени) поділяються на *природні* (первинні) та *набуті* (вторинні).

Вторинні поділяються на *неінфекційні* (опікові, променеві, холодові) та *інфекційні*. Інфекційні поділяються на *комплексні* (тканина + мікроб, тканина + токсин) і *проміжні* (продукти пошкодженої тканини мікробами або вірусами).

Наведена загальна схема класифікації алергенів свідчить про надзвичайно велику кількість речовин, у результаті впливу яких настає алергічна перебудова організму.

Як зазначалося, алергічні реакції розвиваються на слабкі або неповноцінні антигени. В алергічній термінології вони називаються гаптенами. Загальною властивістю для них є здатність з'єднуватися з власними білками організму і через нього реалізовувати алергічну активність. Такий білок називається «трактор-антигеном» або «шлепер-білком».

Таким чином, імунологічна реакція на гаптен (екзо- і ендоеалергени) є реакцією проти власних білків. Саме тому

алергічні реакції поєднують корисні і шкідливі властивості. На відміну від імунного процесу, що протікає від патології до норми, алергічний процес, за визначенням Рабکا (1939), протікає «від норми до патології».

Алергічний процес має три основні стадії розвитку (за А. Адо):

1) *імунологічна* — в організмі на основі процесу сенсibiliзації утворюються алергічні антитіла (реагіни), які фіксуються на клітинно-тканинних структурах;

2) *патохімічна* — відбувається з'єднання утворених антитіл із антигенами, що повторно надходять в організм, у результаті чого порушуються обмінні процеси в клітинах, які містять на своїй поверхні антитіла, при цьому клітини руйнуються і вивільняються медіатори алергії — гістамін, МРВ-А, серотонін та інші медіатори запалення. Завдяки цьому підвищується проникність капілярів, формується запальний набряк;

3) *патофізіологічна* — клінічно виявляються розлади функцій організму, що властиві алергічній реакції.

Отже, в основі алергічних процесів лежить феномен сенсibiliзації організму, заснований на потраплянні в нього алергену.

Шляхи надходження алергену в організм:

- парентеральний;
- інгаляційний;
- нашко́рний;
- ентеральний.

Для інфекційних алергенів шляхи надходження збігаються зі шляхами проникнення збудника в організм.

Слід зазначити, що ступінь вираженості алергічної реакції залежить від шляху надходження алергену в організм і масивності його дози. Алергічні реакції організму розвиваються за трьома основними шляхами:

- 1) гіперчутливість негайного типу (ГНТ);
- 2) гіперчутливість уповільненого типу (ГУТ: базофільний і туберкуліновий типи);
- 3) алергічні реакції пізнього типу.

Гіперчутливість негайного типу — алергічна реакція, що розвивається не пізніше двох годин після повторного контакту з

алергеном на фоні попередньої алергізації (табл. 1.3). Обумовлюється антитілами, що належать до IgE і IgE-подібного субкласу імуноглобулінів. Ці антитіла циркулюють у крові і дифундують у тканини, де фіксуються на поверхні клітин. Вирішальне введення в організм алергену супроводжується негайною анафілаксією з крайнім вираженням у вигляді анафілактичного шоку з втратою свідомості, різким зниженням артеріального тиску, задишкою та високою ймовірністю смертельного кінця.

До проявів ГНТ слід віднести і сироваткову хворобу — симптомокомплекс, що розвивається на одноразове внутрішньом'язове або внутрішньовенне введення в організм чужорідної сироватки, інших лікарських препаратів і природних сполук. Сироваткова хвороба часто перебігає за типом анафілаксії. Її розвиток пов'язаний з імунними комплексами, в яких беруть участь IgE, IgM і IgD.

Гіперчутливість уповільненого (базофільного) типу — поєднує прояви ГНТ і ГУТ, розвивається переважно за участю базофілів, нейтрофілів і частково з IgE. Характерна для проявів трансплантаційного імунітету, паразитарних, кліщових, вірусних інфекцій.

Гіперчутливість уповільненого (туберкулінового) типу викликається більшістю мікробних антигенів. У формуванні ГУТ беруть участь різні субпопуляції Т- і В-лімфоцитів, базофіли, тучні клітини, макрофаги.

Таблиця 1.3

Типи реакцій гіперчутливості

Особливість реакції	ГНТ	ГУТ	
		Базофільна	Туберкулінова
Перенесення:			
лімфоцитами	-	+	+
антитілами	+	+	-
Участь:			
гістаміну	+	+	-
у мікробній алергії	-	-	+

у протипаразитарному імунитеті	+	+	-
Стимуляція:	+	+	-
ад'ювантом Фрейнда	-	-	+
кашлюковим антигеном	+	+	-
Склад клітин, що беруть участь у реакції	Базофіли, еозинофіли	Базофіли, еозинофіли, меншою мірою мононуклеари	В основному мононуклеари

Алергічні реакції пізнього типу встановлені порівняно недавно. Розвиваються за участю гладких клітин, еозинофілів, нейтрофілів і лімфоцитів, виявляються до моменту зникнення ГНТ у вигляді еритеми і пухиря, характеризуються набряком, почервонінням, ущільненням шкіри (не менше 10 мм без чітких меж), розсмоктуються через 24–48 годин з подальшим утворенням петехій.

Усе вищевикладене можна узагальнити в основних законах алергії:

- повторність алергічного впливу на організм;
- зміна швидкості, інтенсивності, якості біологічних процесів у сенсibilізованому організмі;
- організм, сенсibilізований до одного виду алергії, може відповісти алергічною реакцією на введення іншого, близького за своєю природою алергену — паралергену;
- розвиток алергічних реакцій, як результат несумісності антигену і антитіл;
- поява алергічних реакцій при передозуванні, порушення схем введення препаратів;
- алергічний статус може бути знятий, якщо алерген застосований фракційно, в мінімальних кількостях, у терміни, відповідні десенсibilізації.

Для виявлення сенсibilізації і запобігання розвитку алергічних реакцій застосовують алергоімунологічні тести, що ґрунтуються на введенні внутрішньошкірно мінімальної кількості передбачуваного алергену і дослідженні його відповідності крові (антитіл, клітинам).

Автоімунні процеси

Імунологічна система здійснює строгий контроль за внутрішнім гомеостазом організму, фізіологічною відповідністю окремих клітин і систем, їх взаємодією в забезпеченні загального процесу життєдіяльності. Провідним при цьому є імунологічний ефект супресії — заборона реакції на «своє».

Однак зміна антигенної структури тканин, їх фізіологічна або патологічна деградація, в результаті якої утворюються секвестровані антигени, а також порушення різних ланок у системі імунітету, наприклад у результаті соматичних мутацій імунокомпетентних клітин, приводить до розвитку *автоімунітету* — реакції імунної системи проти власних тканин.

Виникнення автоімунних процесів може бути опосередкованим (у результаті травм, інфекційного або іншого захворювання) чи безпосередньо пов'язаним із дисфункцією Т-супресорів і розвитком цитотоксичного контролю імунної системи антигенів власних тканин.

Слід зазначити, що автоімунний контроль є фізіологічною властивістю імунної системи, і тому в крові завжди присутні так звані «нормальні антитіла» в порогових титрах, що контролюють клітинне оновлення в фізіологічних межах (теорія «транспортерів»). Це пов'язано з тим, що імунні антитіла організму містять автореактивні Т- і В-лімфоцити, функції яких — авторозпізнавання, спрямоване на збереження автотолерантності і підтримання антигенного гомеостазу.

Підтримка автотолерантності забезпечується:

- інактивацією антигенних клонів;
- інгібіцією антитілотвірних лімфоцитів;
- регуляцією Т-лімфоцитів.

Згідно з L. J. Nossel (1975), у процесі диференціації В-лімфоцитів від стовбурової до зрілої плазматичної клітини існує фаза, коли їх контакт з антигеном виявляється тільки толерантністю, але не імунітетом. У цей період В-лімфоцити набувають поверхневі IgM. Ці антитіла блокують рецептори, а незрілі В-лімфоцити не здатні їх відновлювати.

Участь Т-лімфоцитів в автотолерантності досягається або активацією Т-супресорів, або інактивацією Т-хелперів.

Автоімунітет — прояв нормальної реакції імунної системи в патологічних умовах.

До розвитку автоімунного захворювання ведуть три головних механізми:

- вивільнення антигену;
- обхідний шунт (*T-cell Bypass*);
- порушення імунологічної регуляції.

Моделювання автоімунних реакцій в експерименті:

» введення в кровоносне русло «забар'єрних» тканинних антигенів;

» введення власних антигенів з ад'ювантом Фрейнда;

» мімікринні антигени та мікроби (мікробні «продукти» з властивостями ад'юванта Фрейнда). Віруси, проникаючи в клітинні мембрани, надають інфікованим клітинам чужорідності і викликають реакцію імунокомпетентних клітин.

Автоімунні захворювання можуть викликати перехресно реагуючі антигени, коли антитіла виробляються і до аутологічних антигенів, і до мікробних детермінантів.

Так, стрептококи мають антигенну спільність з антигенами міокарда, базальних мембран ниркових клубочків. На цій основі формується патогенез ревматизму, хронічного нефриту тощо.

У результаті накопичення ліків деякі власні тканини можуть набувати чужорідні антигенні властивості (ліки — тканина), потрапляючи під імунологічний контроль організму.

Автоантигенами можуть бути нееліміновані макромолекули «ембріональних зачатків».

У виникненні автоімунних хвороб значна роль належить генетичним факторам. Майже всі автоімунні захворювання пов'язані зі зміною головного комплексу гістосумісності (HLA-алелями). У багатьох хворих виявляється HLA-B8 гаплотип.

Автоімунні захворювання частіше зустрічаються у жінок. З віком їх частота збільшується.

Автоантигени

Автоантигени — речовини власних нормальних тканин, у яких в ембріогенезі відсутній контакт з імунокомпетентними клітинами (забар'єрні антигени).

До забар'єрних антигенів не формується імунологічна толерантність, оскільки органи, що їх містять, відокремлені від крові гістогематичними бар'єрами. Найчастіше автоантитіла виробляються до власних тканинних компонентів, змінених під дією ліків, токсинів і ферментів бактерій, вірусів.

Класифікація автоалергенів за Адо:

▸ природні, первинні — антигени забар'єрних тканин (кришталик, нервова тканина і т. д.); ▸ набуті, вторинні:

- неінфекційні, що утворюються при дії термофактора, іонізуючого випромінювання;
- інфекційні, що виникають у результаті впливу на тканини мікробних токсинів.

Автоантитілоутворення виникає як результат:

» сполучення екзогенного гаптenu з білком організму хазяїна;
» вивільнення антигенів, які в нормі не контактують з імунокомпетентними клітинами (антитіла до кришталика при травмі ока, до міокарда — при інфаркті і т. д.);

» зміни структури макромолекул під впливом біологічних факторів (наприклад, вірус грипу за рахунок гемолізіну оголює внутрішні структури еритроцита і активує антиеритроцитарні антитіла);

» появи в організмі комплексів, антигенно подібних до детермінанта хазяїна, але які кон'югували з іншим носієм (стрептолізин-О);

» соматичних мутацій, при яких можуть з'являтися клони клітин, що реагують проти власних незмінених антигенів.

Моделі автоімунного процесу

Автоімунні захворювання розвиваються в результаті появи в організмі «заборонених» клонів імунокомпетентних лімфоїдних клітин при генетичних аномаліях. Експериментом це підтверджується при використанні ксеногенних і алогенних тварин, імунізованих тканинними антигенами. Так, миші лінії NZB спонтанно хворіють на подібне із СЧВ захворювання. У віці двох-чотирьох місяців у них спонтанно з'являються антиеритроцитарні антитіла, підвищуються концентрації Т- і В-клітин, здатних

реагувати на автоантигени, губиться супресорна активність щодо корпускулярних і розчинних антигенів, порушується диференціація Т-клітин за рахунок дисфункції тимуса.

Автоімунні реакції індукуються в експерименті *in vivo* багатьма простими хімічними сполуками, наприклад, хлором і нітропохідними бензену, які легко зв'язуються з білками гвінейських свинків і стають автоантигенами.

Моделлю для вивчення ЦПД автоантитіл *in vitro* служать культури тканин *Hela* фібробластів, щитоподібної залози та ін. Додавання відповідних антитіл припиняє утворення моношару, а в утвореному викликається ЦПД.

Роль автоантитіл

Нормальні автоантитіла виявляються в сироватці всіх хребетних, які синтезують антитіла, майже до всіх органів і тканин. З віком у людини підвищується сенсibiliзація до основного протеїну мозку, що корелює з титрами циркулюючих антитіл. Остаточного ще не з'ясовано — це фізіологічний ефект, спрямований на імунологічний контроль чисто біохімічних зрушень, чи порушення толерантності до власних антигенів.

Відповідно до концепції регуляторної ролі автоантитіл вважається, що автоантитіла нейтралізують продукти метаболізму клітин, що надходять у кров. При пошкодженні клітин їх кількість зменшується, тому автоантитіла проникають у тканини і фіксуються на поверхні клітин, що призводить до підвищення проникності клітинних мембран і клітинного обміну. При різко виражених пошкодженнях клітин виникають незворотні порушення проникності мембран клітин і настає лізис.

Автоантитіла можуть надавати протективний ефект. Так, обробка лізосом сироваткою хворих на гепатит знижує інтенсивність вивільнення лізосомальних ферментів під дією ретинолу і попереджає пошкодження макрофагів.

При автоімунних процесах у сироватці крові з'являються повні і неповні автоантитіла. Їх роль остаточно не встановлена. Надлишковий вміст не зв'язаних з антигеном автоантитіл ставить під сумнів їх участь у динаміці автоімунного процесу. Однак треба брати до уваги авідність і авідитет сироваток. Крім того, змінені

секвестровані антитіла здатні не тільки до індукції антитілоутворення, а й до сенсibilізації Т-лімфоцитів.

Під впливом автоантитіл пошкодження виникають у результаті реакції антиген—антитіло. Під час розвитку автоімунних захворювань комбіновано беруть участь і автоантитіла, і сенсibilізовані лімфоцити. На формування автоантитіл можуть впливати бактерії за рахунок антигенів мімікрії і ад'ювантного впливу.

Автоімунні пошкодження вдається відтворити шляхом перенесення автоантитіл при експериментальному гломерулонефриті.

Автоантитіла зустрічаються практично при всіх захворюваннях: серцево-судинної системи, органів дихання, крові та кровотворних органів, сечостатевої системи, травного тракту, печінки, шкіри, інфекційних хворобах, ураженнях сполучної тканини, опорно-рухового апарата, очей і т. д.

Існують **теплові (термічні) автоантитіла** (IgM і IgD) з оптимумом реагування при 37 °С і **холодові автоантитіла** (неповні автоантитіла, здатні проникати крізь плаценту) з оптимумом реагування близько 4 °С. До останніх належать неповні гемаглютиніни — антиеритроцитарні антитіла.

Значно частіше й у більш високих титрах при автоімунних захворюваннях зустрічаються холодкові антитіла, які є неповними аглютинінами класу IgM.

Механізм розвитку автоімунних хвороб може бути обумовлений нормальними холоддовими автоантитілами проти Т-лімфоцитів. Вони з'являються у здорових людей у віці 60–70 років, справляють депресивний ефект на неспецифічні ланки резистентності й імунні механізми.

Холодовими є також автоантитіла проти Fc-фрагментів IgG, антитіла проти антигенів HLA. При переохолодженні холоддові автоантитіла адсорбуються на цитомембрані клітини і руйнують її.

Теплові автоантитіла до Т-лімфоцитів в основному інгібують функцію Т-супресорів.

Автоімунні захворювання

Автоімунні захворювання поділяються на дві групи:

1) колагенози (дифузні захворювання сполучної тканини), при яких у крові з'являються автоантитіла без строгої органної специфічності (СЧВ, ревматоїдний артрит);

2) захворювання, при яких у крові містяться органоспецифічні антитіла.

Ознаки автоімунних захворювань:

» наявність у сироватці крові і в тканинах антитіл, що реагують з антигенами певного органа або системи тканин;

» гіпергамаглобулінемія;

» активація проліферативних процесів у лімфатичних вузлах і селезінці;

» дифузна лімфоїдно-плазмоклітинна інфільтрація ураженого органа або системи тканин;

» гіперплазія епітелію й утворення лімфоїдних фолікулів із зародковими центрами в мозковій речовині тимуса;

» припинення розвитку захворювання імунодепресивними засобами.

При автоімунних захворюваннях часто виявляються зміни в тимусі. Так, у 60–70% хворих на міастенію виявляються зародкові центри в тимусі, у 15% — лімфоепітеліальні пухлини тимуса. Зародкові центри — нащадки мутантних клітин, резистентних до дії факторів, що контролюють гомеостаз.

Зміни в тимусі показують, що при автоімунних захворюваннях провідна роль належить реакціям клітинного, а не гуморального імунітету. Підвищена захворюваність на колагеноз частіше зустрічається в окремих родинах.

Морфологічні зміни при автоімунних захворюваннях визначаються або депонуванням у тканинах імунних комплексів із включенням комплекменту, що супроводжується лізисом клітин крові, або запаленням або деструкцією клітин під впливом цитотоксичної дії кілерів і макрофагів.

Нозологія автоімунних захворювань

Алергічний енцефаломієліт — Т-клітинозалежне захворювання, виникає після перенесеного кору. Специфічним антигеном є білок мієлінової оболонки білої речовини.

Автоімунний тиреоїдит (тиреоїдит Хашимото) проявляється симптомами гіпотиреоїдизму. Специфічний антиген — екстракт щитоподібної залози в ад'юванті Фрейнда; в експерименті можливе перенесення суспензією лімфоцитів, які надають цитотоксичну дію на клітини щитоподібної залози. Розвиток захворювання супроводжується зростанням титру автоантитіл.

Хвороба Аддісона — ураження надниркових залоз як наслідок автоімунної реакції, що порушує структури кори цих залоз, супроводжується накопиченням цитотоксичних автоантитіл.

Інсулінозалежний цукровий діабет — можливим етіологічним фактором є вірус енцефаломегалії, провідний фактор — автоантитілоутворення.

Автоімунні захворювання крові викликають холодові антиеритроцитарні автоантитіла двох типів: неповні (4–10 °C) з константою седиментації 7 S і повні з константою седиментації 19 S.

Автоімунні захворювання шлунково-кишкового тракту:

- атрофічний гастрит;
- пернициозна анемія;
- виразковий коліт;
- хвороба Крона;
- хронічний активний гепатит.

При **колагенозах** відбувається фібриноїдна дегенерація, що виявляється гомогенізацією колагенових волокон за рахунок альтерації міжклітинної речовини сполучної тканини. Фібриноїдна дегенерація — ознака сенсибілізації.

Міастенія гравіс — різка загальна слабкість, обумовлена порушенням передачі нервового імпульсу в нервово-м'язовому синапсі в результаті блокади рецепторів ацетилхоліну, зниження Т-супресорів за рахунок дії автоантитіл. Етіологія, ймовірно, вірусна, що вражає тимус. У 90% — антитіла до рецепторів ацетилхоліну. Частіше хворіють жінки у віці 10–40 років.

Системний червоний вовчак — уражаються практично всі органи, нервова і ендокринна системи, сполучна тканина. В основі лежить глибоке порушення функцій імунної системи: антитіла до

всіх органів і тканин, антиядерні та антиклітинні антитіла, імунні комплекси ДНК + антиядерні антитіла депонуються в шкірі, слизових оболонках, плеврі, очеревині, суглобових капсулах, клапанах серця, нирках.

Ревматоїдний артрит — системне автоімунне захворювання сполучної тканини, що розвивається під дією ревматоїдного фактора; беруть участь антитіла класу М. Формуються імунні комплекси.

Імунодефіцити

За походженням імунодефіцити поділяються: • на спадкові (первинні);
• набуті (вторинні).

Клінічні ознаки первинних імунодефіцитів: рецидивні інфекції верхніх дихальних шляхів і травного тракту, піодермії, артрити, остеомієліти. Первинні імунодефіцити можуть бути обумовлені недостатністю Т- або В-системи імунітету, допоміжних клітин, а також їх поєднанням.

При недостатності гуморального імунітету переважають бактеріальні інфекції, а при недостатності клітинного — вірусні та грибові.

Недостатність гуморального імунітету

Недостатність гуморального імунітету пов'язана з дисфункцією В-клітин і супроводжується гнійно-запальними захворюваннями і кандидозами. В основі лежать:

- нездатність виробляти γ -глобуліни;
- при синтезі неправильне «моделювання» структури імуноглобуліну до відповідного антигену;
- вироблення неповних антитіл;
- продукування антитіл слабкої специфічності або формування автоантитіл.

Розрізняють три типи недостатності: фізіологічну, спадкову, набуту.

Фізіологічна недостатність визначається у дітей до трьох місяців. При народженні в крові в основному міститься материнський IgG і невелика кількість власних IgA, IgM, IgG.

Материнський імуноглобулін містить антитіла проти всіх мікробів, з якими мати мала контакти. У процесі росту пропорція материнських і власних імуноглобулінів закономірно зсувається в бік останніх. Однак у перші місяці життя кількість секреторних антитіл вкрай недостатня, тому такі діти дуже сприйнятливі до респіраторних та кишкових інфекцій.

Спадкова недостатність може виявлятися агаммаглобулінемією і гіпогаммаглобулінемією.

Агаммаглобулінемія пов'язана з відсутністю у дітей апендикса, групових лімфатичних фолікул і піднебінної мигдалини. Ця патологія характерна для дітей раннього віку.

Доля дітей з гіпогаммаглобулінемією залежить від її характеру — різкого або помірного, транзиторного або постійного. *Гіпогаммаглобулінемія* пов'язана з дефектом μ -, γ - або α -ланцюгів глобулінів.

У сироватці крові таких хворих містяться моноклональні важкі ланцюги γ -глобулінів, що мають від 1/2 до 3/4 нормальних ланцюгів, решта належить до підкласу G-1. При хворобі α -ланцюгів частіше уражається травний тракт, оскільки IgA як секреторний імуноглобулін значною мірою виробляється в кишечнику. Морфологічно в ворсинках тонких кишок відзначається інфільтрація лімфоцитами, плазмочитами і ретикулярними клітинами.

При порушенні γ -ланцюгів спостерігаються лімфаденопатія, гепатоспленомегалія, лейкопенія, тромбоцитопенія, еозинофілія, плазмочитарна і лімфоцитарна інфільтрації тканин.

Для недостатності імуноглобулінів усіх класів характерні рецидивуючі вірусні та бактеріальні інфекції, що з'являються після виснаження титрів материнських антитіл у віці п'ятишести місяців.

На результат гіпогаммаглобулінемії істотно впливає ефективність профілактичних заходів для підвищення стійкості організму дитини до інфекції.

Набута недостатність антитіл — результат патологічних змін у гуморальній системі імунітету в постнатальному періоді. Так, втрата сироваткових білків при нефриті або їх недостатня продукція при мієломатозі; лімфатичній лейкемії супроводжується

підвищеною сприйнятливістю до інфекцій внаслідок вторинної гіпогаммаглобулінемії. У хворих часто виникають тимоми.

Усі види набутої недостатності антитіл поділяють на такі категорії: фізіологічна, катаболічна, токсична, первинна ретикулоендотеліальна неоплазія.

У хворих з недостатністю гуморального імунітету відзначаються алергічні захворювання, проте прояви анафілаксії в ГУТ у клінічному вираженні ослаблені.

Порушення вмісту імуноглобулінів у сироватці крові називають дисгаммаглобулінемією. Вона супроводжує багато захворювань: хронічні гнійно-запальні процеси верхніх дихальних шляхів, рецидивні кишкові інфекції, які розвиваються у дітей через шість місяців після народження.

Особи з дефіцитом у сироватці крові імуноглобулінів одного класу частіше схильні до інфекційних захворювань.

Недостатність клітинного імунітету

Несприйнятливість до вірусних та грибкових захворювань обумовлена в основному напруженістю клітинного імунітету. Підтверджується це тим, що у хворих із вродженою чи набутою гіпогаммаглобулінемією деякі вірусні інфекції протікають так само, як у здорових. Наприклад, при вродженій агаммаглобулінемії кір протікає нормально і дає стійкий імунітет, хоча імунні антитіла не утворюються.

Водночас при недостатності, клітинного імунітету, що супроводжується відсутністю або зниженням імунних реакцій уповільненого типу, відзначаються повторні захворювання вірусними інфекціями, а в експериментальних тварин довгостроково не відторгаються алогенні шкірні шматки.

При недостатності клітинного імунітету трансплантовані шматки шкіри дівчаток виживають у хлопчиків, зберігаючи статевий хроматин ядра до п'яти років. Одночасно пересаджені лімфовузли втрачають здатність синтезувати антитіла через два місяці після трансплантації.

При розтині трупів дітей, які загинули від недостатності клітинного імунітету, відзначається гіпоплазія або відсутність лімфодної тканини і лімфовузлів, у структурі яких переважають

ретикулярні клітини, тимус маленьких розмірів, кількість лімфоцитів у ньому різко зменшена.

Діти з дефіцитом системи імунітету важко переносять краснуху та інші вірусні інфекції. У них виникають захворювання навіть при вакцинації живими вірусними вакцинами. Інфекції у дітей з Т-дефіцитними станами розвиваються зазвичай незабаром після народження.

Синдром недостатності клітинного імунітету поєднується з ураженнями тимуса, щитоподібної, паращитоподібної залоз, нерідко комбінується з лімфоцитопенією і гіпогаммаглобулінемією.

Розвиток імунодефіциту у тимектомованих мишей попереджається трансплантацією тимуса молодих тварин сингенної лінії.

Взаємозв'язок між Т- і В-імунодефіцитами підтверджується тим, що вроджена гіпогаммаглобулінемія супроводжується недостатністю клітинного імунітету, лімфоцитопенією і патологічними змінами в тимусі. При одночасній недостатності клітинного і гуморального імунітету діти гинуть від вірусних, бактеріальних або грибкових інфекцій у перші тижні життя.

Комбінована недостатність клітинного та гуморального імунітету характеризується високою сприйнятливістю до інфекцій, прогресуючими мозковими розладами, ураженнями кон'юнктиви і судин шкіри навколо очей, порушенням синтезу антитіл, відсутністю ізогемаглютинінів. Такі діти гинуть незабаром після народження.

Вроджені імунодефіцити обумовлені генетичною блокадою Т- або В-системи імунітету або вимиканням цих систем.

Блокада може відбуватися на різних рівнях.

Перша ланка порушень — блокада процесів диференціації стовбурових клітин: у кістковому мозку відсутні поліпотентні стовбурові клітини і як наслідок — Т- і В-лімфоцити в лімфатичних органах.

Друга ланка генетичного блоку — відсутність тимуса, сумки Фабриціуса або їх сукупності, а також порушення здатності стовбурових клітин колонізувати центральні органи імунітету.

Генетична блокада можлива на різних етапах диференціювання Т- і В-клітин. Зустрічаються порушення перетворення клітин-попередників в ефекторні Т-клітини, Т-хелпери, Т-супресори, блокада синтезу маркерів, що веде до порушень функцій відповідних субпопуляцій Т-лімфоцитів.

Аналогічні дефіцити спостерігаються з боку В-клітин і залежать від процесів їх диференціювання і дозрівання. У цьому випадку може бути блокада диференціювання пре-В-клітин у В-клітини через відсутність сумки Фабриціуса або її аналогів, а також генетичні дефекти в стовбурових клітинах. Можливі порушення трансформації клітин-попередників в антитілоутворюючі клітини, процесів синтезу транспорту або секреції антитіл плазмочитами.

Імунологічну реактивність визначають за допомогою тестів, що дозволяють оцінити рівень як клітинного, так і гуморального імунітету: вивчення кількісного співвідношення Т- і В-лімфоцитів, їх функціональної активності; вивчення активності фагоцитозу, вміст імуноглобулінів, антитіл різних класів, автоантитіл.

Тест на оцінку загальної імунореактивності полягає в тому, що обстежуваним вводять під шкіру 0,01 мл кролячої антисироватки до тканинних і сироваткових антигенів людини. За появою шкірної реакції ГУТ оцінюють рівень загальної імунореактивності.

Імунітет і старіння

Сучасними імунологічними дослідженнями доведено, що причини старіння і розвиток пов'язаних із віком захворювань можуть перебувати під контролем імунологічних факторів.

Важливу роль в етіології і патогенезі старіння відводять різним імунологічним механізмам: тимусній інволюції і порушенням функцій клітинного імунітету; генетично запрограмованій системі імунологічного нагляду; вірусній інфекції.

У віковому дисбалансі імунітету найбільше значення має інволюція тимуса і зниження рівня тимусних гормонів. Це веде до зміни функції Т-клітин і порушення їх імунорегуляторних властивостей. Знижена реактивність Т-лімфоцитів виявляється:

- у зменшенні здатності проліферації і бласттрансформації під впливом ФГА;

- у підвищенні виживаності алогенних шкірних трансплантатів та приживлення індукованих пухлин.

У 50–65 років кількість Т-лімфоцитів зменшується, а В-лімфоцитів — збільшується, Т-кілери не формуються, різко знижується відповідь на Т-залежні антигени і зберігається на Т-незалежні.

Кількісна і функціональна дефектність Т-клітин веде до зниження реакції ГУТ на екзогенні антигени і підсилює їх відносно ендогенних. Смертність таких осіб висока і обумовлена бронхопневмонією, захворюваннями судин і серця.

Закономірним наслідком старіння організму є порушення імунних процесів, пов'язаних з ослабленням автотолерантності і збільшенням вмісту автоантитіл. Автоантитіла проявляються в низьких титрах у 50% здорових людей похилого віку, особливо у жінок. З віком у сироватці крові кількість IgG і IgA підвищується на фоні зниження IgM.

Смертність людей із високими титрами автоантитіл у сироватці крові вище, ніж осіб, які не мають автоантитіл. У таких осіб частіше зустрічаються серцево-судинні захворювання і рак.

Парадоксальний факт — підвищене утворення автоантитіл у старості пропорційне зниженню імунореактивності. Вважають, що це пов'язано зі втратою функції Т-супресорів і Т-хелперів.

Поява автоантитіл у тканинах можлива в результаті зміни хімічної структури макромолекул, генетичних помилок і мутацій, зумовлених утворенням заборонених клонів.

Існує точка зору (G. A. Gatti, R. A. Good, 1970), що загасання імунологічної активності організму з віком насамперед відображає генетично запрограмований біологічний годинник, відповідно до якого через ЦНС і ендокринну систему відбувається обмеження розмноження Т-лімфоцитів. Усі інші імунологічні аспекти старіння можна розглядати як вторинні стосовно спадково обумовленої недостатності тимуса: виявлення автоімунних та імунодефіцитних процесів, розвиток злоякісних пухлин і важких інфекцій, викликаних слабовірулентними патогенами.

Окремі дослідники (J. E. Hotchin, J. A. Levy, R. C. Mellors та ін., 1971–1974) висловлювали припущення про можливу роль вірусів у патогенезі старіння і таких захворювань, як автоімунні та

ракові. Показано існування зв'язку між персистуючою повільною вірусною інфекцією та безліччю автоімунних порушень.

Існують різні теоретичні підходи до оцінки імунологічних основ процесу старіння. Імунолог Р. В. Петров вважає, що вікові зниження імунореактивності є результатом старіння всієї імунної системи.

За теорією Ф. М. Бернета, старіння — це втрата толерантності до власних структур і поява клонів імунокомпетентних клітин, здатних реагувати проти власних антигенів. У розвитку цих взаємодоповнюючих теорій допускається, що в процесі старіння знижується здатність розпізнавання «свого» і виникають автоімунні реакції. Це супроводжується зменшенням лімфоїдної тканини і кількості плазмочитів, гіпоплазмією лімфоїдних органів, фіброзом, гіалінізацією та атрофією нирок, втратою маси тіла і т. д.

Важливе значення має збільшення літичних ферментів, що призводить до звільнення автоантигенів, у тому числі змінених трансплантаційних антигенів гістосумісності. Вони являють собою мембранні глікопротеїни, специфічні для виду, і містяться в сполучній тканині у складі розчинного і полімерного колагену і еластину. Вільні (розчинні) глікопротеїни надходять у кров і індукують імунні реакції проти розчинних, полімерних антигенів сполучної тканини й еластину.

Установлено, що філогенетично глікопротеїни характерні для всіх видів — від бактерій до вищих тварин. У людини вони в значній кількості містяться в ембріональних тканинах, у тимусі, селезінці — органах, багатих на ретикулярну тканину і глікопротеїни, беруть участь у селекції і супресії клонів імунокомпетентних клітин. У літньому віці виникають імунокомпетентні клітини — мутанти, які реагують зі структурними глікопротеїнами і тим самим залучають сполучну тканину до вікової патології. З віком зменшується тканинна регенерація і підвищується частота помилок розпізнавання клітини клітиною. При цьому глікопротеїни є попередниками розпізнавальних структур.

Остаточне не встановлено, яку (етіологічну або патогенетичну) роль відіграють порушення імунної системи в

процесі старіння. Багато хвороб похилого віку мають імунологічну природу, тому спрямованою дією на імунну систему можна загальмувати процеси старіння.

Частина II. ОСНОВИ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ МІКРОБІОЛОГІЇ



ЕКОЛОГІЯ МІКРООРГАНІЗМІВ. ВПЛИВ ФАКТОРІВ ЗОВНІШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА НА МІКРООРГАНІЗМИ

Екологія (від грец. *oikos* — будинок, місце існування) мікроорганізмів — розділ загальної мікробіології, який вивчає взаємини мікроорганізмів у природному середовищі існування.

Мікроорганізми поширені всюди, де є хоч якісь джерела енергії, вуглецю, азоту, кисню і водню. При цьому різні фактори зовнішнього середовища мають на них істотний вплив. При сприятливих умовах мікроби можуть розмножуватися, деякі фактори зовнішнього середовища надають *мікробіцидну* (руйнівну) дію, або *мікробостатичну* — затримує їх розмноження. Характер взаємин мікроорганізмів між собою і навколишнім середовищем визначає ту чи іншу екологічну нішу, яку займає кожен вид мікробів. Активно діючі на мікроорганізми фактори

зовнішнього середовища диференціюють на три групи: біологічні, фізичні і хімічні.

Вплив біологічних чинників (форми симбіозу)

Мікроорганізми живуть у природі не ізольовано, а у вигляді складних асоціацій — *біоценозів*, де представники різних видів мають значний вплив один на одного, як позитивний, так і негативний.

Спільне існування різних мікроорганізмів називається *симбіозом* (від грец. *symbiosis* — співжиття, спільне життя). Існують дві форми симбіозу: асоціативна (благотворна) і антагоністична (конкурентна). У свою чергу, кожна з цих форм поділяється на підформи.

Асоціативні форми симбіозу: мутуалізм, метабіоз, коменсалізм, сателізм і синергізм.

Мутуалізм (від лат. *mutuus* — взаємний) — форма взаємовигідного симбіозу, коли присутність партнера стає обов'язковою умовою існування кожного з них. При цьому мікроорганізми, обмінюючись продуктами життєдіяльності, спільно розвиваються значно краще, ніж кожен із них окремо. Наприклад, ґрунтові аеробні бактерії у своєму розвитку утилізують кисень, знижуючи окиснювально-відновний потенціал поверхневих шарів ґрунту, тим самим створюючи умови для розвитку анаеробних бактерій. У свою чергу, анаеробні бактерії у процесі життєдіяльності виділяють органічні кислоти, необхідні аеробам.

Метабіоз (від грец. *meta* — між, після і *bios* — життя) — форма взаємовідносин, при яких продукти життєдіяльності одного виду мікроорганізмів служать джерелом живлення для іншого, або послідовний розвиток одних мікробів за рахунок продуктів життєдіяльності інших. Наприклад, у ґрунті *амоніфікуючі* бактерії розкладають органічні азотовмісні речовини до аміаку. Їм на зміну приходять *нітрифікуючі* бактерії, які окиснюють аміак до нітратів і нітритів. У свою чергу, *денітрифікуючі* бактерії використовують нітрати і нітрити як донорів електронів. Таким чином, метабіоз —

ЕКОЛОГІЯ МІКРООРГАНІЗМІВ. ВПЛИВ ФАКТОРІВ ЗОВНІШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА...
це послідовна зміна одних груп мікроорганізмів іншими на основі використання продуктів життєдіяльності попередніх груп.

Коменсалізм (від лат. *com* — з та *mensa* — стіл; буквально — співтрапезники) — форма симбіозу, при якій лише один партнер отримує вигоду, не завдаючи шкоди іншому. Мікроорганізми-коменсали колонізують шкірні покриви і порожнини організму людини (наприклад, шлунково-кишковий тракт), не завдаючи шкоди; їх сукупність — нормальна мікробна флора (кишкова паличка, біфідобактерії, стафілококи, лактобацили). Однак багато бактерій-коменсалів належать до умовнопатогенної мікрофлори і здатні за певних обставин викликати захворювання макроорганізму (наприклад, при потраплянні їх у кровотік під час медичних маніпуляцій).

Сателізм (від лат. *satelles* — супроводжуючий) — стимуляція зростання одного виду мікроорганізмів продуктами життєдіяльності іншого, який потім стає його супутником. Наприклад, деякі дріжджові гриби (*Saccharomyces cerevisiae*) продукують вітаміни групи В, які стимулюють розмноження деяких бактерій, сарцени і стафілококи виділяють ростові фактори, що стимулюють ріст бактерій роду *Haemophilus*.

Синергізм — посилення фізіологічних функцій бактерій при їх спільному вирощуванні. Результатом життєдіяльності такої асоціації є збільшення кількості кінцевих продуктів життєдіяльності. Наприклад, молочнокисле бродіння посилюється при спільному вирощуванні молочнокислих бактерій і дріжджових грибів.

Конкурентні форми — антагонізм (зокрема, антибіоз) і паразитизм.

Антагонізм — форма взаємовідносин, при якій спільне існування мікробів виявляється неможливим, тобто один вид мікроба перешкоджає іншому, або затримуючи його розвиток, або призводячи до його загибелі. Відкриття явища антагонізму належить Л. Пастеру. Він описав загибель збудника сибірки при спільному його культивуванні з синьогнійною паличкою. Відомі антагоністичні взаємини нормальної мікрофлори товстого кишечника людини (лактобактерій, кишкової палички, біфідобактерій) і гнильних бактерій, збудників дизентерії та ін. Розвиток молочнокислих бактерій пригнічує ріст гнильних бактерій. І. І. Мечников вважав однією з причин старіння організму людини токсичну дію гнильної мікрофлори і рекомендував замінити її молочнокислими бактеріями.

В основі антагонізму лежать такі механізми: 1) конкуренція за харчові субстрати (ті мікроорганізми, які розмножуються більш інтенсивно, швидше використовують поживний субстрат, пригнічуючи розвиток інших мікробів); 2) конкуренція за кисень (для аеробів); 3) вироблення мікроорганізмами токсичних антибіотичних речовин (антибіоз), які пригнічують розвиток інших мікроорганізмів (звідси назва «антибіотики»).

Явище антагонізму, що базується на останньому механізмі, застосовують при отриманні антибіотиків. Найбільш активні продуценти антибіотиків — цвілеві гриби і актиноміцети. Так, гриби *Penicilium chrysogenum* продукують пеніцилін, що пригнічує розвиток бактерій. Більшість антибіотиків (стрептоміцин, тетрациклін, хлороміцетин, біоміцин, неоміцин, ністатин, канаміцин та ін.) отримані з актиноміцетів (променистих грибів), деякі — з бактерій (субтилін, піоціанін та ін.).

Паразитизм — крайній прояв конкурентних взаємин мікроорганізмів, коли один організм живе за рахунок іншого, використовуючи його як джерело живлення, призводячи до загибелі. Так, у 1963 р. була виявлена бактерія-паразит *Bdeloribrio bacteriavorum*, яка паразитує на багатьох грампозитивних та грамнегативних бактеріях. Наздогнавши бактерію, бделовібріон пробуравлює клітинну стінку і проникає у клітину. Через 3–5 годин у клітині бактерії-жертви утворюється від 20 до 50 клітин-паразитів.

Паразитами є збудники інфекційних хвороб людини, тварин і рослин. Абсолютними паразитами є віруси, які в процесі еволюції пристосувалися до існування тільки в живих клітинах людини, тварин і рослин.

Одним із класичних проявів паразитизму є «феномен бактеріофагії» («пожирання бактерій»). Фаги — це віруси, які лізують мікробні клітини. Ця їх здатність строго специфічна. В основному фаги діють вибірково на окремі види мікробів, хоча зустрічаються й «полівалентні» фаги, що діють на групу споріднених видів.

Вплив фізичних факторів

Вплив температури. Температура — найбільш потужний фактор впливу на мікроби. Прокаріоти не мають фізіологічного механізму, що регулює температуру клітини, тому їх життєдіяльність багато в чому залежить від температури навколишнього середовища. Мікроби мають порівняно високу пристосованість до температурних умов, при цьому у сапрофітів вона виражена широкими діапазонами, у патогенних мікроорганізмів обмежена температурою тіла хазяїна.

Наприклад, сінна паличка здатна розмножуватися при температурі від 5 до 57 °С, а гонокок (збудник гонореї) — тільки при 35–37 °С. Водночас для кожного виду мікробів — як сапрофітів, так і патогенних — існують температурні межі — оптимум, мінімум, максимум.

Оптимальна температура — температура, сприятлива для росту і розмноження мікробів; *мінімальна* і *максимальна*

температура — ті межі, відповідно нижче або вище яких зростання мікробів припиняється.

Стосовно оптимальних температурних умов усі мікроорганізми об'єднані в три фізіологічні групи: мезофіли, термофіли, психрофіли.

Мезофіли (від грец. *mesos* — середній, проміжний та *phileo* — любити) — ростуть у межах 20–40 °С, температурний оптимум 30 °С. Група мезофільних мікроорганізмів є найбільшою, до неї належить більшість сапрофітів і всі патогенні і умовно-патогенні мікроби.

Термофіли (від грец. *therme* — тепло та *phileo* — любити) — ростуть при температурі вище 40 °С. До цієї групи належать, наприклад, *Thermoactinomyces vulgaris* та ін. Термофіли є основними збудниками псування м'ясних і м'ясо-рослинних консервів, беруть участь у самонагріванні вологого зерна, сіна, бавовни, борошна та ін., викликаючи їх псування.

Термотолерантні — мікроорганізми, що ростуть при температурі до 50 °С (наприклад, *Methylococcus capsulatus*); *вкрай термофільні* — види, для яких оптимальна температура росту перевищує 65 °С (*Sulfolobus*). Окремі види бактерій здатні рости при температурі вище 70 °С (*Sulfolobus acidocaldarius*), деякі спорові палички зберігають життєдіяльність при температурі вище 85 °С, а *Pyrodictium occultum* (строгий анаероб, який відновлює сірку) — при 105 °С.

Психрофіли (від грец. *psychros* — холод та *phileo* — любити; холодолюбиві) — здатні розвиватися при низькій температурі. Оптимальною для них є температура 15–20 °С, мінімальною — 0–10 °С. До цієї групи належать деякі представники кокової мікрофлори, цвілеві гриби та ін., що викликають псування продуктів при зберіганні в холодильниках.

Вплив високої температури. Висока температура викликає загибель мікроорганізмів. Механізм згубної дії високих температур пов'язаний із коагуляцією білкових структур бактеріальних клітин. Більшість вегетативних форм мікробів гинуть при температурі 60–70 °С за 15–30 хвилин, при температурі 85 °С — за 3–5 хвилин, а при температурі 100 °С — моментально. Спорові форми мікробів дуже стійкі до високої температури,

наприклад витримують кип'ятіння від декількох хвилин до декількох годин. Це пов'язано з тим, що в спорах значно менша кількість вільної води, високий вміст кальцію і міцна оболонка, що складається з каратиноподібного білка, який забезпечує високу стійкість до несприятливих умов, у тому числі до високої температури.

Застосування високої температури є найпоширенішим, зручним і надійним способом стерилізації в медичній і фармацевтичній практиці.

Стерилізація — це повне знищення всіх видів і форм мікроорганізмів (вегетативних і спорових). Стерильність — поняття абсолютне, воно означає повну відсутність мікроорганізмів як на поверхні, так і всередині стерильного об'єкта.

У фармацевтичній і медичній практиці частіше застосовують стерилізацію за допомогою фізичних методів — прожарювання в полум'ї пальника, прогрівання сухим жаром, кип'ятіння, обробку текучою парою під тиском.

Найбільш прості і доступні методи термічної стерилізації — прожарювання в полум'ї та кип'ятіння.

Прожарювання — це найстаріший і надійний спосіб стерилізації різних термостійких об'єктів. Із цією метою широко користуються газовими пальниками. Температура полум'я сягає 1560 °C. У полум'ї пальника прожарюють бактеріальні петлі, гачки, лопатки, препарувальні голки, кінчики пінцетів і ножиць, предметні скельця.

Кип'ятіння у воді застосовують для стерилізації невеликих металевих інструментів, скляних виробів, гумових трубок, гумових пробок. При 100 °C (температура киплячої води) вегетативні форми мікроорганізмів і більшість вірусів гинуть протягом 1–3 хвилин. Однак спори (наприклад, сибірки, ботулізму) витримують кип'ятіння протягом кількох годин, вірус гепатиту В — близько години. Додавання до води невеликої кількості бікарбонату натрію (двовуглекислої соди) підвищує ефективність стерилізації.

Стерилізацію сухим жаром проводять у спеціальних сухоповітряних (сухожарочних) шафах (піч Пастера), що мають

датчики — регулятори температури. Тривалість стерилізації 45 хвилин — 1 година при температурі 160–170 °С. Цим методом стерилізують тільки сухі предмети — лабораторний посуд, термостійкі порошкоподібні речовини (тальк, біла глина, окис цинку та ін.). Метод дозволяє знищувати не тільки вегетативні форми (гинуть протягом декількох хвилин), але і спори мікроорганізмів (необхідна експозиція протягом двох годин).

Автоклавування — стерилізація насиченою парою під тиском. Проводиться при температурі вище точки кипіння води. Це найбільш надійний і поширений спосіб стерилізації. Особлива ефективність цього способу обумовлена спільною дією пари (температура 121 °С) і високого тиску (1,2–1,5 атм). Метод найбільш ефективний для стерилізації термостабільних рідин. Термостійкі спори мікроорганізмів гинуть протягом 15 хвилин. Обробка великих обсягів (понад 500 мл) вимагає більш тривалої експозиції. У лабораторіях застосовують спеціальні парові котли — автоклави з горизонтальним або вертикальним завантаженням. Метод не можна застосовувати для стерилізації середовищ, що містять вуглеводи, молоко і желатин, які можуть руйнуватися при дії високих температур.

Стерилізація текучою парою. Цим методом стерилізують термолабільні засоби (розчини і поживні середовища, що містять вуглеводи, білки, желатин, вітаміни та ін.), які руйнуються при температурі вище 100 °С. Текучою називається насичена водяна пара (без домішки повітря), що має тиск 760 мм рт. ст. і температуру 100 °С. Стерилізацію текучою парою здійснюють у паровому стерилізаторі або автоклаві при 100 °С протягом 30–60 хвилин залежно від об'єму розчину. При цьому кришку автоклава не загвинчують, щоб залишався вільний вихід пари. Це один із поширених методів стерилізації ін'єкційних розчинів із термолабільними речовинами в аптеках.

Тиндалізація — метод дрібної стерилізації, запропонований Дж. Тиндалем. Полягає в багаторазовій (3–4-кратній) обробці стерилізуючого матеріалу текучою парою (100 °С, кілька хвилин) з інтервалами в 24 години, протягом яких підтримується температура, сприятлива для проростання спор. Ці інтервали дозволяють спорам прорости і перетворитися в вегетативні

клітини, які швидко гинуть при наступному нагріванні матеріалу до 100 °С. Основний недолік методу — неможливість повної елімінації мікроорганізмів, оскільки деякі спори не встигають проростати в тимчасових інтервалах між сеансами прогрівання, а деякі (вегетативні клітини) встигають утворити термостабільні спори. Метод застосовують для стерилізації сироватки крові, асцитичної рідини, деяких лікарських препаратів.

Пастеризація — передбачає знищення в матеріалі тільки вегетативних форм мікроорганізмів, застосовується в основному в харчовій промисловості. При цьому використовують короточасне одноразове нагрівання до 90–92 °С протягом 2–5 секунд або більш тривалий — протягом 5–10 хвилин нагрівання до 70–75 °С. Оброблені таким чином матеріали вважаються пастеризованими, але не стерильними, оскільки можуть містити спори. Метод, запропонований Л. Пастером, широко застосовують при обробці харчових продуктів для профілактики кишкових інфекцій, шлунково-кишкових форм туберкульозу та ін.

Холодна стерилізація (фільтрація) здійснюється стосовно деяких рідин, які не можна стерилізувати при високих температурах, тому що при цьому відбувається їх випаровування або інактивація (термолабільні біологічно активні сполуки — амінокислоти, вітаміни, білки; антибіотики та ін.). Фільтрування проводиться крізь дрібнопористі матеріали (фільтри), які адсорбують клітини мікроорганізмів. Як фільтри використовують каолін, азбест, фарфор та ін. Диски, виготовлені з азбесту з целюлозою, називають фільтрами Зейтца.

Вплив низької температури. Мікроорганізми дуже стійкі до охолодження і заморожування. Деякі види бактерій і цвілевих грибів витримують температуру рідкого повітря (–190 °С) і рідкого водню (–253 °С). При низькій температурі все ж відбуваються зміни, які можуть привести до загибелі мікроба. Швидкість відмирання мікробів при заморожуванні залежить від виду мікроба, температури заморожування, кратності заморожування і відтавання, виду і тривалості зберігання продукту в замороженому стані. Дуже стійкими до низької температури є віруси.

Механізм дії низьких температур на мікробну клітину полягає в зниженні в ній процесів метаболізму, припиненні росту і

розмноження і переході мікроба в стан анабіозу, в якому він може існувати кілька місяців. В анабіотичному стані мікроби не викликають гниття, що широко використовується в промисловості, побуті (зберігання продуктів у холодильнику).

Вплив вологості. Мінімальна вологість, необхідна для життєдіяльності бактерій, становить 30%, для цвілевих грибів — 15%. Саме наявність води визначає рівень процесів метаболізму в клітині, надходження в неї речовин поживного субстрату, енергію росту і розмноження бактерій. Механізм дії висушування пов'язаний зі втратою води, без якої неможливі процеси метаболізму, в результаті призводить до переходу мікробів у стан анабіозу. Однак і в умовах осушення бактерії зберігають життєздатність. Так, мікобактерії туберкульозу зберігають життєздатність у висушеному мокротинні хворого більше десяти місяців. Найбільш чутливі до висушування неспороутворюючі мікроби. Спори мають високу стійкість до висихання, зберігаючись у висушеному стані протягом декількох років. Наприклад, спори бацил сибірки у сухому стані виживають десятки років.

На відношенні мікроорганізмів до висушування здавна засноване зберігання харчових продуктів в сухому стані, в аптеці — лікарської рослинної сировини.

Для збереження життєздатності та стабільності властивостей мікроорганізмів у виробничих цілях широкого розповсюдження набув *метод штучного висушування мікроорганізмів (ліофілізація)*. Метод включає швидке заморожування об'єкта з подальшим висушуванням під глибоким вакуумом (суха сублимація). Ліофільну сушку застосовують для збереження імунобіологічних препаратів (вакцин, сироваток), ендокринної сировини, а також для консервування і тривалого збереження в лабораторних умовах культур мікроорганізмів.

Вплив різних видів випромінювань. Дія різних видів випромінювання на мікроорганізми залежить від їх енергії та дози опромінення.

Вплив світла. Розсіяне світло не має згубної дії на мікроорганізми, але при тривалій дії може поступово гальмувати їх зростання і розвиток. Прямі сонячні промені, особливо

ультрафіолетові, мають бактерицидну дію на мікроорганізми. Вегетативні форми гинуть на сонячному світлі через кілька хвилин. Найбільший мікробіцидний ефект мають короткохвильові, тобто з довжиною хвилі 250–270 нм, УФ-промені. Їх застосовують у медичній і фармацевтичній практиці для знезараження повітря, поверхні обладнання, обробки деяких термолабільних препаратів (вакцин і сироваток). Однак широке застосування методу обмежує низька проникність УФ-променів і висока поглинальна активність води і скла. Механізм мікробіцидної дії УФ-променів пов'язаний із мутагенним ефектом (заснований на розриві водневих зв'язків та утворенні в молекулах ДНК димерів тиміну, що призводять до появи нежиттєздатних мутантів).

Інфрачервоне випромінювання нездатне викликати будь-які істотні зміни в живих клітинах.

Рентгенівське та гамма-випромінювання в малих дозах і при нетривалій експозиції виявляють стимулюючу дію на ріст і розмноження мікробів, у великих дозах — уповільнюють ріст, запобігають розмноженню, інактивуючи ферменти і викликаючи мутації, в підсумку призводять до загибелі мікробів. У цілому ж мікроорганізми більш стійкі до впливу рентгенівських і гамма-променів: смертельна доза для них у сотні і тисячі разів вище, ніж для тварин. У певних дозах рентгенівське і гамма-випромінювання застосовують для стерилізації бактеріологічних препаратів, виробів із пластмас. При цьому робота з джерелами випромінювання вимагає суворого дотримання правил безпеки.

Мікрохвильове випромінювання — застосовують для швидкої повторної стерилізації. Стерилізуючий ефект досягається швидким підйомом температури, що призводить до порушення важливих життєвих процесів мікроорганізмів. Перевагою даного виду стерилізації є також можливість проведення стерилізації практично в будь-якій герметичній неметалевій тарі — поліетиленових і паперових пакетах, коробках, скляних посудинах і т. д.

Вплив ультразвукових хвиль. Ультразвук (високочастотні коливання звукових хвиль) володіє значною механічною енергією, здатною чинити потужну бактерицидну дію на мікроорганізми.

Механізм дії полягає в незворотних фізико-хімічних змінах компонентів клітини і пошкодженні всіх клітинних структур (інактивація ферментів, токсинів, деструкція клітини). Згубний вплив на бактерії і віруси починає виявлятися при озвучуванні з частотою коливань близько 100 тис. Гц.

Ультразвук використовують для стерилізації вакцин, лабораторного обладнання, деяких продуктів, очищення та дезінфекції обладнання, тари, стічних вод.

Вплив тиску. Мікроби стійкі до підвищеного атмосферного тиску (200–900 атм.). Спори здатні витримувати тиск до 20 000 атм. Мікроби виявлені на дні глибоких морів і океанів, де тиск досягає більш 90 МПа (900 кгс/см²), деякі дріжджі, цвілеві гриби витримують тиск 300 МПа (3000 кгс/см²).

Вплив хімічних факторів

Мікробна клітина реагує на саму незначну кількість хімічної речовини в середовищі. Це може виявлятися у вигляді хіміотропізму (хіміотаксису, або хемотаксису), як позитивного, так і негативного. Наприклад, якщо в краплю води, що містить рухомі бактерії, опустити капіляр, наповнений розчином пептону (поживна речовина для мікробів), то через деякий час можна помітити їх скупчення в отворі капіляра. Це позитивний хіміотаксис (бактерії рухаються назустріч необхідній для них речовині). Якщо ж капіляр буде заповнений лугом або кислотою, то бактерії, нав паки, будуть рухатися від отруйної для них речовини, тобто спостерігається негативний хемотаксис.

Здатність деяких хімічних речовин пригнічувати життєдіяльність мікроорганізмів і запобігати псуванню органічних субстратів відома з глибокої давнини. Зокрема, єгиптяни широко застосовували кислоти, луги, природні ароматичні речовини для муміфікації померлих, перси використовували нафту та її продукти для захисту дерева і шкіри від гниття. Погребі з давніх часів часто обкурювали сіркою, під час епідемій для знезараження предметів їх обробляли спеціальними складами (наприклад, сумішшю оцту і винного спирту).

Дія хімічних речовин на мікроорганізми виявляється не в однаковій мірі. Хімічні речовини можуть надавати

мікробостатичний ефект (пригнічувати ріст і розмноження мікроорганізмів), або *мікробоцидний* (від лат. *caedo* — вбивати), викликаючи їх загибель.

Ефективність дії залежить від хімічної природи речовини, її концентрації, температури, реакції середовища, виду мікроорганізму та ін. Як правило, малі концентрації не тільки не викликають загибелі мікробів, а навіть стимулюють їх ріст і розвиток. Речовини, що застосовуються для знищення мікробів, мають бути в розчиненому стані. Чим легше речовина адсорбується мікробною клітиною, тим сильніша його дія. Певне значення має і рН середовища. Більшість мікроорганізмів розвиваються в слаболужному середовищі (рН 7,2–7,6), дріжджі і цвілеві гриби краще культивуються при рН 3–6. Змінюючи реакцію середовища, можна регулювати інтенсивність розвитку і біохімічну активність мікробів. При зниженні рН до 5 гнильні бактерії не розвиваються, в той час як при такій реакції найбільш активно виявляється ферментативна активність дріжджів.

Згубна дія деяких хімічних речовин на мікроорганізми має величезне практичне значення, оскільки використовується для створення асептичних умов в медичній і фармацевтичній практиці, при проведенні дезінфекції та антисептики.

Асептика — комплекс заходів, спрямованих на попередження потрапляння мікроорганізмів на (в) будь-який об'єкт (стерильний розчин лікарського препарату, операційне поле, певні виробничі приміщення фармацевтичних підприємств, асептичний бокс та ін.). Для створення асептичних умов застосовують дезінфекцію, антисептику і стерилізацію.

Дезінфекція — це знищення патогенних мікроорганізмів в об'єктах навколишнього середовища. Дезінфектанти — хімічні засоби неспецифічної дії, що застосовуються для обробки приміщень, поверхні обладнання і різних предметів. Дезінфекція дозволяє зменшити число патогенних мікроорганізмів в об'єктах зовнішнього середовища, її проводять із певною періодичністю (профілактична дезінфекція), або при виникненні інфекційного захворювання чи підозрі на нього (осередкова дезінфекція).

Антисептика (від анти- і грец. *septicus* — гнійний) — це пригнічення життєдіяльності мікроорганізмів на пошкоджених та

непошкоджених шкірі і слизових оболонках. До появи антисептиків хірургічне лікування було обмеженим через післяопераційні ускладнення. У 1867 р. англійський хірург Д. Лістер уперше розробив теоретично обґрунтований метод попередження зараження і лікування інфікованих ран за рахунок впливу хімічних речовин на патогенні мікроби.

Слід звернути увагу на те, що дезінфектанти та антисептики виявляють, як правило, *неспецифічний* мікробіцидний ефект, тобто діють на широкий спектр мікроорганізмів, у той час як хіміотерапевтичні препарати мають вибірккову протимікробну дію.

Дезінфікуючі засоби справляють у робочих концентраціях, як правило, бактеріцидну дію, а антисептики (залежно від концентрації) мають бактеріостатичну або бактеріцидну.

До антисептиків і дезінфектантів висувають певні вимоги: вони повинні легко розчинятися у воді, діяти швидко, при правильному застосуванні не мати шкідливого впливу на організм людини.

Їх детальна класифікація подана в розділі «Антисептики і дезінфектанти».

Мікрофлора ґрунту

Мікрофлора ґрунту домінує в кількісному і якісному різноманітті у порівнянні з іншими об'єктами навколишнього середовища. Це пов'язано з кількома причинами: наявністю різноманітних поживних речовин, оптимальними температурою і вологістю, відсутністю прямої згубної дії УФ-променів. У 1 г орного ґрунту живе до 10 млрд мікроорганізмів. Мікрофлора ґрунту складається з багатьох тисяч видів бактерій, грибів, найпростіших і вірусів.

Розподіл мікрофлори в ґрунті нерівномірний. У верхніх шарах міститься дуже мало представників мікрофлори, що обумовлено перепадами температури, низькою або навпаки високою вологістю, згубною дією УФ-променів, змивами з атмосферними опадами. Найбільша кількість мікроорганізмів живе на глибині 5–15 см. Саме тут здійснюються різні процеси розкладання органічних речовин за участю мікроорганізмів. Тут знаходять сприятливі умови гриби, актиноміцети, бактерії, водорості, амеби

й інфузорії. Із заглибленням у ґрунт вміст мікроорганізмів зменшується, і на глибині 3–4 м зустрічаються лише поодинокі види або мікроорганізми відсутні взагалі. Якщо порівняти кількість мікробної маси на різних ґрунтах, то малородючі ґрунти містять до 3 т, високородючі — до 16 т мікробної маси на 1 га.

На кількість мікроорганізмів у ґрунті впливає і рослинний покрив: у кореневій зоні рослин їх значно більше, ніж поза кореневою зоною. Це пояснюється тим, що в ризосфері (прикоренева зона рослин) мікроби розвиваються за рахунок корневих виділень і продуктів, що утворюються при розкладанні відмираючого епітелію корневих волосків.

У ґрунті живуть сапрофітні (нехвороботворні) і патогенні (хвороботворні) мікроорганізми.

Сапрофіти — мікроорганізми, які живуть за рахунок мертвих органічних субстратів. Певні групи мікроорганізмів беруть участь у процесі самоочищення ґрунту і кругообігу речовин — азотфіксуючі, амоніфікуючі, нітрифікуючі, денітрифікуючі та ін.

Азотфіксуючі — це бульбочкові бактерії, специфічні для кожного виду бобових рослин (конюшини, сої, гороху, квасолі). За сприятливих умов бульбочкові бактерії можуть зафіксувати на 1 га за рік до 200 кг атмосферного азоту, при цьому значно підвищується родючість ґрунтів. Вільноживучі азотфіксатори розвиваються і фіксують азот у ґрунті незалежно від рослин. Це азотобактер, ціанобактерії або синьо-зелені водорості.

Амоніфікуючі бактерії, які здійснюють мінералізацію білків при гнитті органічних залишків: *Bacillus subtilis*, *B. mycoides*, *B. megaterium* та ін. Бактерії роду *Pseudomonas*: *Ps. fluorescens* і *Ps. aeruginosa* беруть участь у процесі відновлення нітратів до молекулярного азоту.

Патогенні (хвороботворні) мікроорганізми потрапляють у ґрунт із біовиділеннями людей і тварин (калом, сечею, харкотинням, слиною, гноєм, потом та ін.), господарсько-побутовими відходами, а також із трупами. Деякі з них можуть зберігатися в ґрунті від декількох днів до декількох місяців (збудники дизентерії, черевного тифу, ентеровірусних інфекцій, бруцельозу, туберкульозу, туляремії, лептоспірозу). Найбільш тривалий час у ґрунті зберігаються спороутворюючі бактерії:

кlostридії правця, ботулізму, газової анаеробної інфекції, бацили сибірки (десятки років). У ґрунті живуть патогенні гриби, які, проникаючи в організм, викликають такі захворювання, як аспергільоз, гістоплазмоз і мікотоксикози.

Таким чином, присутність патогенних мікроорганізмів у ґрунті має епідемічне значення. З огляду на роль ґрунту як фактора передачі деяких інфекційних захворювань людини і тварин, у санітарно-епідеміологічній практиці проводиться знезараження ґрунту, вживаються заходи, що запобігають його забрудненню патогенними мікроорганізмами. Наявність у ґрунті мікроорганізмів, що потрапляють туди з випорожненнями, є показником його санітарно-епідеміологічного неблагополуччя.

Як **санітарно-показові (індикаторні) мікроорганізми ґрунту**, за якими побічно роблять висновок про його епідемічне благополуччя, обрані три види мікроорганізмів: *Esherichia coli* (кишкова паличка), *Enterococcus faecalis* (ентерокок фекальний) і *Clostridium perfringens* (кlostридія перфрингенс).

Виявлення в ґрунті тільки *Cl. perfringens* (спороутворюючий), без *E. coli*, свідчить про старе фекальне забруднення ґрунту. Наявність у ґрунті *Ent. faecalis* свідчить про його свіже фекальне забруднення. Виявлення всіх трьох видів свідчить про те, що забруднення ґрунту відбувається давно і постійно.

Критеріями *кількісного вмісту* санітарно-показових мікроорганізмів у ґрунті є такі показники: колі-індекс, колі-титр, перфрингенс-індекс і перфрингенс-титр.

Колі-індекс — кількість *E. coli* (кишкових паличок) в 1 г ґрунту.

Колі-титр — найменша кількість ґрунту (в грамах), в якому знаходиться одна кишкова паличка.

Перфрингенс-індекс і *перфрингенс-титр* ґрунту (див. визначення колі-індексу та колі-титру), але щодо *Cl. perfringens*.

Мікробіологічна (епідеміологічна) безпека ґрунту: ґрунт вважається чистим, якщо колі-титр і перфрингенс-титр становлять відповідно >1 і $>0,1$; дуже забрудненим — $<0,001$ і $<0,0001$ відповідно.

Мікрофлора води

Мікрофлора води багато в чому відображає мікробний пейзаж ґрунту. З точки зору екології мікрофлору води поділяють на постійну, власне водну — автохтонну і алохтонну, що надходить у воду з ґрунту, повітря, зі стічними водами.

Автохтонна мікрофлора у великій кількості присутня як у прісних водоймах, так і у морській воді. До автохтонної мікрофлори належать аеробні бактерії — *Pseudomonas fluorescens*, *Bacterium aquatilis*, *Micrococcus roseus* та ін. У мулі боліт, нафтових свердловинах, мулистих відкладеннях морів і океанів поширені анаеробні (метаноутворюючі бактерії). Галофільні мікроби (від грец. *hals* — сіль) мешкають тільки у глибинах морів.

Алохтонна мікрофлора, яка надходить зі стічними водами, перетворює їх на серйозну екологічну проблему. Стічні води не встигають самоочищуватися через значну кількість органічних речовин, що використовуються мікроорганізмами як джерело живлення.

Чисельність мікроорганізмів у воді в основному пов'язана зі вмістом органічних речовин. Найбільша кількість мікроорганізмів міститься у відкритих водоймах, особливо в поверхневих і прибережних водах. Тут мешкають *залізобактерії*, *псевдомонади*, *аеромонади*, *синьо-зелені* і *пурпурні бактерії*. Водойми, що розташовуються поблизу великих міст, як правило, багаті на мікроорганізми в результаті їх забруднення. Особливо сильно забруднюють поверхневі води целюлозно-паперові і текстильні фабрики, хімічні, металургійні і нафтопереробні підприємства, гірничі установи, а також сільське господарство. Великі кількості органічних сполук азоту та фосфору потрапляють у водойми зі стоками тваринницьких ферм і каналізаційними стоками.

Для характеристики ступеня забруднення природних водойм в екології застосовують поняття *сапробності* (від грец. *sapros* — гнилий).

Полісапробна зона — багата на органічні речовини, сильно забруднена вода. Кількість мікробів у 1 мл досягає 1×10^6 і більше. Тут переважають бактерії, що викликають процеси гниття і бродіння з виділенням метану (*Bacillus cellulosaе*, *B. metanicum*).

Мезосапробна зона — зона помірного забруднення, де відбуваються процеси нітрифікації — окиснювання аміаку, який утворюється при розкладанні органічних азотовмісних речовин. Кількість мікробів у 1 мл води становить сотні тисяч.

Олігосапробна зона — зона чистої води, в ній мало органічних речовин, кількість мікроорганізмів у 1 мл не більше сотні.

Вода артезіанських свердловин практично не містить мікроорганізмів, оскільки вони затримуються верхніми шарами ґрунту.

Мікроорганізми беруть участь у процесах самоочищення природних водойм, розщеплюючи органічні відходи, що забруднюють їх середовище проживання. Цей процес може бути широко використаний людиною для переробки побутових відходів та відходів харчової промисловості.

Мікроорганізми, що акумулюють у своїх клітинах важкі метали і хімічні речовини, отруйні для людини і тварин, можна використовувати для очищення промислових відходів на підприємствах, перш ніж ці відходи будуть спущені зі стічними водами. Однак у воду можуть надходити збудники небезпечних інфекційних захворювань. Водним шляхом передаються збудники черевного тифу, дизентерії, лептоспірозу, гепатиту А, поліомієліту та ін., які зберігаються від декількох днів до декількох тижнів. Наприклад, холерний вібріон і легіонели можуть навіть розмножуватися у воді.

З огляду на значення води як фактора поширення збудників багатьох небезпечних захворювань, при оцінці безпеки води визначають санітарно-показовий мікроорганізм.

Санітарно-показовим мікроорганізмом для води є *E. coli* (кишкова паличка). Ступінь мікробного забруднення води оцінюють за трьома показниками: загальним мікробним числом, колі-титром та колі-індексом.

Загальне мікробне число води — загальна кількість мікроорганізмів, які виявляються в 1 мл води.

Колі-індекс — це кількість клітин *E. coli* в 1 л води.

Колі-титр — це найменша кількість води (в мл), в якій виявлена одна життєздатна *E. coli*.

Критерії мікробіологічної безпеки води. Для води питного централізованого водопостачання норма коли-індексу має становити не більше 3, коли-титру — не менше 333 мл, загального мікробного числа — не більше 100.

За паразитичними показниками питна вода не повинна містити патогенних кишкових найпростіших (клітин, цист): лямблій, дизентерійної амеби, не містити яєць кишкових гельмінтів та їх личинок.

Вода не повинна містити колифагів. Цей тест є непрямим показником забруднення води ентеровірусами.

Мікрофлора повітря

Повітря як середовище існування для мікроорганізмів менш сприятливе, ніж ґрунт і вода, що пов'язано з відсутністю поживних речовин, згубною дією прямих сонячних променів, висушуванням. Але все ж мікроорганізми в повітрі присутні. Кількісний і якісний склад мікрофлори повітря визначається ступенем забруднення повітря пилом, кіптявою, сажею, сезоном року, кліматом і вологістю. Мікроорганізми надходять у повітря з частинками пилу з ґрунту, рослин, від людини і тварин. Оскільки частки пилу і диму мають здатність адсорбувати безліч мікроорганізмів, більша кількість мікробів знаходиться у повітрі великих міст, менше — в сільській місцевості, над лісами, морями і горами.

У видовому відношенні в повітрі переважають *коки (сарцини), спорові бактерії, дріжджові і цвілеві гриби, актиноміцети*. Домінування сарцин пов'язане з наявністю у них особливого пігменту, який захищає ці бактерії від згубного впливу УФпроменів.

Особливе значення має мікрофлора закритих приміщень (накопичується при виділенні в повітря через дихальні шляхи людини). Аерогенним шляхом (повітряно-крапельним і повітряно-пиловим) поширюються збудники багатьох інфекцій (грип, кашлюк, дифтерія, кір, туберкульоз, стафілококи, менінгококи та ін.). Кількість мікроорганізмів у закритих приміщеннях залежить від санітарно-гігієнічного режиму цих приміщень. Скупчення людей, погана вентиляція, слабке природне освітлення, відсутність регулярного вологого прибирання в приміщенні створюють умови

для накопичення в повітрі мікробів. При цьому патогенні мікроорганізми, потрапляючи у повітря від хворих людей або носіїв, утворюють у повітрі крапельну, крапельно-ядерну і пилову фази аерозолі, що сприяє їх тривалому збереженню й активному поширенню.

Санітарно-показовими (індикаторними) мікроорганізмами

повітря, за якими побічно судять про його епідемічне благополуччя, вибрані такі мікроорганізми: *Staphylococcus aureus* (золотистий стафілокок) і *Streptococcus viridans* (зеленящий стрептокок).

Показниками прямої епідеміологічної небезпеки повітря є наявність гемолітичних стафіло- і стрептококів.

Роль мікроорганізмів у кругообігу речовин у природі

У природі постійно здійснюються два протилежні процеси — синтез складних органічних речовин із мінеральних і розкладання органічних сполук до мінеральних. У процесах перетворення речовин у природі мікроорганізми беруть найактивнішу участь. Розглянемо найбільш важливі з них для життя людини, тварин і рослин — кругообіг азоту, вуглецю, фосфору, сірки, заліза.

У кругообігу азоту розрізняють такі етапи: засвоєння атмосферного азоту, амоніфікація, нітрифікація і денітрифікація.

До основних видів азотфіксуючих бактерій, які незалежно від рослин вільно живуть у ґрунті, відносять *Azotobacter chroococcum* і *Clostridium pasteurianum*. У молодих культурах *Azotobacter chroococcum* являє собою великі (4–6 мкм) грампозитивні палички, які в подальшому набувають округлу форму, з'єднуючись у вигляді диплококів або сарцин, оточених спільною капсулою.

Clostridium pasteurianum фіксує атмосферний азот в анаеробних умовах, крім того, може викликати і маслянокисле бродіння. Це поліморфний мікроорганізм, спори його мають трикутну форму, оточені студенистою капсулою. Здатністю фіксувати атмосферний азот володіють бульбочкові бактерії, що живуть на коренях таких бобових рослин, як горох, люпин, віка, конюшина і т. д.

Для підвищення родючості ґрунту в рослинництві використовують препарат азотобактерин, що складається з живої культури азотобактера, і нітрагін — з живих бульбочкових бактерій, які вносять під бобові культури.

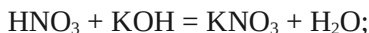
Складні органічні азотовмісні сполуки потрапляють у ґрунт з відмерлими рослинами, що розкладаються, виділеннями і трупами тварин. Гнильні мікроби виконують роль санітарів, очищуючи ґрунт і воду від органічних речовин, що розкладаються. Процес утворення аміаку при розкладанні азотовмісних органічних сполук, що відбувається за участю амоніфікуючих мікробів, що виділяють протеолітичні ферменти, називається амоніфікація, або мінералізація. Амоніфікацію викликають мікроорганізми, які розкладають сечовину, спороутворюючі аеробні і анаеробні бактерії, неспороутворюючі аероби, актиноміцети, цвілеві гриби роду *Penicillium*, що живуть у ґрунті.

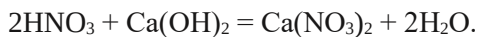
Амоніфікація в кисневих умовах називається тлінням. Її здійснюють картопляна паличка — *Bacillus mesentericus*; капустяна паличка — *B. megaterium*; сінна паличка — *B. subtilis*; грибоподібна паличка — *B. mycoides*; що не утворюють спори: кишкова паличка — *E. coli*, *Proteus vulgaris*. В анаеробних умовах відбувається гниття органічних залишків, яке здійснюють *Clostridium sporogenes*, *Cl. putrificum* і т. д.

Розкладання сечовини, що виділяється з сечею людини і тварин, викликають уробактерії. При цьому утворюється аміак, вода і вуглекислий газ. Продукти життєдіяльності амоніфікуючих мікроорганізмів можуть засвоюватися вищими рослинами у вигляді солей амонію, хоча більш придатними є азотнокислі солі — селітри.

Утворення азотнокислих солей (нітратів) пов'язане з мінералізацією азотовмісних сполук спочатку в азотисту, а потім в азотну кислоти.

Першу стадію нітрифікації здійснюють бактерії роду *Nitrosomonas*; другу — *Nitrobacter*. У ґрунті азотна кислота, що утворилася, вступає в сполуки з лугами, в результаті чого утворюються селітри:





Таким чином, нітрати, що утворюються, підвищують родючість ґрунтів. Водночас існує і зворотний процес — денітрифікації — відновлення нітратів з утворенням як кінцевого продукту молекулярного азоту, що призводить до зниження родючості ґрунтів.

Найбільш поширеними бактеріями, що викликають процес денітрифікації, є *Pseudomonas fluorescens*, *Ps. aeruginosa*, *Ps. Stutzeri*.

Процес **кругообігу вуглецю** має важливе значення в життєдіяльності організмів, оскільки 50% живої матерії складається з вуглецю. При цьому автотрофні мікроорганізми, використовуючи сонячну (синьо-зелені, пурпурні бактерії) і хімічну енергію (тіонові бактерії), поряд із зеленими рослинами беруть участь у перетворенні вуглекислого газу в органічні речовини. Зворотний процес розкладання органічних безазотистих сполук із виділенням вуглекислого газу відбувається, як правило, при окисненні або бродінні, що викликається різними мікроорганізмами. Так, целюлозні бактерії розкладають клітковину рослин із вивільненням вуглекислого газу, що надходить в атмосферу і гідросферу. Клітковину в аеробних умовах можуть розкласти також актиноміцети і гриби родин *Aspergillus*, *Penicillium* та ін.

Спиртове бродіння викликають дріжджові гриби, які мають фермент зимазу. Дріжджі значно поширені в навколишньому середовищі на плодах, листках і стеблах рослин.

Пекарські, або хлібні дріжджі *Saccharomyces cerevisiae* — овальні клітини розміром 8–10 мкм, що викликають верхове бродіння при температурі до 24 °С з виділенням газу; використовують у хлібопечінні і виноробстві. При температурі до 10 °С дріжджі розмножуються повільно в нижніх шарах і використовуються в пивоварінні.

Torula kephir — кефірні дріжджі овальної або округлої форми, розташовуються в кефірі колоніями.

Спиртове бродіння можна уявити як ферментацію цукрів до спирту і вуглекислого газу таким рівнянням:



Молочнокисле бродіння відбувається з утворенням молочної кислоти і викликається такими мікроорганізмами, як *Streptococcus lactis* — розташовуються зазвичай ланцюжками; *Bact. bulgaricum* — вперше виділені І. І. Мечниковим з болгарського кислого молока; *Bact. acidophilum*, *Bact. casei*, *Bact. Delbrucki* — неспорові палички, використовуються в промисловості як продуцент молочної кислоти; *Bact. brassicum* — основні збудники бродіння при квашенні капусти. Перелічені молочнокислі бактерії є антагоністами гнильних бактерій, тому молочнокислі продукти використовують для лікування і профілактики кишкових захворювань, викликаних гнильними мікробами.

Маслянокисле бродіння викликається маслянокислими мікробами *Clostridium pasteurianum*, *Cl. pectonovorum*, *Cl. felsineum* — спороутворюючими анаеробами. Спори стійкі до високих температур, можуть переносити стерилізацію при температурі 120 °С, зберігаючи життєздатність у м'ясних і рибних консервах. Сумарно маслянокисле бродіння можна представити таким рівнянням:



Розмножуючись у консервах, збудники маслянокислого бродіння викликають здуття (бомбаж) банок. При цьому накопичуються отруйні продукти, тому що одночасно з вуглеводами мікроби розкладають жири і білки, утворюючи ацетон, бутиловий спирт. Основний продукт маслянокислого бродіння — масляна кислота.

Кругообіг фосфору, сірки і заліза відбувається також за участю мікроорганізмів. Фосфор — елемент, що входить до складу нуклеїнових кислот та інших органічних сполук, сірка — до складу амінокислот, необхідних для синтезу білка, залізо — до складу білка гемоглобіну. За допомогою залізобактерій, сіркобактерій, гнильних бактерій органічні речовини рослинного і тваринного походження мінералізуються до вуглецю, азоту, сірки, фосфору, заліза.

Етологія мікроорганізмів

Етологія мікроорганізмів (від грец. *ethos* — звичай, характер) — новий напрям у мікробіології, наука про доцільну поведінку мікроорганізмів на клітинному і популяційному рівнях, мета якої — збереження виду в різноманітних умовах середовища проживання шляхом накопичення максимальної кількості біомаси.

Нині найбільш вивчені питання етології на прикладі бактерій. При цьому бактеріальна популяція розглядається як динамічна голографічна конструкція, в кожному мінімальному обсязі якої присутні клітини всіх кластерів (функціональних груп), об'єднаних у часі метаболітами і авторегуляторами в єдиний, доцільно діючий організм.

Голографічний принцип організації бактеріальної популяції полягає в тому, що її морфофункціональні структури роз'єднані, ніби «розмазані» у просторі, проте взаємопов'язані в часі. Тому навіть мінімальний обсяг такої популяції неминуче містить весь набір життєво важливих клітинних кластерів, які відновлюють бактеріальну популяцію навіть при загибелі основної її маси. У цьому полягає перевага адаптаційних механізмів прокаріотів до екстремальних умов зовнішнього середовища в порівнянні з еукаріотами і саме тому бактеріальні популяції з такою досконалістю і пластичністю, яка відсутня в еукаріотів, пристосовуються до вихідних, часто надзвичайно агресивних факторів зовнішнього середовища.

Подібно до інших біосоціальних систем бактеріальні колективи можуть бути як *гомо-* (що складаються з особин одного виду), так і *гетеротипічними* (що складаються з особин різних видів).

Бактерії можуть проявляти різні форми соціальної поведінки: здатність до контактної і дистантної спілкування, формування багатоклітинних колективів, структура яких багато в чому нагадує спільноти вищих тварин, а за деякими властивостями можна порівняти навіть із людським соціумом.

Форми соціальної поведінки мікроорганізмів

На сьогодні виділяють такі форми соціальної поведінки мікроорганізмів:

1) *афіліація* — взаємне притягання особин одного виду, групи, прагнення «бути разом». Це явище характерне не тільки для мікробів, а й для клітин різних органів і тканин багатоклітинних організмів. У одноклітинних, у тому числі бактерій, ця властивість виявляється у формі когезії (злипання) клітин.

У багатоклітинних організмів — у вигляді агрегатів певних клітин. Наприклад, якщо культивовані поза організмом клітини печінки і нирок миші змішати, то «подібне прагне до подібного» і в культурі з'являються відокремлені агрегати печінкових і ниркових клітин;

2) *кооперація* — об'єднання особин для спільного виконання того чи іншого завдання. Клітини багатоклітинного організму демонструють безліч прикладів кооперації — власне, сам багатоклітинний організм є не що інше, як результат кооперації безлічі клітин. У бактерій кооперація також значно поширена: наприклад, міксобактерії здатні до колективного захоплення і перетравлювання харчових частинок; нитчасті ціанобактерії, що утворюють біоплівки, при розриві плівки активно рухаються назустріч одна одній у місці розриву і швидко «зашивають» пролом;

3) *ізоляція* — уникнення популяцій одна від одної, ізоляція від чужинців, відмова утворювати змішані скупчення — прояв виборчої афіліації. Це сприяє структурованості і відособленості мікробних соціальних систем;

4) *колективна агресія*. Деякі мікроорганізми виробляють антибіотики, здатні перетворювати клітини конкуруючих колоній у спори. У результаті ці мікроорганізми забезпечують собі монопольний доступ до всіх харчових ресурсів.

Типи комунікацій у мікроорганізмів

Багато мікроорганізмів здатні активно обмінюватися один з одним інформацією, використовуючи різні канали зв'язку: цитоплазматичні містки, обмін за допомогою сигнальних хімічних речовин, за допомогою електромагнітних і звукових хвиль. Сьогодні виділяють три типи комунікації у мікробів:

1) *контактна комунікація* — обмін сигналами через міжклітинні контакти, у тому числі цитоплазматичні містки — плазмодесми;

2) *дистантна хімічна комунікація* — обмін різноманітними сигнальними речовинами — феромонами (авторегуляторами, автоіндукторами). При цьому важливу роль відіграє особливий «демократичний» механізм прийняття колективних рішень, його називають «почуттям кворуму», тобто процесів, що реалізуються тільки при наявності достатньої щільності популяції. У грамнегативних бактерій феромонами є переважно лактони, що ацилюють гомосерин, а у грампозитивних — особливі пептиди. Зокрема, лактони, що ацилюють гомосерин, можуть використовуватися в міжвидових взаємодіях не тільки в ролі антибіотиків (бактеріоцинів), але також і в специфічній ролі сигнальних агентів. Це можливо тому, що різні види мікроорганізмів нерідко мають ідентичні або дуже схожі за хімічною природою феромони. Наприклад, позаклітинні речовини, що виділяються бактеріями *P. aeruginosa*, підсилюють вірулентність факультативної патогенної бактерії *Burkholderia cerasium*.

Обидві групи бактерій (грамнегативні і грампозитивні) також використовують для хімічного спілкування фуранони, які можуть служити не тільки для внутрішньовидової, а й для міжвидової комунікації. Деякі еукаріоти в ході еволюції навчилися імітувати прокаріотичні сигнали і виділяти схожі речовини, щоб збити з пантелику своїх прокаріотичних ворогів (паразитів, конкурентів). Важливу роль у мікробній комунікації відіграють біогенні аміни — речовини, які у тварин взяли на себе функції гормонів і нейромедіаторів: серотонін, норадреналін, дофамін, гістамін;

3) *дистантна фізична комунікація* — передбачуваний обмін інформацією за допомогою електромагнітних і звукових хвиль. Конкретних фактів, що підтверджують існування такої комунікації у мікробів, на сьогодні вкрай мало і вони потребують додаткової перевірки. У науковій літературі накопичуються дані про взаємовплив мікробних колоній у ситуації, коли неможливий обмін хімічними сигналами. Так, культура *Vibrio costicola*, що гине під впливом хлорамфеніколу, посиляє сигнал, який стимулює ріст іншої культури, відокремленої від неї шаром скла. Клітини *Bacillus carbonifillus* підвищують свою резистентність до антибіотиків і їх ріст стимулюється у відповідь на сигнали, які посиляє інша

мікробна культура (того самого чи іншого виду бактерій) в умовах культивування на двох половинах однієї чашки Петрі.

Структура біосоціальної системи може базуватися або на ієрархічному принципі (коли є лідери, які контролюють поведінку інших індивідів), або на мережевому (без явних лідерів), причому між цими крайнощами існує цілий спектр проміжних варіантів. У мікробних колективах ієрархічний елемент або зовсім відсутній, або його можна виявити дуже складно (наприклад, коли популяція поділяється на дві частини, одна з яких дозволяє іншій себе з'їсти). В цілому, бактерії більш схильні до формування мережових, а не ієрархічних структур. При цьому відсутність єдиного керуючого центру не перешкоджає ефективній координації соціальної поведінки.

До найважливіших чинників, що відповідають за координацію поведінки мікробів, відносять міжклітинні контакти, хімічні сигнали і міжклітинний матрикс, що виділяється колоніями багатьох мікроорганізмів.

У мікробних колективах зустрічається також функціональна спеціалізація особин, тобто своєрідний «розподіл праці». Іноді в популяції мікробів можна виділити різні кластери: ті, що розрізняються швидкістю росту і поділу, кластери клітин, що активно діляться і покояться, кластери «альтруїстів», що приносять себе в жертву, і «канібалів», які цим активно користуються. Мікробна біоплівка може містити кластери міцно адсорбованих до поверхні і неприкріплених, «планктонних», клітин.

Яскравим проявом цілісності мікробних колективів є *формування надорганізмених структур*, тобто утворень, які не належать жодній із клітин окремо, але важливих для життя колонії як цілого. Найпоширенішим типом таких структур у прокаріотів є *міжклітинний матрикс*. Він формується в результаті злиття зовнішніх шарів індивідуальних клітинних оболонок. До складу матриксу можуть входити різні полісахариди, глікопротеїни, ліпоолігосахариди, пептиди і навіть позаклітинні нитки ДНК. Матрикс виконує безліч функцій: структуроутворюючу (в тому числі він може забезпечувати розподілення колоній на мікроколонії), адгезивну (прикріплення колонії до субстрату),

захисну (матрикс може захищати від висихання, перепадів температури, несприятливих хімічних впливів, а також, у випадку патогенних бактерій, — від імунної системи хазяїна), комунікативну (матрикс служить середовищем для поширення сигнальних речовин). Крім матриксу, багато мікробних колоній і біоплівки утворюють і більш складні надорганізменні структури: повітроносні або заповнені рідиною канали в матриксі, які представляють собою аналог дихальної та циркуляторної систем.

Таким чином, бактерії можуть утворювати досить складні багатоклітинні комплекси, здатні вести себе у багатьох відношеннях як єдине ціле.

Апоптоз мікроорганізмів є яскравим прикладом соціального контролю (на рівні колонії) за мікробними клітинами. Це механізм запрограмованої загибелі окремих клітин в інтересах популяції в цілому. Добре вивчений на прикладі еукаріотів — міксоміцетів *Dictyostellium discoideum*. Трансформація *D. discoideum* з одноклітинних амеб у багатоклітинний мігруючий псевдоплазмодій і далі в плодове тіло зі спорами є колективною реакцією на голодування клітинної популяції. Коли багатоклітинний псевдоплазмодій починає будувати плодове тіло, клітини в його передній чверті зазнають апоптозу, при цьому мертві клітини формують ніжку плодового тіла.

Прокаріотичним аналогом апоптозу вважають загибель частини клітинної популяції *E. coli* (кишкової палички) в умовах зупинки росту бактеріальної популяції (наприклад, при вичерпанні поживного субстрату). Популяція *E. coli*, що голодує, поступово розділяється на дві субпопуляції, одна з яких гине і піддається автолізу, в той час як інша субпопуляція використовує продукти автолізу як субстрат і продовжує рости і створювати колонії. В останні роки був розкритий генетичний механізм цього феномена. Цей приклад апоптозу в *E. coli* одночасно може бути розглянутий і як приклад «бактеріального альтруїзму», оскільки в екстремальних умовах частина голодуючих клітин лізується, сприяючи виживанню решти.

Подальше вивчення питань етології мікроорганізмів має важливе значення для медицини і фармації. Біосоціальні мікробні системи вбудовані в більш складні екологічні системи, у багатьох

випадках включають як мікро-, так і макроорганізм. Якщо хазяїн (макроорганізм) — людина, то його мікробіоценози (асоціативні або паразитичні) можуть служити своєрідним індикатором, який тонко реагує на соматичний стан, рівень стресу, навіть настроїв цієї людини. Оскільки стан окремої людини знаходиться під впливом її взаємин з іншими людьми в рамках соціуму, то мікробні симбіонти повинні побічно відгукуватися на соціально-психологічний «клімат» і тому мати певне біосоціологічне і навіть біополітичне значення.

Мікробіоценози людини

Мікробіота (нормальна мікрофлора, автофлора) людини — це сукупність усіх живих мікроорганізмів у тілі людини. Мікробні біоценози характеризуються певним якісним (видовим) і кількісним складом, займають конкретні біотопи в організмі і сформувалися у процесі еволюції в результаті селекції.

Мікробіота представлена різними групами мікроорганізмів (бактерії, гриби, найпростіші, віруси, включаючи бактеріофаги).

У кількісному відношенні мікробіота включає понад 10^{14-15} (сто більйонів) клітин, що перевищує кількість клітин усіх органів і тканин організму людини більш ніж у 10 разів. У біоценозі людини налічується понад 600 видів мікроорганізмів, з яких переважають анаеробні. Загальна вага нормальної мікрофлори дорослої людини складає близько 2–3 кг.

Розрізняють *автохтонну* (резидентну, індигенну) — постійно присутню мікрофлору, стабільну за складом, яка виявляється в певній локалізації у людей однієї вікової категорії, і *алохтонну* (непостійну, транзиторну), яка не здатна до тривалого існування в організмі.

Критеріями автохтонності виду мікроорганізму є колонізація ними певного біотопу і постійна присутність у певних вікових групах організму людини, високий популяційний рівень, здатність розмножуватися в анаеробних умовах, тісний зв'язок із епітелієм слизових оболонок і шкіри. Такі мікроорганізми є сапрофітами.

Представники автофлори фіксуються в певних місцях шкіри і слизових за рахунок мембран і пілей. Після прикріплення мікроорганізми продукують речовини, що утворюють біоплівки

(морфологічну структуру, товщина якої коливається від 0,1 до 0,5 мм) — полісахаридний каркас, що складається з мікробних полісахаридів і муцину. У цьому каркасі вбудовані мікроколонії бактерій — представників нормальної мікрофлори, які можуть розташовуватися в декілька шарів. У складі біоплівки мікроорганізми набагато більш стійкі до зовнішніх, у тому числі інфекційних факторів. Нефіксована мікрофлора злушується з поверхні біоплівки і викидається в довкілля з виділеннями людини (наприклад, зі слиною, з випорожненнями). Мікрофлора, що формує біоплівку, закриває рецептори від зовнішнього проникнення, тоді як вільно живучі мікроорганізми через свої продукти метаболізму вступають у конкурентні взаємодії із чужорідною мікрофлорою.

Мікробіота характеризується особливостями, і як результат — кожна екологічна ніша має свій видовий склад. Деякі біотопи стабільні за своїм складом, а інші, де присутня транзиторна мікрофлора, постійно змінюються залежно від різних факторів — віку, статі, особливостей харчування, клімату, прийому хіміотерапевтичних і імунологічних препаратів тощо. Заселення бактеріями різних ділянок тіла починається в момент народження людини і продовжується протягом усього її життя.

Характер взаємодії організму людини з його власною мікрофлорою визначає його гомеостаз і носить симбіотичний характер. Мікрофлора і макроорганізм виявляються взаємозалежними один від одного. Ступінь їх взаємозалежності варіює від нейтралізму до коменсалізму і повного мутуалізму, а також включає і такий вид міжвидових зв'язків, як паразитизм.

Імунна система, що здійснює контроль за антигенною постійністю організму, багато в чому визначає характер автофлори і сприяє підтримці його стабільності.

Алохтонні (транзиторні) мікроорганізми є непатогенними або умовно-патогенними мікробами, що потрапляють в організм людини з навколишнього середовища. Такі мікроорганізми не є постійними мешканцями і не викликаючи захворювань можуть перебувати протягом різного часу на шкірі і слизових оболонках.

Для кожної ділянки тіла, таких як шкіра, слизові оболонки рота, верхні дихальні шляхи, травний тракт і сечостатева система,

характерна своя мікрофлора. Найбільш різноманітна в якісному і кількісному відношенні мікрофлора травного тракту, шкіри, зовнішніх статевих органів.

У нормі вільними від мікроорганізмів є кров, лімфа, головний і спинний мозок, легені, бронхи, трахея, матка, внутрішнє і середнє вухо, сечовід, сечовий міхур.

Мікробіота шкіри

Шкіра належить до відкритих екосистем. Внаслідок постійного контакту з зовнішнім середовищем вона найчастіше стає місцем проживання алохтонних мікроорганізмів, що становить приблизно 15–20% від усієї мікрофлори організму. У нормі на 1 см² шкіри припадає близько 8000 мікроорганізмів. При її забрудненні і недотриманні правил гігієни відбувається їх посилений ріст і розмноження, що визначає запах тіла.

Автохтонна (постійна) мікрофлора шкіри представлена як аеробними, так і анаеробними мікроорганізмами. Її склад визначається особливостями секреції і близькістю до слизових оболонок (рот, ніс, періанальна ділянка). Домінують коки (мікро-, стафіло-, стрептококи), бацили і дифтероїди. На ділянці шкірних складок виявляються цвілеві і дріжджоподібні гриби роду *Candida*, в зонах скупчення сальних залоз (геніталії, вухо) — кислотостійкі непатогенні мікобактерії, бацили.

Алохтонна (транзитрна) мікрофлора представлена стрепто-, пептококами, кишковою паличкою, лактобацилами та багатьма іншими. Особливо рясно заселені мікроорганізмами ті ділянки шкірних покривів, які захищені від дії світла і висихання: пахові западини, міжпальцеві проміжки, пахові складки, промежина. При цьому на мікроорганізми шкірних покривів впливають бактерицидні фактори сальних і потових залоз, кисла реакція середовища, присутність лізоциму. При ослабленні організму на шкірі зростає кількість грамнегативних бактерій.

Мікробіота кон'юнктиви ока

Кон'юнктива ока представлена незначною кількістю мікроорганізмів, що обумовлено вмістом у слізній рідині лізоциму, лактоферину, секреторних імуноглобулінів та інших активних речовин, що володіють антибактеріальною активністю. До складу

мікрофлори кон'юнктиви входять дифтероїди, нейсерії, стафілококи і негемолітичні стрептококи. В окремих випадках можуть виявлятися мікоплазми, адено- і герпесвіруси.

Приблизно в 47% випадків мікрофлора повністю відсутня.

У осіб, що носять контактні лінзи, мікробний пейзаж змінюється в бік умовно-патогенної флори (золотисті стафілококи, актиноміцети, гриби родів *Candida*, *Aspergillus*, *Penicillium*), яка тривалий час утримується в його складі у зв'язку зі сприятливими умовами.

Мікробіота дихальних шляхів

У верхні дихальні шляхи потрапляють пилові частинки, навантажені величезною кількістю мікроорганізмів, велика частина яких затримується в носо- і ротоглотці. Завдяки захисній функції епітелію, діяльності макро- і мікрофагів, бактерицидній дії лізоциму загальне число бактерій становить приблизно 15–16% від усієї мікрофлори організму.

У присінку носа, що є протипиловим фільтром, широко представлена мікрофлора повітря, у тому числі спори грибів, бацил, пігментні бактерії.

У порожнині носа здорових людей до автохтонної належать дифтероїди, мікрококи, непатогенні нейсерії, епідермальний стафілокок, β -гемолітичні стрептококи.

До алохтонної (супутня мікрофлора) мешканців носа відносять пневмокок, клебсієлу пневмонії, золотистий стафілокок, гемофільну паличку. Ці види можуть бути причиною автоінфекції, наприклад бронхітів, ринітів, назофарингітів, пневмонії, та джерелом інфікування інших людей.

Більш численна облігатна мікрофлора (не здатна до життя поза організмом хазяїна) міститься в носоглотці. Це стрептококи, бактероїди, нейсерії, вейлонели та ін. Факультативна мікрофлора може бути представлена умовно-патогенними і патогенними бактеріями *N. meningitis*, *Str. pneumoniae*, мікобактеріями.

Гортань, трахея, бронхи і альвеоли зазвичай стерильні.

Мікробіота травного тракту

Якісний і кількісний склад різних відділів травного тракту неоднаковий.

Ротова порожнина. У ротовій порожнині присутні понад 100 видів мікроорганізмів (приблизно 20% від загальної мікрофлори). В 1 мл слини мешкає до 10^8 бактерій, чому сприяють залишки їжі в роті, сприятлива температура (37 °C) і лужна реакція середовища. Загальна кількість анаеробних мікроорганізмів перевищує більш ніж в сто разів кількість аеробних.

Автохтонна мікрофлора представлена стафілококами, стрептококами, лактобацилами, ентерококами, дифтероїдами, грибами роду *Candida*, вейлонелами, фузобактеріями, актиноміцетами, вірусом простого герпесу.

Серед бактерій домінують стрептококи, що складають 30–60% усієї мікрофлори ротоглотки, причому вони виробили своєрідну спеціалізацію (тропність), що дозволяє певному виду мешкати в конкретному місці в ротовій порожнині. Наприклад, *Streptococcus mitior* має тропність до епітелію щік, *Str. alivarius* — до сосочків язика, а *Str. sangius* і *Str. mutans* — до поверхні зубів.

Серед факультативних мешканців порожнини рота зустрічаються ентеробактерії (родів *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*), синьогнійна паличка, бацили і клостридії.

Основна маса мікроорганізмів у ротовій порожнині локалізується в зубному нальоті. Мікроби складають близько 70% обсягу зубного нальоту, де в 1 г міститься близько 250 млн мікробних клітин. Фузобактерії в асоціації зі спірохетами, перебуваючи в кишнях ясен, можуть викликати стоматит, кореневі гранульоми і запалення тканин ясен.

Бактерія *Leptotrichia buccalis* — строгий анаероб, утворює молочну кислоту (участь у розвитку карієсу), є синергістом лактобацил і бере участь у процесах демінералізації тканин зуба (осадження зубного нальоту і утворення зубного каменю). У розвитку карієсу певне значення має асоціація актиноміцетів і бактерій *Str. mutans*, внаслідок ферментативної активності яких утворюються кислоти, що викликають початкову демінералізацію і появу пляшок на зубній емалі.

У 60–70% осіб виявляють значну грибову колонізацію порожнини рота, особливо спинки язика. Найчастіше виявляють *Candida albicans*. При ураженнях дихального тракту і на фоні тривалого прийому антибіотиків частота виявлення грибів істотно зростає.

Головну роль у підтримці кількісної і якісної сталості мікробіоти відіграє слина. Вона має антибактеріальну активність, яку визначають присутність у ній таких ферментів, як лізоцим, лактоферин, пероксидаза і нуклеаза, а також вміст специфічних секреторних імуноглобулінів. У 1 мл слини більше 10^8 мікробних клітин.

Мікробіоценоз зіву різноманітний. Тут змішується мікрофлора порожнини рота і повітроносних шляхів. Представниками автохтонної (постійної) мікрофлори вважаються нейсерії, дифтеріїди і гемолітичні стрептококи, ентерококи, мікоплазми, коагулазонегативні стафілококи, мораксели, бактеріїди, борелії, трепонеми, актиноміцети.

На мигдалинах виявляються головним чином стрептококи, включаючи гемолітичні, а також стафілококи і коринібактерії. Іноді присутні протей, клебсієли, синьогнійна паличка, фузобактерії, спірили та вібріони.

Страховід практично не містить мікроорганізмів.

Шлунок. Кількість мікроорганізмів невисока (не більше 10^3 бактерій на 1 мл), тому що шлунковий сік має низьке значення рН, несприятливий для життя багатьох мікроорганізмів. Однак у шлунку прижилася специфічна мікрофлора: дріжджі, сарцини, гриби, лактобактерії, стафілококи, стрептококи, кампілобактерії та ін., але не гнильні бактерії (всього до 30 видів). Зміна складу мікрофлори, зокрема поява гнильних бактерій, є ознакою порушення нормальної функції шлункової секреції. При гастритах, виразковій хворобі шлунка виявляються бактерії, що належать до роду *Helicobacter*, які є етіологічними факторами багатьох патологічних процесів (гастрит, виразки, пухлини).

Кишечник. У кишечнику живе до 400 видів мікроорганізмів, що становить до 60% від усієї мікрофлори організму. Кількість анаеробів в 100–1000 разів перевищує кількість аеробів. В

основному автохтонна анаеробна мікрофлора представлена біфідумбактеріями, еубактеріями, бактероїдами.

У *тонкому відділі кишечника* мікрофлора не рясна і досить одноманітна: лактобактерії, ентерококи, біфідумбактерії, кишкова паличка і деякі інші мікроорганізми, кількість яких коливається від 10^3 до 10^5 мікроорганізмів на 1 мл вмісту в проксимальних відділах тонкої кишки. Розмноженню бактерій тут перешкоджають бактеріостатична дія жовчі, секретів слизової оболонки і секреторні імуноглобуліни класу IgA.

У дистальних відділах тонкої кишки кількість мікроорганізмів збільшується, досягаючи 10^7 – 10^8 КУО/г, при цьому якісний склад можна порівняти з таким мікрофлори товстої кишки.

Мікрофлора *товстого відділу кишечника* найбільш багата і різноманітна. Особливості умов проживання для мікроорганізмів у товстому кишечнику полягають у тому, що це орган не секреторний, а екскреторний, у ньому відсутній лізоцим, лімфоїдна тканина представлена менш потужно. Водночас тут сприятливий рівень рН і температура, велика кількість поживних речовин і т. п. Товстий кишечник багатий органікою, тому загальна кількість життєздатних мікроорганізмів у 1 г фекалій зростає до 10^{10-12} , а кількість видів, що зустрічаються, досягає 500, із загальною біомасою близько 1,5–2 кг. Переважаючими мікроорганізмами є облигатні анаероби, їх вміст у цьому відділі травного тракту перевищує такий аеробів у 1000 разів.

Формування мікрофлори товстого кишечника починається з першим годуванням дитини. Але в перші три дні, поки дитина харчується молозивом, в товстому кишечнику розмножуються різноманітні, в тому числі гнильні, бактерії. Як тільки дитина починає харчуватися грудним молоком матері, гнильні бактерії зникають і формується постійна мікрофлора, в якій переважають бактерії, що утворюють при ферментації глюкози молочну кислоту.

Основну масу мікрофлори складають строгі анаероби, які не утворюють спор: грампозитивні бактерії роду *Bifidobacterium* (до 96–99% всієї мікрофлори товстого кишечника), грамнегативні бактерії родини *Bacteroidaceae*. Біфідобактерії виділяють велику кількість кислих продуктів, бактеріоцинів, лізоциму, що дозволяє

їм виявляти антагоністичну активність щодо патогенних мікроорганізмів, підтримувати колонізаційну резистентність, перешкоджати транслокації умовно-патогенних мікроорганізмів.

Другу групу складають факультативні анаероби. На їх частку припадає 1–4% всієї мікрофлори. Вони представлені головним чином грамнегативною *E. coli* і грампозитивними ентерококами (беруть участь у створенні колонізаційної резистентності кишечника) і молочнокислими паличками роду *Lactobacillus spp.* (лактобактерії). Лактобактерії входять до складу мукозної флори, беруть участь у створенні колонізаційної резистентності, мають імуномодулюючу властивість, сприяють виробленню секреторних імуноглобулінів.

Третю групу складає так звана залишкова мікрофлора, на яку припадає 0,001–0,01% всіх мікроорганізмів товстого кишечника. До цієї групи належать *Staphylococcus spp.*, *Proteus spp.*, *Candida spp.*, *Clostridium spp.*, *Pseudomonas spp.*

До четвертої групи належать різні представники родини *Enterobacteriaceae* (*Salmonella*, *Shigella*, *Enterobacter* та інших родів), які можуть тимчасово або постійно виявлятися в кишечнику і викликати кишкові інфекції.

Мікробіота сечостатевого тракту

Нирки, сечоводи, сечовий міхур у нормі стерильні.

Мікробіота зовнішніх статевих органів

Склад мікрофлори зовнішніх статевих органів у жінок і чоловіків відрізняється.

Мікробіота піхви включає лактобактерії, біфідобактерії, бактероїди, пропіонобактерії, порфіромонади, превотели, пептострептококи, корінеформні бактерії та ін. Переважають анаероби: співвідношення анаероби/аероби становить 10/1. Склад мікрофлори залежить від багатьох факторів: менструального циклу, вагітності та ін.

Протягом життя жінки склад мікробіоти піхви неодноразово змінюється. Це пов'язано з наявністю в клітинах піхви особливої речовини — глікогену, обмін якого регулюється естрогенами (жіночими статевими гормонами). Глікоген розщеплюється

лактобактеріями з утворенням молочної кислоти. Підкислення лактобактеріями вагінального секрету, продукція ними перекису водню і бактеріоцинів ведуть до пригнічення росту сторонньої мікрофлори.

Вікові зміни у складі мікрофлори піхви. У перші тижні життя в крові дівчинки високий відсоток естрогенів, отриманих від матері, тому кількість глікогену достатня для підтримки життя лактобацил, занесених із родових шляхів. Мікрофлора представлена лактобацилами і біфідумбактеріями, рН середовища піхви кисле. Ці бактерії захищають слизову оболонку піхви від впливу умовно-патогенних, патогенних мікроорганізмів, їх токсинів, стимулюють вироблення інтерферону і лізоциму. Далі рівень екзогенних (зовнішніх) естрогенів падає, в піхві лактобацили змінюються коковою флорою — епідермальними і сапрофітними стафілококами. Середовище піхви стає лужним.

У період статевого дозрівання починається посилене вироблення естрогену, підвищення кількості глікогену, що супроводжується заселенням піхви лакто- і біфідум-мікрофлорою. Середовище піхви стає кислим.

У старості, зважаючи на зниження естрогенної насиченості, рівень лактобацил зменшується, і піхву поступово знову заселяє кокова флора.

Мікробіота жіночої піхви на 90% складається, як правило, з ацидофільних лактобактерій різних видів (*Lactobacilli spp.*). Їх асоціацію називають паличками Додерляйна. Лактобацили в процесі життєдіяльності продукують молочну кислоту, таким чином, кисле середовище піхви пригнічує ріст патогенних мікробів. Приблизно 9–10% мікрофлори піхви складають біфідобактерії, і менше 1% — ключові клітини піхви, до яких належать гарднерела, мобілункус, гриби роду кандиди, лептотрікс і деякі інші бактерії. Загальна кількість нормальних мікроорганізмів не перевищує 100 млн у 1 г вагінальних виділень.

Мікроорганізми, що населяють піхву здорової жінки, знаходяться в рівновазі, їх співвідношення залишається приблизно однаковим весь час. У разі зниження імунітету в піхві внаслідок дисбактеріозу кишечника, незбалансованого харчування, гормонального збою тощо змінюється кількісний і якісний склад

мікрофлори. Знижується кількість лактобацил і біфідобактерій, що може призводити до розвитку кандидозу, гарднерельозу тощо. Підвищується сприйнятливість до розвитку патогенної мікрофлори, що викликає, наприклад, хламідіоз. Також може збільшуватися кількість сапрофітних збудників, наприклад, кишкової палички, стрептококів, стафілококів та ін.

Мікробіота зовнішніх статевих органів чоловіків. На відміну від жінок, склад мікрофлори уретри у чоловіків не змінюється залежно від віку. Вже через кілька годин після народження в човноподібній ямці уретри у хлопчиків виявляється епідермальний стафілокок (*S. epidermidis*) — мікроорганізм, що мешкає на шкірних покривах людини. Епідермальний і сапрофітний стафілококи (*S. epidermidis*, *S. saprophyticus*) виявляються практично у всіх здорових дорослих чоловіків. Відзначається зменшення бактеріального обсіменіння у міру просування вглиб уретри, починаючи з 5-го сантиметра, уретра практично стерильна. Сечовипускальний канал чоловіків має нейтрально-лужну реакцію, сприятливу для життя і розмноження сапрофітних стафілококів.

Роль мікробіоти у життєдіяльності організму людини

Мікрофлора організму людини відіграє важливу роль у підтримці здоров'я і забезпеченні нормальних функцій різних систем людського організму прямо і побічно за рахунок продукції різноманітних біологічно активних речовин. **Основні функції мікробіоти:**

» *антагоністична (захисна) функція* — мікробіота забезпечує колонізаційну резистентність. Колонізаційна резистентність — це стійкість відповідних ділянок тіла (епітопів) до заселення випадковою, в тому числі і патогенною, мікрофлорою. Вона забезпечується як виділенням речовин, що справляють бактерицидну і бактеріостатичну дію, так і конкуренцією бактерій за поживні субстрати й екологічні ніші;

» *стимуляція імунітету* (неспецифічного — стимуляція лейкоцитів, активація фагоцитозу; специфічного — активація Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів і плазматичних клітин, збільшення

продукції імуноглобулінів, синтезує низку біологічно активних речовин, що сприяють руйнуванню алергенів);

» *травна функція* — мікробіота за рахунок своїх ферментів бере участь у порожнинному травленні (гідроліз целюлози, глікозидів; розщеплення жовчних кислот; засвоєння вітамінів, кальцію і мікроелементів; стимуляція моторної функції, ферментація вуглеводів з утворенням органічних і легких жирних кислот);

» *детоксикаційна дія* (бісорбція і/або руйнування токсинів, іонів важких металів, нейтралізація гістаміну);

» *біосинтез корисних речовин* — у процесі метаболізму окремі представники мікробіоти утворюють вітаміни, такі як К, Е, С, вітаміни групи В, фолієва кислота, рибофлавін, пантотенова кислота. Крім того, ними синтезуються незамінні амінокислоти, β -аланін, легкі жирні кислоти та ін.;

» *участь в обміні речовин* — білків, ліпідів, уратів, оксалатів, стероїдних гормонів, холестерину;

» *регуляторна функція* — за рахунок утворення гормонів, нейромедіаторів, антимутагенів та інших біологічно активних речовин. Бере участь у регуляції метаболізму (функціональна активність центральної нервової системи, газовий і водно-сольовий обміни, підтримання рН та ін.);

» *генетична функція* — мікробіота — це необмежений банк генетичного матеріалу, оскільки обмін генетичного матеріалу постійно відбувається як між самими представниками мікробіоти, так і патогенними видами, що потрапляють в ту чи іншу екологічну нішу.

Негативна роль мікробіоти для організму людини

1. Мікробіота може бути причиною ендогенних інфекцій. Наприклад, формування абсцесів при проникненні нормофлори крізь стінку кишечника після травм або в результаті хірургічного втручання. При зниженні імунітету стафілокок може викликати гнійну інфекцію і т. д.

2. Мікробіота продукує шкідливі для організму продукти гниття.

3. При життєдіяльності бактерій утворюються токсичні речовини — індол і скатол та ін. У нормальних умовах вони інактивуються в печінці, але при підвищенні активності мікроорганізмів можлива інтоксикація організму.

4. Мікробіота — природний резервуар і джерело хромосомних і плазмідних генів резистентності до різних лікарських препаратів. У разі нераціональної хіміотерапії інфекцій може призвести до формування у клінічних штамів збудників, що потрапили в організм, множинної лікарської стійкості.

ФІТОПАТОГЕННІ МІКРООРГАНІЗМИ.

МІКРОБІОЛОГІЧНИЙ КОНТРОЛЬ

ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Мікрофлора рослин, у тому числі лікарських, представлена двома групами мікроорганізмів: нормальною і фітопатогенною.

Нормальна (індигенна) мікрофлора (мікробіота) рослин — не хвороботворна, розвивається в прикореневій системі (ризосферні мікроби) і на надземних частинах рослин (епіфітні мікроби).

Склад *ризосферної мікрофлори* специфічний для різних рослин. Основна маса представлена бактеріями роду *Pseudomonas*, мікобактеріями, грибами (в основному базидіоміцетами).

Симбіоз грибів із корінням рослин називається *мікоризою*.

Розрізняють ектотрофну й ендотрофну мікоризу. *Ектотрофна* — асоціації, при яких гриб поселяється на поверхні коренів, утворюючи свого роду чохол із міцелію. *Ендотрофна* — асоціації, при яких міцелій гриба розташовується в клітинах кори коренів рослин, де утворює скупчення у вигляді клубків. Мікориза позитивна для розвитку рослин: за рахунок розростань гіф гриба збільшується поглинаюча поверхня коренів, гриби своїми ферментами розкладають органічні сполуки, забезпечуючи рослини амінокислотами, мінеральними речовинами і водою; мікоризні гриби забезпечують рослини ростовими факторами. І навпаки, рослини виділяють речовини, які стимулюють розвиток гриба. Наприклад, гриби отримують від рослин вуглеводи, що служать джерелом енергії.

Епіфітна мікрофлора знаходиться на надземних частинах рослин (у прикореневій системі, на листках, насінні). За якісним складом одноманітна, типові представники: *Pseudomonas furbicola aurum* (колонії золотистого кольору на МПА), *Ps. fluorescens* (колонії, які флуоресціюють при зростанні на МПА). Рідше зустрічаються спорові бактерії *Bacillus mesentericus*, плісняві і дріжджові гриби.

Таким чином, нормальна мікрофлора має важливе значення для розвитку рослин. Як правило, ці мікроорганізми не тільки не шкодять рослині, а й приносять користь: одні з них беруть участь у метаболізмі, продукуванні факторів росту (вітамінів, амінокислот, ферментів), що підсилюють обмінні процеси в рослинах і сприяють посиленню живлення, інші виділяють антибіотичні речовини, що діють антагоністично на хвороботворні мікроорганізми.

Фітопатогенна мікрофлора — хвороботворна, викликає захворювання рослин, у тому числі лікарських. Представлена різноманітними грибами, бактеріями, актиноміцетами, мікоплазмами, вірусами і віроїдами. Перше місце серед фітопатогенних мікробів за кількістю захворювань, що викликаються, займають гриби, далі — бактерії, віруси і лише невеликий відсоток хвороб викликаний актиноміцетами, мікоплазмами, віроїдами.

Основними факторами передачі фітопатогенних мікроорганізмів є насіння, ґрунт, повітря, вода, комахи, черви (нематоди), моллюски.

Шляхи проникнення в рослинний організм. Фітопатогенні мікроорганізми проникають у рослинний організм різними шляхами. Вхідними воротами для них є природні структурні отвори рослин (чечевички, нектарники, продихи, гідатоди) і травматична поверхня різних частин рослин, яка утворюється в результаті дії фізичних (різкі коливання температури), механічних і біологічних факторів (пошкодження тваринами, комахами).

Здатність фітопатогенних мікроорганізмів викликати ураження рослинного організму обумовлена декількома факторами. До основних ушкоджуючих механізмів (*факторів вірулентності*) фітопатогенних мікроорганізмів належать:

- 1) продукування гідролітичних ферментів (пектиназ, целюлаз, протеїназ). Вони сприяють мацерації (розм'якшенню) клітинної оболонки, розчиненню міжклітинної речовини, що полегшує проникнення мікроба всередину клітини і, як наслідок, призводить до порушення процесів фотосинтезу і дихання;

2) продукування токсинів, які порушують ферментативну систему рослинної клітини, призводячи до порушення обміну речовин і загибелі.

Ураження рослин фітопатогенними мікроорганізмами може виявлятися у вигляді загальних і місцевих. *Загальне* — ураження всієї рослини внаслідок поширення збудника по судинній системі; *місцеві (осередкові)* — локальні ураження, при яких уражаються тільки окремі частини рослини (листя, стебла, коріння або кореневища), що виникають при *інтрацелюлярному* поширенні.

У свою чергу, рослини мають різні захисні пристосування, спрямовані на попередження проникнення мікробів всередину організму: особливість будови покривних тканин, реакція клітинного соку, наявність фітонцидів (антибіотичні речовини), фітоалексинів (інгібують ріст мікроорганізмів у тканинах рослин) та ін.

Залежно від етіологічного чинника (природи збудника) всі інфекційні захворювання рослин диференціюють на кілька груп: мікози, бактеріози, актиномікози, вірусні хвороби та мікоплазмози. Незважаючи на спільні ознаки, кожна з цих груп хвороб може мати свої характерні прояви.

Мікози — грибкові захворювання. Збудники — фітопатогенні гриби, в основному Аскоміцети (*Ascomycetes*) і недосконалі гриби (*Fungi imperfecti*), які викликають більше 80% хвороб. Типові ознаки мікозів: загнивання кореневої системи, розвиток на них пухлин, поява наростів на стовбурах і гілках. Ураження листя супроводжується курчавістю, скручуванням, в'яненням. На плодах і бульбах спостерігаються гнилі, бородавки і нальоти різного відтінку. У насіння змінюється консистенція (ущільнюються або розм'якшуються). Гриби можуть викликати у людей мікотоксикози — в разі приготування продуктів харчування, наприклад, з ураженого грибами зерна.

Бактеріози — захворювання, що викликаються фітопатогенними бактеріями, представниками родів *Erwinia*, *Pseudomonas*, *Xanthomonas*, *Corynebacterium*, *Pectobacterium*, *Rhizobium*. Ознаки бактеріозів: вілт (в'янення), м'яка гниль, опіки, плямистість, нарости на листках, стеблах, квітках і плодах. Бактеріальна м'яка гниль зазвичай вражає м'ясисті запасуючі

частини рослин (бульби, цибулини, соковиті плоди). Опіки характеризуються некрозами, які швидко розвиваються (мертві безбарвні плями) на стеблах, листях і квітках. Бактеріальний вілт провідних тканин уражає тільки трав'янисті рослини. При цьому мікроорганізми проникають в судини ксилеми і розмножуються в них, поширюючись з водою і поживними елементами по всій рослині, призводячи до її загибелі.

Вірусні захворювання. Віруси викликають понад 20% хвороб рослин (в основному представники родини *Reoviridae*, родів *Phytoreovirus*, *Fijivirus*). Їх разом із соком, який витягують із флоєми або клітин епідермісу, переносять між рослинами сисні комахи (попелиці, цикадки) і нематоди. Ознаки вірусних захворювань: мозаїчність, поява некрозів. При мозаїчній хворобі на листках або інших зелених частинах рослин помітні світлозелені і жовті маленькі цяточки або великі смуги. Іноді уся інфікована рослина може бути більш світлою, ніж здорова. Жовті плями або облямівка листя, строкате забарвлення квітів також є результатом вірусної інфекції. Віруси мозаїки переважно уражають тканини паренхіми, зменшуючи або зводячи до нуля кількість хлоропластів. Інші віруси накопичуються в багатій на цукровий сік флоємі і можуть призводити до загибелі її клітин. Саме з мозаїчною хворобою тютюну, яку вивчав видатний вчений Д. І. Івановський, пов'язане відкриття ним вірусів.

Віроїдози — захворювання, що викликаються віроїдами. За оцінками вчених, більше третини вірусних захворювань рослин викликаються віроїдами. До них належать веретеноподібність бульб картоплі, екзокортис цитрусових, карликовість хризантеми, хвороби каданг-каданг кокосових пальм, латентна мозаїка персика та ін. Перелічені хвороби раніше вважалися вірусними, але після відкриття віроїдів їх стали відносити до віроїдних. Віроїди характеризуються високою інфекційністю, термостабільністю, стійкістю до дії різних хімічних сполук. Вони поширюються з посадковим матеріалом, з насінням, пилом, передаються від рослини до рослини механічним шляхом при використанні заражених садових інструментів. Потрапивши в нову рослину, віроїди приступають до реплікації і розмноження, переміщуючись в інші клітини за допомогою міжклітинних містків (плазмодесм).

При віроїдних інфекціях спостерігаються різноманітні симптоми, які можуть уражати як усю рослину в цілому, так і окремі органи: листя, плоди, квітки, коріння, органи запасання. Найхарактерніші симптоми віроїдозів: знебарвлення листя, карликовість, поява помаранчевих плям, посилене утворення плодів, з яких дозрівають лише окремі, тощо. Рослини картоплі, уражені віроїдами, у фазу цвітіння характеризуються готичністю (спрямованість вгору), зморшкуватим листям менших розмірів, після цвітіння рослини світлішають.

У деяких випадках (при захворюванні цитрусових) спостерігається відшаровування кори, яка дає тріщини і відламується від стовбура. Захворювання, що викликаються віроїдами, істотно (іноді на 100%) знижують урожай, погіршують товарні якості продукції, а в деяких країнах входять до списку організмів, що мають карантинне значення. В іншому це типові вірусні хвороби з певними проявами, інфекційністю при механічній передачі, розмноженням віроїдів у заражених клітинах.

Мікоплазмоси — захворювання рослин, що викликаються мікоплазмами. Ними уражаються понад 200 видів рослин. Ці захворювання поширені в зонах з помірним і теплим кліматом, сприятливим для існування деяких видів комах (наприклад, цикадок), які, як і при вірусних захворюваннях, є основними переносниками мікоплазм. Ознаки мікоплазмозів: карликовість, пожовтіння, припинення плодоношення, в'янення, розростання бічних пагонів («відьомські мітли») та ін.

Принципово важливим при ураженні лікарських рослин фітопатогенними мікроорганізмами є відхилення від норми обмінних процесів аж до якісних змін клітинних структур у хворих рослин, що призводить до зміни хімічного складу тканин і зниження вмісту активних речовин. Використання їх як лікарської сировини стає недоцільним і навіть небезпечним. **Заходи боротьби з хворобами рослин:**

- *агротехнічні*: селекція насіння, дотримання оптимальних строків посіву, правильна обробка ґрунту та ін.;
- *фізико-механічні*: видалення хворих рослин, бур'янів, термічна дезінфекція ґрунту, насіння;

- *хімічні*: обробка насіння, рослин і ґрунту хімічними антимікробними засобами, боротьба з комахами-переносниками за допомогою інсектицидів та ін.;
- *біологічні*: внесення мікробів-антагоністів у ґрунт, пророщування насіння в екстрактах з фітопатогенних мікробів, біопрепарати для лікування хворих рослин.

Мікробне псування лікарської сировини

Мікрофлора лікарської сировини в якісному і кількісному відношенні залежить від її походження, умов заготівлі та зберігання. При отриманні лікарських препаратів використовують природну сировину (рослинного і тваринного походження) і синтетичну. Синтетична сировина менш схильна до мікробного впливу, оскільки не може служити поживним субстратом для більшості мікроорганізмів. До мікробної контамінації найбільш схильна рослинна сировина, яка використовується мікробами як ідеальний за складом і доступністю поживний субстрат. Рослинна сировина може забруднюватися мікроорганізмами практично на всіх етапах заготівлі (збирання, первинна обробка, сушка, подрібнення, упаковка) і зберігання. Це пов'язано з тим, що мікроби у величезній кількості спочатку потрапляють на різні частини рослини з ґрунту і повітря і використовують рослинний організм як поживне середовище, багате на вуглеводи, білки, жири.

Процес заготівлі рослинної сировини (сушка, консервування) значно зменшує кількість мікробів у сировині та їх активність. Однак навіть при дотриманні норм і правил заготівлі лікарських рослин на коренях залишається мінімальна кількість ґрунту, що містить мікроби, на листках і квітках присутні мікроорганізми повітря, які в подальшому, в основному при порушенні правил зберігання, можуть активно розмножуватися, призводячи до мікробного псування.

Мікрофлора рослинної сировини представлена в основному споро- і неспороутворюючими бактеріями, пліснявими і дріжджовими грибами, актиноміцетами, пігментуючими коками і флуоресцуючими мікробами.

До факторів, що підвищують мікробну контамінацію сировини, належать підвищена вологість, пил, комахи. Найбільш

схильні до мікробного псування плоди і кореневища, багаті на вуглеводні сполуки, найменш — сухе листя, кора і коріння.

Ознаки мікробного псування сировини: зміна кольору, консистенції, поява невластивого запаху, пліснявіння, загнивання. Пошкоджена сировина в такому випадку непридатна для приготування лікарських засобів, оскільки в ній знижується вміст діючих речовин і вона втрачає фармакологічні властивості.

З метою попередження мікробного псування лікарської сировини слід дотримуватися певних умов: зберігати тільки в розфасованому вигляді при вологості 35–40%, температурі 18–20 °С, у добре провітрюваному приміщенні. Необхідно дотримуватися технології транспортування, сушки, зберігання і переробки сировини.

Критерії придатності сировини за мікробіологічними показниками відповідно до вимог Державної Фармакопеї

Відповідно до вимог Державної Фармакопеї для термостабільної лікарської рослинної сировини (використовується для приготування настоїв, відварів) допускається не більше 10^7 бактерій, не більше 10^5 грибів і не більше 10^2 кишкових паличок в 1 г (мл). Якщо для сировини рослинного або тваринного походження антимікробна обробка (наприклад, термічна) неможлива, у ній допускається не більше 10^4 бактерій, не більше 2×10^3 цвілевих і дріжджових грибів сумарно, не більше 10^2 ентеробактерій за відсутності кишкових паличок і сальмонел. Не допускається присутність стафілококів і синьогнійної палички. Для всіх інших видів сировини рівень мікробного забруднення не повинен перевищувати норм для готових ліків, одержуваних з цієї сировини.

Мікрофлора лікарських препаратів

Мікробному забрудненню і псуванню піддаються готові лікарські засоби (ГЛЗ): сухі (порошки, збори), рідкі (мікстури, настої, відвари, краплі), м'які (мазі, пасти, кульки, свічки) і стерильні ін'єкційні препарати. Типова мікрофлора ліків представлена пліснявими і дріжджовими грибами (пеніцил,

аспергил, мукор та ін.); бактеріями (сарцини, стафілококи); спороутворюючими бактеріями (сінна паличка та ін.).

Мікробну контамінацію (забруднення мікробами) лікарських засобів диференціюють на первинну і вторинну.

Первинна — здійснюється в процесі виробництва лікарських засобів, *вторинна* — при тривалому або неправильному зберіганні і використанні.

Джерела мікробної контамінації класифікують на екзогенні та ендогенні. До *екзогенних* належать забруднені мікрофлорою повітря виробничих приміщень, обладнання, інвентар, технологічний одяг і руки персоналу, бактеріоносії патогенних мікробів серед працівників фармацевтичних підприємств і аптек. З екзогенними джерелами пов'язують до 60–80% усіх випадків мікробної контамінації лікарських засобів. До *ендогенних* джерел належать лікарська сировина, допоміжні матеріали, вода, первинна упаковка.

До наслідків мікробної контамінації ліків належать виникнення лікарської інфекції, біодеградація препарату, пірогенна реакція.

1. *Лікарська інфекція* може виникнути серед людей у разі присутності в уживаному препараті патогенної або умовно-патогенної мікрофлори. Найчастіше в лікарських засобах виявляють ентеробактерії, синьогнійну паличку, вульгарний протей, золотистий стафілокок. Відомі випадки спалаху лікарського сальмонельозу (до 200 осіб у Швеції, 1963 р.) внаслідок забруднення сальмонелами препарату з екстракту щитоподібної залози, гнійних кератитів у дітей у результаті застосування очних крапель, забруднених синьогнійною паличкою. Число мікроорганізмів в 1 г (мл) препарату іноді досягає декількох десятків мільйонів. Ці випадки реєструються і в нашій країні, і за кордоном.

2. *Біодеградацію препарату* викликають, в основному, сапрофітні (нехвороботворні) мікроорганізми, які проникають в препарати при порушенні санітарно-протиепідемічного режиму виробництва. У цьому випадку мікроорганізми активно використовують лікарський препарат як джерело поживних речовин для свого зростання і розвитку, і за допомогою ферментів

активно розкладають його. Біодеградація супроводжується зміною фізико-хімічних властивостей препарату зі втратою фармакологічної активності, а іноді набуттям токсичних властивостей.

У твердих лікарських формах існує мінімальний ризик псування, тому що залишкова вологість у них нижча від мінімального рівня, необхідного для розмноження мікроорганізмів.

До мікробного псування особливо схильні рідкі і м'які лікарські форми, лікарські засоби, що багаті на органічні речовини.

Багато мікроорганізмів активно розкладають алкалоїди, сульфаніламідні та інші групи препаратів. Деякі види бактерій (*B. micoides* і *B. mesentericus*) активно використовують азот і вуглець амідопіріну, антипіріну, кофеїн-бензоату натрію. Наприклад, *Proteus vulgaris* за добу росту на середовищі з амідопірином руйнує його більш, ніж на 50%. Відомо 190 штамів бактерій, які активно розкладають ацетилхолін.

3. *Пірогенна реакція* — може розвинути у разі введення в організм людини парентеральних розчинів, в яких присутні так звані «пірогени». *Пірогенність* (від грец. *pyr* — вогонь та *genes* — породжує) — це здатність деяких речовин при парентеральному введенні викликати підвищення температури тіла, що супроводжується ознобом, рясним потовиділенням, головним болем, нудотою, почастішанням пульсу. Важкі гарячкові стани можуть завершуватися летально. Пірогени відрізняються високою біологічною активністю — при введенні всього лише 1,5 мкг в організм людини масою 75–80 кг викликають характерну пірогенну реакцію. Незважаючи на те, що пірогенними властивостями володіють багато речовин (продукти термоокиснювальної деструкції полімерів, деякі іони, біологічно активні речовини, що виділяються за певних умов білками і лейкоцитами крові, так звані лейкопірогени), у більшості випадків пірогенність лікарських засобів має мікробне походження і викликається в основному ліпополісахаридними фракціями (ендотоксини) грамнегативних бактерій.

Ці високотоксичні для людини продукти утворюються при руйнуванні бактеріальної клітини, наприклад, під час стерилізації

первісно контамінованих розчинів. Їх відмітною особливістю є висока термостабільність. Стерилізація при температурі 160 °C призводить до загибелі мікроорганізмів, але не до руйнування ліпополісахаридів. Таким чином, зрозумілим стає вираз «стерильний розчин викликав пірогенну реакцію», і в цьому його небезпека.

Небезпека пірогенного забруднення завжди існувала в реальних умовах фармацевтичного виробництва. Не знизилася вона і сьогодні. Видалити пірогени надзвичайно складно, тому важливе значення має дотримання умов, що виключають можливість мікробної контамінації парентеральних розчинів, отже, попередження пірогенної реакції.

Причини присутності пірогенів у парентеральних розчинах: порушення правил асептики (забруднені мікробами вода, яка використовується як розчинник або для обробки, первинна упаковка (ампули і флакони), допоміжні речовини і матеріали, що використовуються в процесі виробництва лікарських засобів), збільшення часу від моменту його приготування до початку стерилізації.

Ознаки мікробного псування лікарських препаратів

Для *рідких* лікарських форм — зміна кольору, помутніння, плівка, осад, нехарактерний запах. Найлегше контамінуються мікробами настої і відвари, тому термін зберігання цих препаратів досить обмежений. Спиртові настоянки менш схильні до псування внаслідок антимікробної дії алкоголю.

Для *м'яких* лікарських форм — розшарування, пліснявіння, спучування.

Для *твердих* лікарських форм — зміна консистенції, кольору, поява нехарактерних для препарату краплень.

Однак відомі випадки присутності величезної кількості мікроорганізмів у препараті без візуальних проявів. Тому об'єктивну оцінку мікробної забрудненості препарату, а, отже, його мікробіологічної безпеки, можна дати тільки на підставі спеціальних лабораторних досліджень та порівняння отриманих результатів з фармакопейними вимогами.

Відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), Міжнародної федерації фармацевтів (МФФ) і Державної Фармакопеї до лікарських засобів пред'являють певні вимоги до їх мікробіологічної безпеки.

Фармакопейні вимоги до мікробіологічної чистоти лікарських засобів

Лікарські засоби диференціюють на стерильні і нестерильні.

1. *Стерильні лікарські засоби.* До стерильних належать лікарські препарати для парентерального застосування (ін'єкцій, інфузій), офтальмологічні лікарські засоби (очні краплі, очні мазі, плівки), засоби для введення в порожнини тіла, де в нормі мікрофлора відсутня. Крім того, лікарські засоби для новонароджених, субстанції та допоміжні речовини, які використовуються при отриманні стерильних ліків, які не підлягають стерилізації у процесі виробництва, а також деякі медичні вироби (шовний та перев'язочний матеріал, одноразові шприци, системи для переливання крові та ін.) також мають відповідати вимогам стерильності.

Відповідно до вимог Державної та закордонних Фармакопей у стерильних засобах не допускається присутність мікроорганізмів. Крім того, парентеральні розчини не повинні містити не тільки мікроорганізмів, але і пірогенних речовин.

2. *Нестерильні лікарські засоби.* До нестерильних лікарських засобів (НЛЗ) належать засоби для прийому всередину (пер орально, ректально) і застосовуються місцево (трансдермально, вагінально, в порожнину вуха, носа, в ротову порожнину, для інгаляцій). Відповідно до вимог Державної Фармакопеї до них не пред'являються вимоги стерильності, однак вони мають відповідати вимогам мікробіологічної чистоти, які обмежують мікробну забрудненість.

Показники мікробіологічної безпеки нестерильних лікарських препаратів

1. У лікарських формах для прийому всередину (таблетки, драже, гранули, капсули, рідкі лікарські форми), препаратах для

ректального введення, ферментних препаратах допускається не більше 10^3 бактерій і не більше 10^2 грибів в 1 г (мл).

2. У лікарських формах, що застосовуються місцево (трансдермально, вагінально, в порожнину вуха, носа, ротової порожнини, для інгаляцій), допускається не більше 10^2 бактерій і грибів сумарно в 1 г (мл).

У жодному з лікарських препаратів вищевказаних груп не допускається присутність ентеробактерій, золотистого стафілокока і синьогнійної палички.

Попередження мікробної контамінації лікарських засобів.
В умовах хіміко-фармацевтичних виробництв якість лікарських засобів, включаючи мікробіологічну чистоту, гарантовано

дотриманням зведення обов'язкових принципів, норм і правил, іменованих «Good manufacturing practice» (GMP) — «Належна виробнича практика» (НВП). Основна ідея GMP пов'язана із забезпеченням відповідної системи виробництва і контролю, що гарантує отримання якісних і безпечних лікарських засобів.

В Україні створена і розвивається національна система гарантування якості лікарських засобів. Спеціальним органом державного контролю якості лікарських засобів є Державна інспекція з контролю якості лікарських засобів Міністерства охорони здоров'я України.

МІКРОФЛОРА ЗАСОБІВ

КОСМЕТИЧНИХ

Косметичні вироби, зокрема косметичні креми, лосьйони, еліксири, засоби декоративної косметики (губні помади, пудри, тіні для повік, туш для вій та ін.), являють собою складну, багатокомпонентну систему, до складу якої входять жири, структуроутворюючі, поверхнево-активні речовини, емульгатори, наповнювачі, барвники, спеціальні добавки (антимікробні, фотозахисні, антиоксиданти та ін.), біологічно активні речовини, ароматизатори. Будучи сумішшю природних і штучних жирів, води, витяжок і екстрактів, в якій присутні мікроелементи, косметичні засоби можуть бути ідеальним поживним середовищем для розмноження мікробів. За даними вітчизняних і зарубіжних авторів, мікробна контамінація косметичних засобів становить від 2,5 до 45%.

Джерела мікробного забруднення косметичних засобів, як і лікарських препаратів, диференціюють на екзогенні та ендогенні. До *екзогенних* належать повітря виробничих приміщень, обладнання, інвентар, технологічний одяг і руки персоналу. До *ендогенних* — сировина, допоміжні матеріали, вода, первинна упаковка.

Мікробна контамінація може здійснюватися як у процесі їх приготування (*первинна*), так і при порушенні режимів зберігання і правил застосування (*вторинна контамінація*).

Наслідки мікробної контамінації парфумерно-косметичних засобів диференціюють на екологічні та економічні.

Екологічні наслідки мікробної контамінації. Через парфумерно-косметичні засоби можуть поширюватися умовно-патогенні і патогенні мікроорганізми, які викликають інфекційні захворювання шкіри та її придатків. Особливу небезпеку становлять грамнегативні бактерії, оскільки вони найбільш стійкі не тільки до хіміопрепаратів, а й до дезінфікуючих і антисептичних засобів.

Економічні наслідки мікробної контамінації. Усі косметичні засоби, що мають неприпустимий рівень мікробного забруднення, визнаються небезпечними для здоров'я людини і мають бути утилізовані. А це — економічні втрати для виробника.

Велику роль у мікробній контамінації косметичних засобів відіграють порушення правил і термінів зберігання. Це основна причина мікробного псування і тих наслідків, до яких воно може призвести. Терміни зберігання косметичних засобів залежать від складу, чистоти сировини, концентрації консервантів і активних речовин. Чим більше консервантів та ароматизаторів, тим вона довше зберігається і, водночас, тим шкідливіше для шкіри. Але навіть у натуральній косметиці є невелика кількість консервантів.

Косметичні засоби, виготовлені в домашніх умовах, зберігають від 1 дня до 1–3 місяців. Зокрема маски, приготовані в домашніх умовах, слід використовувати відразу після приготування, за винятком тих, у рецептурі яких вказується, що вони повинні якийсь час відстоятися. Чим більша кількість вологи в косметичному засобі, тим благотворніше середовище для розмноження бактерій (креми, настої, лосьйони, тоніки, маски) і тим інтенсивніше засіб піддається мікробному псуванню. Менш схильні до мікробного псування вазелін і продукція, що складається тільки з жирів (масла для тіла або помади).

Денні та нічні креми, очищуючі лосьйони, скраби зберігаються від шести місяців до року, крем для догляду навколо очей — п'ять місяців. Декоративна косметика: тіні для повік зберігаються рік-півтора, туш для вій — близько року, олівці для губ, очей і брів — близько півтора року, компактна і розсипчаста пудра, а також сухі рум'яна — від 12 до 18 місяців, жирні рум'яна

і підводка для очей зберігаються не більше року, а помада та блиск для губ — не більше півтора року. Креми і лосьйони з вмістом SPF-фільтрів — 3–4 місяці (понад цей термін ефект ультрафіолетового захисту зникає). Парфумерно-косметичні засоби, що містять спирт (наприклад, духи), — до п'яти років.

З метою запобігання мікробного псування зберігати декоративну косметику слід подалі від джерел тепла, холоду, вологи, а також не допускати попадання прямих сонячних променів.

Ознаки мікробного псування косметичних засобів

Навіть якщо не закінчився термін придатності, кремоподібні засоби в разі мікробного забруднення можуть змінити свою консистенцію (стати рідшими або загуснути), почати розшаровуватися, може змінитися колір засобу: білі креми зазвичай жовтіють, а тональний крем — темніє. Можуть з'явитися кристалічні вкраплення і не властивий даному засобу неприємний запах. Сухі косметичні засоби (тіні для повік або пудра) також можуть змінити колір, на них може з'явитися білий або жовтуватий наліт. Пресовані засоби можуть стати більш крихкими і тріскатися навіть від легкого дотику пензликом. Помади і маскуючі засоби у формі помади в разі мікробного псування при нанесенні лягають нерівно, «грудками». Крім того, помада може засохнути, особливо стійка.

Косметичні засоби, у яких з'явилися зазначені ознаки, необхідно негайно утилізувати. Якщо косметичний засіб не має ознак псування, але закінчився термін його придатності, його не слід використовувати, оскільки мікроорганізми могли викликати біодеградацію активно діючої речовини і, як наслідок, він не буде ефективним.

Щоб уникнути вторинної мікробної контамінації, при використанні косметичних засобів необхідно звернути увагу на певні правила.

1. Крем із баночки треба брати спеціальною лопаткою-аплікатором. Особливо це стосується тих кремів, де як консерванти використовують натуральні речовини. Слід обов'язково вимити руки перед нанесенням крему.

2. Пензлики та губки для нанесення макіяжу потрібно мити не рідше одного разу на тиждень. Після цього необхідно дати їм просохнути на відкритому повітрі.

3. Не слід залишати надовго відкритими баночки з косметичними засобами, тому що це сприяє проникненню в препарат кисню і бактерій та їх швидкому псуванню.

4. Не слід викидати поліетиленові і паперові прокладки, що лежать під кришкою флакона або баночки, адже вони перешкоджають проникненню в продукт повітря, а разом із ним і бактерій.

5. Не слід дозволяти іншим користуватися вашою косметикою. Таким чином дуже легко передаються збудники різних захворювань (наприклад, вірус герпесу при користуванні однією помадою, пробниками).

6. Ватні тампони, а також ватні палички мають зберігатися в коробочці, що щільно закривається, або в герметичному пакеті, щоб уникнути попадання на вату бактерій, і, отже, їх подальшого поширення в косметичному засобі і на шкірі.

7. Якщо косметичний засіб рідкої консистенції випадково пролитий, не слід збирати його назад у баночку, навіть верхній шар. Розлитий продукт може швидко забруднитися мікрофлорою і викликати мікробне псування всього засобу.

Певний вплив на рівень мікробної контамінації спричиняє характер тари для косметичних засобів. Наприклад, із баночки з широкою шийкою вміст витягується руками, що дуже швидко призводить до забруднення крему бактеріями, які завжди присутні на людській шкірі. Однак слід звернути увагу на парадокс: при застосуванні засобів у тубиках косметика в них псується швидше, оскільки після видавлювання туди засмоктується повітря, що містить бактерії. З метою запобігання мікробного забруднення, видавивши косметику, слід відразу закривати тубик.

Критерії мікробіологічної безпеки косметичних засобів

Показники мікробіологічної безпеки парфумерно-косметичної продукції в Україні базуються на відсутності патогенних мікроорганізмів, обмеженні рівня умовно-патогенних і

сапрофітних мікроорганізмів, які повинні гарантувати безпеку продукції за умови застосування за призначенням протягом гарантійного терміну зберігання (табл. 2.1). При цьому враховують:

- 1) кількість мезофільних аеробних і факультативно-анаеробних мікроорганізмів (МАФАМ);
- 2) кількість дріжджових і цвілевих грибів;
- 3) вміст окремих видів бактерій: родини *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Кількість МАФАМ, дріжджових і цвілевих грибів визначають із метою встановлення відповідності парфумерно-косметичної продукції вимогам безпеки за загальним забрудненням мікроорганізмами. Показники виражають кількістю колонієутворюючих одиниць (КУО) в 1 г (мл) продукції. Уміст умовно-патогенних і патогенних бактерій родини *Enterobacteriaceae*, бактерій *S. aureus*, *P. aeruginosa* встановлюють за альтернативними критеріями в певній масі/обсязі парфумерно-косметичної продукції. Додаткові мікробіологічні показники або зміни в умовах безпеки можуть бути введені тільки на окремі асортиментні групи залежно від їх складу і призначення відповідно до вимог МОЗ України.

Аналогічні вимоги пред'являються до мікробіологічної чистоти косметичних засобів і за кордоном (асоціація косметичних і парфумерних товарів (CFTA).

Таблиця 2.1

Показники мікробіологічної безпеки парфумерно-косметичних засобів

Найменування засобу	Кількість сапрофітних бактерій	Бактерії род. <i>Enterobacteriaceae</i>	Бактерії <i>S. aureus</i>	Бактерії <i>P. aeruginosa</i>	Кількість дріжджових і цвілевих грибів
1	2	3	4	5	6

Вироби парфумерні рідкі (одеколони, води запашні, води туалетні, парфуми)	не нормують ся	не нормуються	не нормують ся	не нормують ся	не нормують ся
Креми косметичні для догляду за шкірою обличчя, рук і тіла (за винятком кремів дитячих)	<1000	відсутність	відсутність	відсутність	<100

Продовження табл. 2.1

1	2	3	4	5	6
Креми дитячі	<100	відсутність	відсутність	відсутність	відсутність
Креми для ніг	<1000	відсутність	відсутність	відсутність	<100
Пасти зубні	<100	відсутність	відсутність	відсутність	відсутність
Порошок зубний	<1000	не нормуються	не нормуються	не нормуються	<100
Зубні еліксири і засоби для полоскання порожнини рота (вміст спирту етилового <40%)	<100	відсутність	відсутність	відсутність	відсутність

Засоби фарбувальні (фарби, відтінковий шампунь), відновники кольору волосся	<1000	не нормуються	не нормуються	не нормуються	<100
Мило рідке туалетне	<1000	не нормуються	не нормуються	відсутність	<100
Шампуні	<1000	відсутність	відсутність	відсутність	<100
Засоби для укладання волосся, для зміцнення волосся, засоби для догляду за волоссям	<1000	відсутність	відсутність	відсутність	<100
Креми для і після гоління	<1000	відсутність	відсутність	відсутність	<100
Лосьйони для і після гоління (за винятком лосьйонів, які містять <40% спирту етилового)	<1000	відсутність	відсутність	відсутність	<100

ПродовжЗакінчення табл. 2.1

1	2	3	4	5	6
Палички і порошки мильні	не нормують ся	не нормують ся	не нормують ся	не нормують ся	не нормують ся
Косметика декоративна для брів, вій і повік	<100	відсутніст ь	відсутніст ь	відсутніст ь	відсутніст ь
Грим, гумози	<1000	відсутність	відсутніст ь	відсутніст ь	<100
Лаки, емалі для нігтів і рідина для зняття лаку	не нормують ся	не нормують ся	не нормують ся	не нормують ся	не нормують ся
Помади губні і олівці контурні	<100	відсутність	відсутніст ь	відсутніст ь	відсутніст ь
Пудри і кремпудри (за винятком компактних і порошкоподібних), рум'яна	<1000	відсутність	відсутніст ь	відсутніст ь	<100
Гліцерин, косметичні вазеліни	<1000	відсутність	відсутніст ь	відсутніст ь	<100
Лосьйони (за винятком лосьйонів, які містять >40% спирту етилового)	<1000	відсутність	відсутніст ь	відсутніст ь	<100
Засоби дезодоруючі	<1000	не нормують ся	не нормують ся	не нормують ся	<100
Засоби запашні для ванн	<1000	не нормують ся	не нормують ся	не нормують ся	<100

Засоби запашні різні	<1000	не нормують ся	не нормують ся	не нормують ся	<100
Засоби для засмаги та від засмаги	<1000	відсутність	відсутність	відсутність	<100
Засоби захисні від комах (за винятком тих, які містять <40% спирту етилового)	<1000	відсутність	відсутність	відсутність	<100

ОСНОВИ ВЧЕННЯ ПРО ХІМІОТЕРАПІЮ.

ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ

Хіміотерапія — лікування інфекційних, інвазійних хвороб і злоякісних новоутворень за допомогою хіміотерапевтичних засобів.

Протимікробна хіміотерапія — хіміотерапія інфекційних хвороб, з'явилася значно раніше хіміотерапії злоякісних пухлин. На сучасному етапі розвитку медичної науки хіміотерапію злоякісних пухлин і лейкозів недоцільно ототожнювати з хіміотерапією інфекційних хвороб, оскільки між пухлинним та інфекційним процесами є принципові відмінності.

Хіміотерапевтичні протимікробні препарати — це хімічні сполуки природного або синтетичного походження, дія яких безпосередньо спрямована на збудників інфекційних хвороб та інвазій, тобто етіологічні чинники цих хвороб.

Термін «хіміотерапія» вперше запропонований П. Ерліхом на початку XX ст. Основу хіміотерапії складає антибактеріальна хіміотерапія. Саме цей розділ визначив становлення хіміотерапії як теоретичної і клінічної науки, її розвиток і прогрес.

Що принципово відрізняє антибактеріальну хіміотерапію? Хіміотерапевтичні препарати проявляють специфічну дію проти хвороботворних збудників в умовах людського організму (принципово важливе положення — саме в умовах організму, а не в пробірці). Відомий цілий ряд високоактивних препаратів, що

надають антимікробний ефект поза організмом, — дезінфектанти. Однак вони застосовуються виключно для впливу на інфекційний агент у зовнішньому середовищі, оскільки, володіючи універсальною властивістю протоплазматичної, цитоплазматичної отрути, при введенні в організм надають рівноцінний токсичний ефект і на збудника, і на організм хворого.

Антибактеріальним препаратам властива етіотропність, тобто вони справляють виражений інгібуючий ефект на збудника, мінімально впливаючи при цьому на організм людини.

В історичних джерелах розвитку хіміотерапії як медикофармацевтичної дисципліни закладена необхідність боротьби людини з інфекційними захворюваннями. У минулих століттях саме вони були основною причиною смертності, а набуваючи характеру епідемій і пандемій, забирали десятки і сотні мільйонів життів. Як органічна складова частина народної медицини хіміотерапія спочатку розвивалася суто емпірично, на клінічному досвіді проб і помилок. Саме цим шляхом, наприклад, було встановлено, що корінь іпекакуани ефективний для лікування амєбної дизентерії, а кора хінного дерева — для лікування малярії.

Перші спроби цілеспрямованого застосування хімічних речовин для лікування інфекційних хвороб пов'язані з ім'ям Парацельса (1493–1541). Саме він вперше застосував ртуть, а потім миш'як для лікування сифілісу.

З другої половини XIX ст. завдяки дослідженням П. Ерліха, Д. Л. Романовського, Ж. Фур'є хіміотерапія формується як науково-теоретична й експериментально-клінічна дисципліна.

Вимоги до хіміопрепаратів. У 1891 р. їх першим сформулював Д. Л. Романовський:

- *мінімальна органотропність* — мінімальна токсична дія на органи, тканини, організм хворого в цілому;
- *максимальна етіотропність* — висока токсична дія на збудника інфекційної хвороби;
- *етіоспецифічність* — здатність певних хіміопрепаратів діяти вибірково на певний вид збудника інфекційного захворювання.

П. Ерліх увійшов в історію як основоположник хіміотерапії. Він мріяв про «магічну кулю», яка б вибірково вражала збудників того чи іншого захворювання і водночас була б нешкідливою для

організму. Для отримання лікарських засобів вчений вирішив використовувати нові методи синтетичної органічної хімії. Він першим розробив принципи синтезу лікарських речовин шляхом хімічних варіацій. Використовуючи його, вчений отримав у 1909 р. на основі сполуки, яка містить миш'як, препарат для лікування сифілісу — сальварсан 606 («рятівний миш'як»), що сприяло зниженню цього захворювання.

Продовжуючи розвиток принципу хімічних варіацій, вводячи в процесі синтезу нові радикали (йод, хлор, бром та ін.), П. Ерліх отримав нові похідні — 914-неосальварсан, міарсенол, осарсол та ін. Він розвинув положення Д. Л. Романовського та на основі врахування співвідношення користі і шкоди від використання хіміопрепаратів сформулював так званий хіміотерапевтичний індекс.

Хіміотерапевтичний індекс (індекс Ерліха) — це відношення двох доз препарату — максимальної переносимої і мінімально лікувальної, що має бути не менше трьох. Це означає, що специфічна антимікробна дія препарату в організмі має проявлятися в дозах, як мінімум в три рази менших за дозу можливого побічного впливу на організм.

Нині арсенал хіміопрепаратів досить широкий. Вони згруповані за походженням і спрямованістю дії.

За спрямованістю дії антимікробні хіміотерапевтичні препарати поділяють на антибактеріальні, антигрибкові, противірусні та антипротозойні.

Хіміотерапевтичні препарати **за хімічною будовою**:

1) *препарати миш'яку* — новарсенол, міарсенол, осарсол — застосовують для лікування поворотного тифу, сифілісу, амебної дизентерії та інших захворювань, що викликаються патогенними найпростішими і спірохетами;

2) *препарати вісмуту* — бійохінол, бісмоверол, пентабісмол — використовують для лікування різних форм сифілісу, переважно в комбінації з пеніциліном; 3) *препарати ртуті* — антисептики:

» ртуть двухлориста (сулема) — дезінфектант;

» ртуті оксиціанід — для промивань (при бленореї, гонореї, циститах);

- » ртутна сіра мазь — педикульоз;
- » ртутна біла мазь (ртуті амідохлорид) — при піодермії;
- » ртутна жовта мазь — при блефаритах, кератитах, кон'юнктивітах, захворюваннях шкіри;
- » ртуті монохлорид (каломель) — надзвичайно токсичний препарат, застосовується у вигляді мазі при захворюваннях рогівки ока, бленорей;
- 4) *препарати сурми* — солюсурмін при лейшманіозі;
- 5) *препарати акридину* — етакридину лактат (риванол) — при захворюваннях, що викликаються гнійними коками;
- 6) *протилепозні препарати* — діафенілсульфон, солюсульфон, діуцифон;
- 7) *протималярійні препарати* — поділяються на групи за етіос пецифічною дією на види і стадії збудника в організмі:
 - гематошизотропні (еритроцитарні форми, безстатеві шизонти): хінгамін, гідроксихлорохін акрихін, сульфаніламід, сульфони, хінін;
 - гістошизотропні (тканинні і преритроцитарні шизонти): примахін, хіноцид, бігумаль, хлоридин;
 - гамотропні (статеві форми): примахін, хіноцид — діють гамонтоцидно, тобто викликають загибель гамонтів, бігумаль, хлоридин.

Усі ці групи препаратів мають нині обмежене клінічне застосування і складають своєрідну передісторію хіміотерапії.

Сульфаніламідні препарати

Сульфаніламід — велика група антибактеріальних препаратів, які є похідними аміду сульфанілової кислоти. Зі створенням препаратів сульфаніламідного ряду став можливим корінний перелом у лікуванні багатьох захворювань інфекційної природи, що давали високий відсоток летальності.

Перший сульфаніламідний препарат — «червоний стрептоцид» (пронтозил) був отриманий шляхом синтезу німецьким бактеріологом Г. Домагком. У 1939 р. за відкриття цього препарату вчений отримав Нобелівську премію. Однак препарат не знайшов широкого клінічного застосування. В організмі пронтозил розпадається на високоактивний в

антибактеріальному відношенні амід сульфанілової кислоти (білий стрептоцид) і надзвичайно токсичний для організму і не володіючий специфічною дією триамінобензол. Використовуючи похідні саме амиду сульфанілової кислоти, отримані синтетичним шляхом кілька десятків препаратів, що застосовуються в медицині. Найвідоміші з них — білий стрептоцид, норсульфазол, сульфадимезин, етазол, сульфадиметоксин, фталазол, сульгін, бісептол тощо.

Із сульфаніламідними препаратами пов'язані великі успіхи вітчизняної медицини в боротьбі з такими грізними інфекційними захворюваннями, як сепсис, менінгіт, пневмонія, гонорея та ін. Завдяки їм у період Великої Вітчизняної війни до строю поверталися більше 70% поранених, а у військах майже за чотирирічний період бойових дій не було зареєстровано жодної епідемії. Нині сульфаніламідні складають основну групу хіміопрепаратів із групи синтезованих хімічних сполук, що використовуються для лікування і профілактики інфекційних захворювань.

Відмітна особливість сульфаніламідів полягає в тому, що вони не придатні для парентерального застосування. Основні способи їх використання — зовнішній і внутрішній, винятком є сульфален-меглюмін, який застосовується парентерально.

Усі сульфаніламідні залежно від здатності всмоктуватися із шлунково-кишкового тракту і швидкості виведення з організму поділяються на п'ять основних груп. Перша група, в свою чергу, підрозділяється на чотири підгрупи, диференціальною відмінністю яких є швидкість виведення препарату з організму (табл. 2.2). Її оціночним критерієм є показник T_{50} .

T_{50} — час у годинах, протягом якого концентрація сульфаніламідного препарату в крові зменшується в два рази. **1. Сульфаніламідні загальної дії.** Швидко всмоктуються, застосовуються для лікування різних інфекційних захворювань.

Підгрупа 1 (короткої дії) — T_{50} менше 10 годин (стрептоцид, норсульфазол, етазол, сульфадимезин).

Підгрупа 2 (середньої тривалості дії) — T_{50} 10–24 години (сульфазин, сульфаметоксазол).

Підгрупа 3 (тривалої дії) — T_{50} понад 24 годин, досягаючи 56 годин (сульфадиметоксин, сульфapіридозин).

Підгрупа 4 (надтривалої дії) — T_{50} близько 56 годин (60% циркулює в крові протягом дев'яти діб) — сульфален (келфізин), сіль сульфалену — сульфален-меглюмін, застосовується парентерально.

Таблиця 2.2

Класифікація сульфаніламідних препаратів загальної дії

Групи	Представники
Короткої дії ($T_{1/2} < 10$ годин)	Стрептоцид Норзсульфазол, етазол Сульфадимезин
Середньої тривалості дії ($T_{1/2}$ 10–24 години)	Сульфазин Сульфаметоксазол
Тривалої дії ($T_{1/2}$ 24–48 годин)	Сульфадиметоксин Сульфapіридозин
Надтривалої дії ($T_{1/2} > 48$ годин до 7 днів)	Сульфален (келфізин) Сульфален-меглюмін

2. Сульфаніаміди, які повільно і погано всмоктуються із шлунково-кишкового тракту, — фталазол, фтазин, сульгін, застосовуються для лікування кишкових інфекцій.

3. Сульфаніаміди, що виділяються в основному нирками, — уросульфан, який використовуються для лікування гнійно-запальних уражень сечовидільної системи (циститів, пієлітів, пієлонефритів).

4. Салазосульфаніаміди — салазосульфapіридин, салазопіридазин (салазодин), салазодіметоксин — група препаратів, що поєднує саліцилову кислоту і сульфаніаміди, надають одночасно антибактеріальну та протизапальну дію. Найбільш ефективні при лікуванні неспецифічних виразкових колітів.

5. Група сульфаніамідів, використовуваних зовнішньо у вигляді емульсій, мазей, розчинів, порошоків, присипок, лініментів. Попередником цієї групи препаратів є стрептоцид білий, усі інші препарати розглядаються як похідні

стрептоциду. Загальні властивості сульфаніламідних препаратів:

» висока активність по відношенню до грампозитивних і грамнегативних бактерій, деяких найпростіших (збудники малярії, токсоплазмозу), хламідій;

» здатність швидко всмоктуватися і визначатися в терапевтичних концентраціях у крові вже через 2–3 години;

» подолання гематоенцефалічного бар'єру — через чотири години терапевтична концентрація визначається в спинномозковій рідині.

З огляду на ці властивості, препарати даної групи застосовуються для лікування менінгітів, ангін, хронічного тонзиліту. Вони також ефективні для лікування бешихи, пієлонефриту, циститу, ентероколіту, у складі комплексної терапії ревматоїдних артритів, зберігають хорошу протималярійну активність, ефективні проти токсоплазми.

Механізм дії. Сульфаніламідни чинять бактеріостатичну дію на мікробну клітину, в основі якої — структурна схожість з параамінобензойною кислотою (ПАБК), необхідною мікроорганізмам для синтезу фолієвої кислоти: остання бере участь у рості і розвитку мікроорганізмів.

Побічна дія сульфаніламідів. Незважаючи на виражену вибірковість дії, сульфаніламідні препарати дають численні ускладнення: алергічні реакції, ураження паренхіматозних органів (нирок, печінки), нервової системи, крові та кровотворних органів. Часте ускладнення — кристалурія як результат кристалізації сульфаніламідів у нирках, сечоводах, сечовому міхурі. Випадаючи в осад, вони утворюють пісок, каміння, які подразнюють ниркову тканину та закупорюють сечові шляхи і призводять до ниркових колік. Ускладнення з боку крові проявляються ціанозом, метгемоглобінемією, гемолітичною анемією, лейкопенією, агранулоцитозом.

Похідні нітрофурану. Нітрофурани є другим після сульфаніламідів класом синтетичних антибактеріальних препаратів, що знайшли широке медичне застосування. Вони ефективні стосовно грампозитивних і грамнегативних бактерій, деяких вірусів, трихомонад, лямблій.

Цінна якість нітрофуранів — здатність затримувати ріст тих мікроорганізмів, які набули стійкість до сульфаніламідів і антибіотиків. Залежно від хімічної будови окремі сполуки цього ряду мають деякі відмінності у спектрі дії: фурацилін діє на грампозитивні і грамнегативні бактерії; фуразолін — на грампозитивні бактерії; фуразолідон — на грамнегативні бактерії, трихомонади і лямблії; фурадонін і фурагін особливо ефективні при інфекціях сечових шляхів. Однак вони теж можуть проявляти побічну дію на нервову систему, викликати алергічні реакції.

Протитуберкульозні препарати. Основний арсенал протитуберкульозних засобів представлений препаратами першого, другого і третього ряду.

До препаратів *першого ряду* (основні препарати вибору для лікування туберкульозу з лікарською чутливістю мікобактерій) належать ізоніазид, рифампіцин, рифабутин, піразинамід, етамбутол, стрептоміцин. Однак до препаратів першого ряду швидко формуються лікарськостійкі варіанти збудника туберкульозу, внаслідок чого протитуберкульозна терапія з використанням цих препаратів стає неефективною або малоефективною. У таких випадках застосовують протитуберкульозні препарати другого ряду (резервні).

До препаратів *другого ряду* належать канаміцин, амікацин, капреоміцин, левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, протіонамід, етіонамід, циклосерин, теризидон, аміносаліцилова кислота, бедаквілін. У порівнянні з препаратами першого ряду резервні протитуберкульозні препарати менш активні щодо збудника туберкульозу, але, і це надзвичайно важливо, вони здатні пригнічувати життєздатність тих штамів туберкульозних бактерій, які стійкі до протитуберкульозних препаратів першого ряду.

Лікарські препарати *третього ряду* рекомендовані для лікування туберкульозу з широкою лікарською стійкістю збудника (мультирезистентні штами): лінезолід, меропенем, імipенем + циластатин, амоксицилін + клавуланова кислота.

Противірусні препарати. Препарати цієї групи використовуються для лікування і профілактики вірусних захворювань. Механізми дії цих препаратів різні: вони можуть зв'язувати віруси в крові (до проникнення в клітини макроорганізму), блокувати проникнення їх у клітину,

пригнічувати дозрівання вірусів у клітині, підвищувати резистентність клітин макроорганізму до вірусів тощо. Зараз застосовують безліч противірусних препаратів, із них:

- ремантадин — при грипоznій інфекції, викликаній вірусом типу А;
- оксолін — при аденовірусних інфекціях шкіри, очей, вірусному риніті, герпесі;
- теброфен — при вірусних захворюваннях очей, шкіри, плоских бородавках;
- рідоксол — при простому герпесі;
- бонафтон — при вірусних захворюваннях шкіри, очей, слизової оболонки рота;
- метисазон — при вірусних захворюваннях віспяної групи, герпесі;
- ацикловір (зовіракс, віролекс) — найбільш ефективний щодо вірусу герпесу;
- совальді, даклінза — протигепатитні препарати;
- відекс, зіаген, фузеон — антиретровірусні препарати (для лікування ВІЛ-інфекції);
- інтерферон (реаферон) — при грипі, СНІДі та інших вірусних інфекціях.

Інтерферон — ефективний противірусний препарат, отриманий у 1957 р. з лейкоцитів донорської крові людини, призначають для профілактики і лікування багатьох вірусних інфекцій. Сьогодні на основі методів генної інженерії отримані мікробіологічні продуценти інтерферону — в кишкову паличку вбудовують ген продуцента інтерферону. Цей інтерферон використовується не тільки інтраназально, а й парентерально.

Протигрибкові препарати.

Полієнові антибіотики: ністатин, леворин, натаміцин, амфотерицин В, мікогептин.

Похідні імідазолу: міконазол, кетоконазол, клотримазол.

Похідні триазолу: флуконазол, ітраконазол, вориконазол.

Аліламіни (похідні N-метилнафталіну): тербінафін, нафтифін.

Ехінокандини: каспофунгін, мікафунгін.

Препарати інших груп: гризеофульвін, аморолфін, циклопірокс, флуцитозин.

Основні правила застосування хіміопрепаратів

1. Визначення збудника та його чутливості до використовуюваного препарату. При встановленні збудника підбирають препарат з відповідним спектром дії; якщо збудник невідомий, обирають препарат широкого спектра дії або комбінацію препаратів, сумарний ефект яких включає ймовірних збудників (до визначення етіології).

2. Починати лікування необхідно якомога раніше. На початку захворювання мікробів менше, вони знаходяться в стадії розмноження і росту, і, таким чином, найбільш чутливі до дії хіміопрепаратів.

3. Дози препаратів мають бути досить високими, щоб забезпечити в крові і тканинах бактеріостатичні і бактерицидні концентрації. На початку лікування часто призначають ударну дозу, яка перевищує наступні терапевтичні.

4. Тривалість лікування повинна бути оптимальною. При необхідності проводять повторні курси лікування.

5. Слід обирати найбільш раціональний шлях введення, враховуючи властивості препарату.

6. Слід враховувати особливості фармакокінетики препаратів з урахуванням топономіки уражених органів.

7. При комбінуванні препаратів необхідно враховувати можливий варіант взаємодії:

» індиферентна дія — зміна ефекту кожного з протимікробних засобів не відзначається (левоміцетин + еритроміцин);

» адитивна дія (сумація) — антибактеріальний ефект застосовуваних препаратів дорівнює сумі дії кожного з них окремо, незалежно один від іншого (ампіцилін + оксацилін);

» синергічна дія — ефект спільного застосування двох препаратів перевищує просту сумацію дії кожного препарату окремо (беталактами + аміноглікозиди);

» антагоністична дія — ефект, який досягається при поєднанні декількох препаратів, нижчий, ніж ефект кожного окремо (беталактами + тетрациклін).

Антагоністична взаємодія хіміопрепаратів пояснюється їх механізмом дії на мікробну клітину. Комбінація бактеріостатичних і бактерицидних препаратів може призвести до

їх антагонізму. Наприклад, бактерицидні беталактамі антибіотики діють на мікроорганізми тільки під час мітозу і тому одночасне призначення тетрацикліну (бактеріостатиків), які порушують поділ мікробних клітин, може позбавити бактерицидні антибіотики субстрату, на який спрямована їх дія.

Оптимальною є комбінація двох бактерицидних антибактеріальних засобів. При поєднанні різних антибіотиків бактерицидного типу випадки антагонізму, як правило, не спостерігаються.

Одиниці активності хіміотерапевтичних препаратів:

1) МПК (мінімальна пригнічуюча концентрація) — найменша концентрація препарату, здатна пригнічувати видиме зростання мікроорганізму *in vitro*. Вимірюється в мкг/мл;

2) МБК (мінімальна бактерицидна концентрація) — найменша концентрація препарату, що викликає загибель мікроорганізмів *in vitro*. Вимірюється в мкг/мл.

Антибіотики

Антибіотики (від грец. *anti* — проти та *bios* — життя) — біологічно активні речовини, що утворюються у процесі життєдіяльності грибів, бактерій, тварин, рослин і створені синтетичним шляхом, здатні пригнічувати ріст мікроорганізмів або викликати їх загибель.

Історія антибіотиків починається з 1928 р., коли А. Флемінг відкрив перший природний антибіотик — пеніцилін. Ця речовина була саме відкрита, а не створена, оскільки вона завжди існувала в природі. У живій природі його виробляють гриби роду *Penicillium*, захищаючи себе від інших мікроорганізмів. Однак витягти пеніцилін із культуральної рідини цвілевих грибів вдалося лише в 1940 р. групі англійських хіміків. У 1945 р. А. Флемінг, Е. Чейн і Г. Флорі отримали Нобелівську премію за відкриття пеніциліну.

На сьогодні відомо більше 2000 антибіотичних речовин, виділених із різних джерел. Відкриття антибіотиків — одне з найважливіших досягнень природознавства ХХ ст. У медицині використання антибіотиків поклало початок ері ефективної хіміотерапії, що отримала офіційну назву «антибіотикотерапія».

На відміну від інших продуктів життєдіяльності (органічних кислот, спиртів і до них подібних сполук), антибіотики характеризуються чотирма основними ознаками:

» антибіотики — кінцеві продукти обміну, за біологічними властивостями є антиметаболітами;

» антибіотики мають високу біологічну активність щодо чутливих до них організмів (наприклад, пеніцилін у концентрації 0,000001 г/мл чинить чітко виражену бактерицидну дію на чутливі до нього бактерії);

» антибіотикам властива вибірковість дії. Кожен із них проявляє свою дію стосовно певних видів, не надаючи помітного впливу на інші форми живих істот. Так, бензилпеніцилін затримує розвиток грампозитивних коків і не діє на грамнегативні бактерії, гриби або інші види організмів;

» нешкідливість для людини і тварин, на відміну від загальнобіологічних отрут (сулема, фенол, миш'як), що пригнічують життєдіяльність будь-якого організму, який входить із ними в контакт.

За одиницю антибіотичної активності приймають мінімальну кількість антибіотика, яка здатна пригнічувати розвиток чи затримувати зростання певного числа клітин стандартного тест-штаму мікроорганізму в одиниці об'єму поживного середовища.

Класифікація антибіотиків

За походженням (способом отримання):

- 1) природні;
- 2) напівсинтетичні; 3) синтетичні.

1. *Продуцентами природних антибіотиків є:*

- актиноміцети (стрептоміцин, ністатин, хлорамфенікол, еритроміцин);
- пліснява (пеніцилін);
- бактерії (поліміксини, продигіозан, субтилін, піоціанін);
- нижчі рослини (лишайники, водорості — хлорелін, уснінова кислота (бінан));
- вищі рослини (фітонциди: пізатин (горох), фазеолін (квасоля), хлорофіліпт (листя евкаліпта));

- тканини тварин (лізоцим, інтерферон), риб (екмолін) та бджіл (прополіс).

2. *Напівсинтетичні антибіотики* — отримують шляхом модифікації природних молекул. На початковому етапі отримують природним шляхом, потім синтез проводять штучно (бензилпеніцилін, ампіцилін, цефалотин, рифампіцин).

3. *Синтетичні антибіотики* — отримують за допомогою хімічного синтезу. Синтетичні препарати мають пролонговану дію. Першим синтетичним антибіотиком став левоміцетин, потім були отримані біцилін, саназін та ін. ***За механізмом біологічної дії:***

» інгібітори синтезу клітинної стінки (муреїну) — пеніциліни, цефалоспорини, фосфоміцин та ін.;

» викликають пошкодження цитоплазматичної мембрани — протигрибкові антибіотики (ністатин, леворин, амфотерицин В) та ін.;

» які пригнічують синтез білка — аміноглікозиди (гентаміцин, канаміцин, стрептоміцин); макроліди; тетрацикліни; хлорамфенікол;

» інгібітори синтезу нуклеїнових кислот — рифампіцин, протипухлинні антибіотики (олівоміцин, рубоміцин, новобіоцин та ін.).

За спрямованістю дії:

- антибактеріальні;
- протигрибкові;
- протипухлинні.

За спектром біологічної дії:

1) препарати широкого спектра дії (тетрацикліни, цефалоспорини 3-го покоління, макроліди);

2) препарати вузького спектра дії (циклосерин, лінкоміцин, бензилпеніцилін, кліндаміцин). ***За типом дії на мікробну клітину:***

▸ бактеріцидні (пеніциліни, цефалоспорини, аміноглікозиди, рифампіцин, поліміксини та ін.);

▸ бактеріостатичні (макроліди, тетрацикліни, лінкоміцин, хлорамфенікол та ін.). ***За хімічною будовою:***

- беталактамі;

- аміноглікозиди;
- тетрацикліни;
- макроліди;
- лінкозаміди;
- глікопептиди;
- поліпептиди;
- полієни;
- антрациклінові.

Більш ніж півсторіччя застосування антибіотиків не залишилося без негативних наслідків. Вони сфокусувалися на двох головних напрямках — побічна дія антибіотиків на мікроорганізми і побічна дія на макроорганізм (людський організм).

Побічна дія антибіотиків на мікроорганізми

Побічна дія антибіотиків на мікроорганізми виявляється в розвитку антибіотикорезистентності, тобто стійкості мікроорганізмів до дії антибіотиків. Існують два основних типи антибіотикорезистентності: природна і набута.

Природна резистентність є видовою ознакою (наприклад, стійкість вірусів до антибіотиків). Природна стійкість у бактерій генетично підтримується хромосомою і характеризується відсутністю у них мішені дії антибіотика або недоступності мішені внаслідок первинно низької проникності чи ферментативної інактивації.

Набута стійкість — властивість окремих штамів бактерій зберігати життєздатність при тих концентраціях антибіотиків, які пригнічують основну частину мікробної популяції.

Нині виділяють два варіанти набутої стійкості до антибіотиків залежно від швидкості формування резистентності: хромосомний (повільний тип) і плазмідний, або транспозонний (швидкий тип).

Хромосомний тип набутої резистентності пов'язаний із виникненням спонтанних мутацій у хромосомах. Однак вони відбуваються з низькою частотою, приблизно одна мутація на 10^8 – 10^9 мікробних клітин протягом однієї клітинної генерації. При величезному числі клітин у бактеріальній популяції вірогідність виникнення в будь-якому гені мутації, що призводить до перетворення чутливих до даного лікарського препарату клітин у

резистентні, досить велика. Однак для закріплення такої мутації в популяції мікроорганізмів необхідно, щоб відбулася передача дочірнім клітинам даної мутації в хромосомі. У зв'язку з цим формування хромосомного типу передачі резистентності у мікроорганізмів здійснюється протягом 5–10 років, переважно в лікувально-профілактичних закладах. Як правило, хромосомна стійкість моноспецифічна, розвивається до одного антибіотика.

Позахромосомний тип формування резистентності пов'язаний із наявністю у бактерій позахромосомних факторів стійкості — плазмід і транспозонів. Це найбільш часта генетична основа резистентності. Позахромосомна стійкість, як правило, множинна, розвивається одночасно до декількох препаратів, передається епідемічно стійким донором до чутливого реципієнта, забезпечуючи стійкість до антибіотика, з яким навіть не було прямого контакту.

Плазмід — це стабільно існуючі позахромосомні елементи, що являють собою ковалентнозамкнуті кільця ДНК, здатні автономно реплікуватися в бактеріальній клітині. Існує кілька типів плазмід, що відповідають за різні властивості мікроорганізму, наприклад, лікарську стійкість (*R*-плазмід — від англ. *resistance* — стійкість), коліциногенність (*Col*-плазмід — здатність синтезувати коліцини — речовини, що вбивають інші бактерії того самого або близьких видів), токсичність (*Tox*плазмід), гемоліз (*Hly*-плазмід) та ін.

Плазмід резистентності (*R*-плазмід) складається з двох компонентів: *R*-фактора, що відповідає за резистентність до антибіотиків, і *RTF*-фактора, тобто фактора перенесення стійкості.

Транспозони і IS-елементи (від англ. *insertion sequences*). Транспозони і *IS*-елементи — це мігруючі елементи, які входять, як правило, до складу хромосом, але здатні переходити з хромосоми в плазмід, тому також можуть бути віднесені до позахромосомних генетичних елементів. Транспозони визначають різні фенотипічні ознаки бактеріальної клітини, зокрема антибіотикорезистентності, і сприяють перенесенню детермінант стійкості до антибіотиків між хромосомою, плазмідами і фагами.

Гени, що входять до складу транспозонів, оточені особливими нуклеотидними послідовностями (*IS*-елементами), які і забезпечують їх включення у негомологічний геном. Входження

детермінант стійкості до складу транспозонів при селективному тиску антимікробних препаратів на бактеріальні популяції може призвести до утворення гібридних плазмід, що обумовлюють нові комбінації стійкості до хіміотерапевтичних речовин. Транспозони можуть переміщатися в межах одного виду, а також потрапляти в нові види і роди мікроорганізмів.

Плазмідний, або транспозонний варіант резистентності характеризується швидким протіканням (1–2 роки), поширенням антибіотикорезистентних штамів, особливо в проблемних відділеннях (опікові, акушерські відділення та ін.).

Циркуляція плазмід від тварин до тварин, від тварин до людини і від людини до тварин сприяє швидкому поширенню лікарської резистентності у всьому світі. Застосування антибіотиків, призначених для етіотропної терапії, з метою підвищення продуктивності тварин призвело до селекції мікрофлори, резистентної до лікувальних препаратів. Наприклад, у результаті широкого вживання в тваринництві тетрациклінових антибіотиків як кормової добавки більшість штамів сальмонел і ешерихії набули резистентність до препаратів цієї групи. У країнах, де в останні роки було заборонено використання лікувальних антибіотиків для стимуляції росту тварин, спостерігається зниження частоти виділення резистентних штамів ентеробактерій як у тварин, так і у людей.

Стійкість мікроорганізмів до антимікробних препаратів у разі як плазмідної, так і хромосомної локалізації детермінант резистентності може бути обумовлена декількома основними механізмами:

- інактивація антибіотика;
- модифікація мішені дії;
- активне виведення антибіотика з мікробної клітини (ефлукс);
- порушення проникності зовнішніх структур мікробної клітини;
- формування метаболічного «шунта».

Зокрема, стійкість до беталактамних антибіотиків (пеніцилінів) пов'язана з синтезом пеніцилінази (β -лактамази), контрольованої одним із генів *R*-фактора, яка інактивує антибіотики.

Клінічні штами у виявленні своєї антибіотикорезистентності генетично поєднують як хромосомний, так і позахромосомний механізми стійкості — це вкрай ускладнює вирішення проблеми антибіотикорезистентності.

Перспективні напрями вирішення проблеми інфекційної передачі *R*-плазмідної стійкості:

- попередження утворення пілусів на клітинній стінці бактерії шляхом застосування мембранотропних і поверхнево-активних речовин;
- вплив на білоксинтезуючу систему бактерій з метою підвищення її чутливості до антибіотиків;
- інгібіція ферментів, що інактивують антибіотики; •
- раціональне використання антибіотиків у клініці.

Побічна дія антибіотиків на макроорганізм

(організм людини)

Побічна дія антибіотиків на організм людини виявляється в розвитку алергічних реакцій (практично на всі антибіотики); ото- і нефротоксичній дії (аміноглікозидні антибіотики); гепатотоксичній (тетрациклін); тератогенній дії (левоміцетин, тетрациклін); дії на кровотворну систему (левоміцетин); розвитку реакції загострення (загальна інтоксикація при активній антибактеріальній терапії у результаті вивільнення ендотоксину при масовій загибелі мікробів); дисбактеріозів (антибіотики широкого спектра дії).

Основним виявом побічної дії антибіотиків є алергічні реакції: кропивниця, дерматит, катаральні зміни слизових оболонок, набряки. Можливе ураження серця (алергічний міокардит) і розвиток анафілактичного шоку. Так, до 1951 р. у літературі був описаний єдиний випадок анафілактичного шоку зі смертельним наслідком на введення антибіотика. У 1957 р., за даними ВООЗ, анафілактичний шок зустрічався в середньому на кожні 70 тисяч хворих. На сьогодні побічні явища від антибіотикотерапії, зокрема пеніциліном, реєструються в 37–63% випадків, причому 89,4% із них становлять алергічні реакції.

Основні принципи профілактики лікарської алергії включають дві групи заходів: обмеження виникнення сенсibiliзації і попередження алергічних реакцій у сенсibiliзованих осіб.

Одна з причин високої частоти алергічних реакцій на ліки — ігнорування заходів профілактики.

Усіх хворих, яким необхідно ввести антибіотик, можна розділити на дві групи. До *першої групи* належать особи, які не мали в минулому будь-яких алергічних захворювань і добре переносять усі лікарські засоби, харчові продукти, контакти з побутовими хімічними речовинами, а також ніколи раніше не приймали ліків. Ця група хворих може отримувати антибіотики без обмежень, і у них недоцільно проводити будь-які заходи з виявлення прихованої алергії.

Друга група — хворі з обтяженим алергоанамнезом можуть бути розділені за ступенем ризику на три категорії:

- перший ступінь ризику — особи, у яких відомості про непереносимість лікарських речовин відсутні, але вони страждають на різні алергічні або інфекційно-алергічні захворювання. Для профілактики лікарської алергії й анафілактичного шоку їм спочатку роблять нашкірні (скарифікаційні) або під'язикові (сублінгвальні) проби. При негативному результаті ставлять внутрішньошкірну пробу і через 30 хвилин при негативному результаті вводять основну терапевтичну дозу;

- другий ступінь ризику — хворі, які мають в анамнезі непереносимість будь-якого препарату або страждають харчовою або хімічною алергією. Лікарські проби їм роблять у такій обов'язковій послідовності: спочатку найбільш безпечні (компресну або крапельну), потім нашкірну і під'язикову і лише після цього внутрішньошкірну. Після цього вводять антибіотик;

- третій ступінь ризику — в осіб цієї групи в минулому спостерігалися важкі лікарські алергічні реакції. Вони не переносять багатьох ліків, подібних за хімічною будовою, а також препаратів інших хімічних груп. Таким хворим будь-які контактні проби протипоказані на першому етапі, їх кров досліджують лабораторно. При негативних результатах послідовно ставлять компресну або крапельну, потім нашкірну або під'язикову і лише

потім — внутрішньошкірну проби. При негативних результатах вводять терапевтичну дозу антибіотика.

АНТИСЕПТИКИ І ДЕЗІНФЕКТАНТИ

Антисептики (від грец. *anti* — проти та *septikos* — що викликає нагноєння, гнильний) — протимікробні препарати невибіркової дії, що пригнічують життєдіяльність мікроорганізмів на пошкоджених та непошкоджених шкірі і слизових оболонках (для знезараження шкіри, слизових оболонок, опікових і ранових поверхонь).

В умовах фармацевтичного виробництва антисептики застосовують для пригнічення життєдіяльності мікроорганізмів на непошкодженій шкірі (рідко слизових оболонок) персоналу, зайнятого у виробництві.

Дезінфектанти (від лат. *des* — заперечення та *inficere* — зараження) — протимікробні засоби, які застосовують для знищення патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів на об'єктах зовнішнього середовища (в приміщенні, на одязі, предметах догляду за хворими, виділеннях хворих).

У медицині під дезінфекцією розуміють знищення саме патогенних мікроорганізмів в об'єктах навколишнього середовища з метою перервати передачу інфекційного агента від хворої людини до здорової.

В умовах фармацевтичного виробництва важливо позбутися не тільки потенційно патогенних мікроорганізмів, а й сапрофітних, тому спектр знищуваних мікроорганізмів значно ширший. Отже, основна відмінність між антисептиками і дезінфектантами — в цілях застосування. Однак поділ протимікробних засобів на ці дві групи умовний, тому що одні й ті самі препарати залежно від дози і умов застосування можуть бути віднесені і до антисептиків, і до дезінфектантів. Цим вони відрізняються від хіміотерапевтичних засобів, які вибірково пригнічують розвиток мікроорганізмів у внутрішньому середовищі організму (табл. 2.3). **Вимоги, що пред'являються до антисептиків і дезінфектантів:** • виражена, швидка і тривала протимікробна активність;

- широкий спектр дії щодо широкого спектра мікроорганізмів;

- відсутність ушкоджуючого впливу на шкіру, слизові оболонки і ранові поверхні;
- хороша розчинність і поверхнева активність;
- відсутність шкідливої дії на оброблювані предмети;
- економічна доступність;
- стабільність при зберіганні.

Таблиця 2.3

**Порівняльна характеристика
антисептичних, дезінфікуючих та хіміотерапевтичних засобів**

Показник	Антисептики і дезінфікуючі засоби	Хіміотерапевтичні засоби
1	2	3
Механізм дії	Коагуляція білків мікробної клітини, гальмування активності ферментів, порушення проникності оболонки	Вибіркове пригнічення активності ферментів бактерій, вірусів, найпростіших, грибів
Антимікробна активність	Низька (1:100–1:10000)	Висока (1:1000000) і більш
Спектр антимікробної дії	Широкий	Вибірковий (певні види мікроорганізмів)
Тип дії на мікроорганізми	Бактерицидний або бактериостатичний	Бактеріостатичний і/або бактерицидний
Звикання мікроорганізмів	Рідко	Часто
Токсичність для мікроорганізму	Висока	Низька
Шляхи введення	Антисептики — місцево, дезінфектанти — у навколишньому середовищі	Ентерально, парентерально

Класифікація хімічних дезінфікуючих

та антисептичних речовин

1. *Залежно від механізму дії на мікробну клітину:*

» речовини, які пошкоджують тільки клітинну стінку, що не змінюють внутрішньої структури мікроба (мила, жирні кислоти);

» речовини, що викликають пошкодження оболонки і клітинних білків (фенол, крезол та їх похідні);

» речовини, що викликають денатурацію білків (формальдегід);

» речовини, що викликають інактивацію ферментів (солі важких металів — ртуті, міді, срібла та ін.).

Найбільш чутливими до хімічних речовин є мікроби, що не утворюють спор (вегетативні форми). Спорів форми досить стійкі до впливу різних хімічних речовин. Для їх знищення необхідно готувати гарячі розчини високої концентрації хімічних речовин. Так, спори сибіркової палички гинуть в 5% розчині фенолу тільки на 14 добу, в той час як вегетативні форми цього збудника гинуть від такої концентрації за кілька секунд.

При виборі дезінфікуючих речовин для знищення мікробів необхідно враховувати вид мікроорганізму. Наприклад, віруси дуже чутливі до лугів, збудник сибірки — до хлору та формальдегіду, а збудники туберкульозу стійкі до впливу кислот і лугів.

2. Залежно від будови хімічних речовин:

» спирти або алкоголі (етанол, ізопропанол та ін.). Як антисептики найбільш ефективні у вигляді 60–70% водних розчинів. Спирти осаджують білки і вимивають із клітинної стінки бактерій ліпіди. При правильному застосуванні ефективні щодо вегетативних форм більшості бактерій. Максимально виражені бактерицидні властивості у 70% спирту, оскільки він повільніше згортає білки і краще проникає вглиб клітини. Спори бактерій і грибів, а також віруси до них резистентні;

» галогени і галогеновмісні препарати (препарати йоду і хлору) широко застосовують як дезінфектанти й антисептики. Ці препарати взаємодіють з гідроксильними групами білків мікробів, порушуючи їх структуру;

» йодовмісні препарати застосовують як антисептики — спиртовий розчин йоду (5% в етанолі); йодинол (1% водний розчин містить 0,1% йоду, 0,3% калію йодиду і 0,9% полівінілового спирту, що уповільнює виділення йоду); йодонат (водний розчин комплексу поверхнево-активної речовини з йодом); повідон-йод (комплекс йоду з полівінілпіролідом) і розчин Люголя;

» хлоровмісні препарати застосовують як дезінфектанти — газоподібний хлор (взаємодіючи з водою, утворює хлорноватисту кислоту; в присутності органічних речовин протимікробна дія зменшується); хлорне вапно (5,25% NaClO , що також утворює при розчиненні хлорноватисту кислоту); хлорамін Б (містить 25–29% активного хлору — застосовують для знезараження питної води у вигляді таблеток, що містять

3 мг активного хлору); хлоргексидину біглюконат (гібітан);

» альдегіди — алкілюють сульфгідрильні, карбоксильні і аміногрупи білків та інших органічних сполук, викликаючи загибель мікроорганізмів. Однак вони виявляють подразнювальну дію, особливо пари, що обмежує їх широке застосування. Альдегіди застосовують як консерванти (найбільш відомі — формальдегід (8%) і глутаральдегід (2–2,5%)). Розчин формальдегіду, що має дезінфікуючий і дезодоруючий ефект, застосовують для миття рук, дезінфекції інструментів, обробки шкіри ніг при підвищеній пітливості. Входить до складу препаратів (формідрон, мазь формалінова). Мильний розчин формальдегіду (лізоформ) застосовують для спринцювань у гінекології, для дезінфекції рук і приміщень. Уротропін (гексаметилентетрамін) у кислому середовищі організму розщеплюється з виділенням формальдегіду. Останній, виділяючись із сечею, виявляє антисептичну дію. Застосовують при інфекційних процесах сечовивідних і жовчовивідних шляхів, шкірних захворюваннях. Входить до складу комбінованих препаратів (кальцекс, уробесал). Циміналь, цимізол і цидипол — антисептики, які діють за рахунок утворення формальдегіду шляхом їх гідролізу, застосовують для індивідуальної профілактики венеричних захворювань;

» кислоти і луги — застосовують як антисептики. Серед кислот частіше застосовують борну, бензойну, оцтову і салицилову. Бактерицидна дія кислот на мікробну клітину базується на зневодненні цитоплазми, розчиненні і розщепленні білків. Застосовують для лікування уражень, викликаних патогенними грибами і бактеріями. Найбільш поширена салицилова кислота, що застосовується в спиртових розчинах (1–2%), присипках, мазях, пастах (наприклад, для лікування

дерматомікозів в ділянках, схильних до тертя); виявляє також залежно від концентрації відволікаючу, подразнювальну та кератолітичну дію. Луги мають бактерицидні, віруліцидні і спороцидні властивості. Вони руйнують мікроорганізми, викликають гідроліз білків, обмилюють жири, розщеплюють вуглеводи, викликають набухання і змінюють осмос мікробної клітини. З лугів найбільш поширений розчин аміаку (нашатирий спирт, містить 9,5–10,5% аміаку), застосовуваний для обробки рук хірурга (0,5% розчин). Використання кислот і лугів як дезінфектантів і антисептиків значно звужується, оскільки вони викликають псування оброблюваних поверхонь, деякі з них роз'їдають шкірні покриви, подразнюють слизові оболонки очей;

» метали. Як антисептики широко застосовують нітрат срібла (ляпіс), сульфат міді (мідний купорос) і хромат ртуті (мербромін). Механізм антимікробного ефекту заснований на здатності осаджувати білки та інші органічні сполуки. З'єднання деяких металів (свинцю, миш'яку, ртуті та ін.) не рекомендують застосовувати для дезінфекції та антисептики, тому що вони токсичні, здатні накопичуватися в організмі людини і малоефективні. Виняток — сулема (ртуті дихлорид), що іноді застосовується для дезінфекції білизни, одягу, предметів догляду за хворими;

» феноли та їх заміщені похідні — широко застосовують як дезінфектанти, в менших концентраціях — як антисептики. Механізм дії — денатурація білка і деструкція клітинної стінки. Від застосування власне фенолу відмовилися давно внаслідок його токсичності, але його похідні (наприклад, гексахлорофен, резорцин, хлорофіл, тимол, салол) застосовують часто;

» катіонні детергенти (миючі засоби) — мають високу поверхневу активність і у зв'язку з цим виявляють миючу, дезінфікуючу і розчинну дію. Бактерицидна дія пов'язана зі зміною проникності ЦПМ (цитоплазматичної мембрани). Їх ефект зменшують аніонні поверхнево-активні речовини (з цієї причини катіонні детергенти несумісні з милом), низькі значення рН, деякі органічні сполуки, іони металів. Катіонні детергенти адсорбуються пористими і волокнистими матеріалами. При нанесенні на шкіру утворюють плівку, під якою можуть

залишатися живі мікроорганізми. Найчастіше застосовують для обробки рук хірурга (препарати циригель, дегміцид, роккал);

» газу як дезінфектанти відомі з глибокої давнини. Наприклад, двоокис сірки широко застосовували для обробки складів і збереження харчових продуктів від псування. Не менш широкого поширення набула дератизація (знищення гризунів) двоокисом сірки. Для знищення спор мікроорганізмів при стерилізації предметів із пластмас застосовують окиси етилену і пропілену під тиском при 30–60 °С. Метод дозволяє ефективно знищувати більшість мікроорганізмів, у тому числі в тканинах і рідинах (кров, гнійне виділення). Механізм дії пов'язаний зі здатністю окису етилену алкілувати білки. Зокрема, пошкодженню піддаються сульфгідрильні групи вегетативних форм і карбоксильні групи оболонок спор;

» барвники. Як антисептики давно застосовують різні барвники (брильянтовий зелений, метиленовий синій, риванол, основний фуксин);

» окиснювачі. В основному застосовуються як антисептики (перекис водню і перманганат калію). Механізм антимікробної активності пов'язаний із окисненням метаболітів і ферментів мікроорганізмів, денатурацією мікробних білків.

» природні (ектерицид, новоіманін).

Класифікація антисептиків

З появою антибіотиків увага до антисептиків зменшилася і коло їх застосування звузилося. Однак багаторічний досвід використання антибіотиків показав, що вони не стримують у повній мірі зростання інфекційних і гнійно-запальних захворювань. Деякі негативні сторони застосування антибіотиків (побічні ефекти, швидкий розвиток антибіотикорезистентності) відновили інтерес до антисептиків.

Нині антисептичні засоби оцінюють як хімічні препарати в основному тривалої мікробостатичної дії, які добре переносяться шкірою, слизовими оболонками і рановими поверхнями, розчинні в ліпідах і погано або помірно розчинні у воді, які використовуються в різних лікарських формах для обробки шкіри,

слизових оболонок, ран, порожнин із метою лікування інфекційних уражень або їх попередження.

Антисептики класифікують:

- *за спрямованістю дії* — антибактеріальні, антивірусні, протигрибкові, антипаразитарні;
- *механізмом дії* — деструктивні, окиснювальні, мембраноатакуючі, антиметаболічні, антиферментні;
- *спектром дії* — універсальні, широкого, помірного і вузького спектра;
- *кінцевим ефектом* — мікробіцидні, мікробостатичні, мікробостатичноцидні, які знижують чисельність мікробної популяції;
- *складом препарату* — монопрепарати, комплексні, багатокомпонентні;
- *метою застосування* — профілактичні, терапевтичні, лікувально-профілактичні, бінарні (антисептичного і хіміотерапевтичного; антисептичного і дезінфікуючого призначення), багатоцільові (фармакоантисептичні);
- *місцем аплікації* — ранові (хірургічні), шкірні, пероральні, офтальмологічні, отоларингологічні, урологічні, генітальні, стоматологічні, інгаляційні; що доставляються до місця дії кровоносною або лімфатичною системою.

Останнім часом велика увага приділяється створенню *імобілізованих антисептиків*. Вони складаються з носія (матриці) і активної речовини. Порівняно з іншими антисептичними засобами надають менш виражений побічний ефект на організм хворого, оскільки довго і рівномірно вивільняють активні речовини в середовище, уповільнюють всмоктування діючих речовин у кров і лімфу, блокують біотрансформацію і протидіють виділенню антимікробних речовин із місця аплікації.

До імобілізованих антисептиків, які знайшли застосування у медицині (особливо в хірургії), належать антимікробні нитки і марля, ткани і неткані матеріали, гранули, плівки, бактерицидні пов'язки, гідрогелеві перев'язувальні матеріали та ін.

ІМУНОБІОЛОГІЧНІ ПРЕПАРАТИ

Вакцини

Винахід і застосування перших вакцин поклали початок розвитку імунології, яка нині перетворилася на фундаментальну біологічну науку. Одночасно з розвитком імунології удосконалювалася вакцинопрофілактика, яка продовжує існувати як самостійна дисципліна — вакцинологія.

Термін «вакцина» (від англ. *vacca* — корова) ввів Луї Пастер на честь відкриття англійського лікаря Едварда Дженнера. У 1796 р. під час практики в селі Е. Дженнер звернув увагу

на те, що фермери, які працюють із коровами, інфікованими коров'ячої віспою, не хворіють на віспу натуральну. Він першим прищепив коров'ячу віспу хлопчикові і довів, що той став несприйнятливим до натуральної віспи. Цей метод, придуманий за часів, коли ще не були відкриті ані бактерії, ані віруси, набув широкого поширення в Європі, а в подальшому був покладений в основу ліквідації віспи в усьому світі.

Однак лише століття потому був запропонований науковий підхід до вакцинації. Його автором став Луї Пастер, який застосував свою концепцію послаблення інфекційних збудників для створення вакцини проти сказу.

Вакцини — імунобіологічні препарати, призначені для створення набутого активного імунітету. Вакцини використовують головним чином для профілактики, але іноді й для лікування інфекційних захворювань (наприклад, аутовакцини для лікування хронічних інфекційних захворювань).

Залежно від характеру антигенів, що входять до їх складу, розрізняють такі види вакцин:

1) *живі*, виготовлені на основі живих ослаблених (авірулентних) мікроорганізмів (так званих вакцинних штамів);

2) *інактивовані* (убиті), одержувані шляхом інактивації різними методами збудників інфекційних захворювань;

3) *хімічні*, що складаються з розчинних антигенів бактерій, витягнутих хімічними методами;

4) *анатоксини* (токсоїди), знешкоджені формаліном екзотоксини збудників токсинемічних інфекцій.

Це традиційні вакцини (першого і другого покоління). Сьогодні триває вдосконалення традиційних технологій виготовлення вакцин і успішно розробляються вакцини з урахуванням досягнень молекулярної біології та генної інженерії. До вакцин третього покоління належать:

5) *штучні (синтетичні)* — являють собою комплекс макромолекул, що несуть кілька антигенних детермінант різних мікроорганізмів;

6) *генно-інженерні* (рекомбінантні), векторні — отримують методами генної інженерії: гени збудника інфекції вбудовують у

геном нешкідливого мікроорганізму (*E. coli*, *Candida*) або вірус вісповакцини.

Живі вакцини

Живі вакцини містять живі мікроорганізми з ослабленою вірулентністю (атенуйовані). Основоположним принципом отримання живих вакцин є зниження вірулентності мікроорганізмів при збереженні вихідної антигенності й імуногенності.

Способи отримання живих вакцин: метод селекції та метод спрямованого (штучного) зниження вірулентності.

Метод селекції (відбір) базується на відборі спонтанно виниклих мутантів з ослабленою вірулентністю, виділених з організму людини, тварин або із зовнішнього середовища. Так були отримані вакцини проти чуми, сибірки та ін.

Метод спрямованого зниження вірулентності — здійснюється або культивуванням (вирощуванням) мікроорганізмів на поживних середовищах при несприятливих для нього умовах (для бактерій), у культурах клітин або у курячих ембріонах (віруси); або пасируванням через організм несприйнятливої чи слабосприйнятливої до даного мікроба тварини або в культурі тканини (для вірусів).

Культивування і пасирування мають свої особливості — вони спрямовані на позбавлення мікроорганізму оптимальних умов для фізіологічної відтворюваності.

При культивуванні (вирощуванні) використовують непатогенні штами мікроорганізмів, що мають спільні протективні антигени з патогенними для людини збудниками інфекційних хвороб. Такі вакцини отримали назву «дивергентні вакцини». До них належать вакцина проти натуральної віспи людини (використовується вірус віспи корови), вакцина проти туберкульозу (використовуються мікобактерії бичачого типу).

Способи зниження вірулентності (атенуація) мікроорганізмів при культивуванні на поживних середовищах:

» додавання в поживне середовище інгібуючих речовин. Так, вакцина БЦЖ (проти туберкульозу) була отримана А. Кальметтом і Ш. Гереном у результаті 236 послідовних пересівань

вірулентного штаму бичачого типу на гліцериновому середовищі з жовцю;

» введення в поживне середовище антибіотиків і антисептиків у суббактеріостатичних концентраціях;

» використання «голодних» середовищ, які не відповідають за якісним складом культивованому мікроорганізму;

» зміна оптимального температурного режиму;

» використання для пересівань «старих» культур;

» тривале культивування мікроорганізму на поживних середовищах.

При пасируванні (на лабораторних тваринах) неодмінною умовою отримання живої вакцини є використання слабосприйнятливої або несприйнятливої тварини, коли мікроорганізми не здатні повною мірою проявити свою вірулентність, а, отже, хвороботворність. Класичним прикладом є жива вакцина проти сказу, отримана Л. Пастером при багаторазовому пасируванні вірусу вуличного сказу через мозок кролика.

Переваги живих вакцин: висока напруженість, міцність і тривалість імунітету, що наближається до постінфекційного, можливість для більшості з них одноразового введення, застосування не тільки шляхом підшкірного введення, а й іншими, більш простими шляхами (нашкірно через скарифіковану шкіру, перорально, інтраназально), більш зручними при проведенні в першу чергу масової вакцинації. Разом із тим їм властиві недоліки, які обмежують застосування даного способу отримання вакцин:

▸ можливість реверсії вакцинного штаму в патогенну форму (при неправильному зберіганні);

▸ гетерогенність мікробної популяції, серед якої можуть зустрітись вірулентні особини;

▸ складність стандартизації вакцини (особини можуть знаходитися на різних стадіях розмноження: від клітин у стадії логарифмічного розмноження до загиблих клітин, що не володіють заданою імуногенністю);

▸ залежність від імунного статусу, наявності супутніх захворювань, обмеження або протипоказання для застосування живої вакцини.

Одним із чинників, що визначають ефективність і безпеку живих вакцини, є суворе дотримання умов транспортування, зберігання та застосування. При цьому повинен суворо дотримуватися так званий «холодовий ланцюг» — живі вакцини повинні транспортуватися і зберігатися обов'язково при температурі не вище 4–8 °С. Негативні температури при транспортуванні і зберіганні не впливають на активність сухих препаратів. Абсолютно неприпустиме порушення вакууму в ампулах із живими вакцинами: потрапляння в ампули повітря і вологи призводить до інактивації препарату. Живі вакцини не містять консервантів, тому при розтині ампул і розчиненні їх вмісту необхідно суворо дотримуватися правил асептики. Водночас слід пам'ятати, що абсолютно неприпустимий контакт із живими вакцинами будь-яких дезінфікуючих засобів, які інактивують мікроорганізми.

З огляду на особливості формування імунітету у відповідь на введення живих вакцин, дуже важливо виключити за 1–2 дні до щеплення і щонайменше на 1-му тижні після нього прийом таких препаратів, як антибіотики, сульфаніламід, імуноглобуліни, застосування яких може різко зменшити інтенсивність «вакцинальної інфекції» і, отже, знизити ефект щеплення.

Однак живі вірусні вакцини можна застосовувати одночасно з антибіотиками, оскільки на розмноження вірусів в організмі останні не впливають.

Сьогодні застосовуються такі живі вакцини:

- 1) живі *бактеріальні* вакцини: проти бруцельозу, чуми, туляремії, туберкульозу, сибірки;
- 2) живі *вірусні та рикетсіозні* вакцини: проти віспи, грипу, сказу, поліомієліту, кору, краснухи і жовтої лихоманки.

Живі вакцини створюють нестерильний імунітет.

Інактивовані вакцини

Інактивовані (убиті, корпускулярні) вакцини — це препарати із патогенного мікроба (бактерії, вірусу або рикетсії), які інактивовані шляхом хімічного (формалін, спирт, фенол), фізичного (тепло, ультрафіолетове опромінення, ультразвук) впливу або комбінацією обох факторів. Однак знешкоджувальний

ефект фізичних і хімічних чинників, при якому мікроби гинуть, не повинен призводити до втрати імуногенних і антигенних властивостей.

Звідси впливає дозованість дії знешкоджувального фактора і його спрямованість на хімічні компоненти структури мікробної клітини, що не володіють властивістю протективного антигену.

Під протективним антигеном розуміється його здатність індукувати повноцінну імунну відповідь і забезпечувати стійкість до подальшого інфікування тим же мікроорганізмом.

Методи отримання інактивованих вакцин: фізичний і хімічний.

Фізичний метод включає вплив температурою, УФпроменями і ультразвуком.

Термічний метод створення убитих вакцин — вплив на мікробну клітину температурного чинника, в результаті чого отримують *гріті вакцини*.

Як було зазначено вище, протективний антиген, що володіє властивістю імуногену, належить до білків або термолабільних комплексів. Це обмежує знешкоджуючу дію температурного чинника значеннями не вище 56 °С. Однак слід мати на увазі, що протективний антиген знаходиться в клітинній оболонці або цитоплазмі мікробної клітини, тобто «прикритий» від термічного ефекту хімічними компонентами іншої природи. Саме тому абсолютна температура, яка використовується при отриманні грітих клітин, як правило, становить 80 °С. Гріті вакцини можна отримати не з усіх мікроорганізмів. Даний спосіб поширюється лише на ті з них, повний антиген яких має білкову структуру.

УФ-вакцини — отримують шляхом впливу на мікроорганізми ультрафіолетових променів. Однак при цьому строго дотримуються дозованості опромінення, оскільки деструктивний потенціал УФ-променів щодо основних хімічних компонентів структури досить значний.

Озвучені вакцини — отримують шляхом впливу на мікроорганізми ультразвуку певної хвильової довжини.

Хімічний метод включає застосування хімічних чинників, які призводять до інактивації мікроорганізмів (знешкодження антибіотиками, антисептиками, дезінфектантами).

Переваги інактивованих вакцин. Вони є досить стабільними і безпечними, тому що не можуть викликати реверсію вірулентності. На відміну від живих, убиті вакцини піддаються стандартизації за кількісним вмістом мікробних тіл у певному обсязі, антигенністю й імуногенністю. Вони часто не вимагають збереження на холоді, що зручно в практичному використанні. Інактивовані вакцини створюють стерильний імунітет, що також є позитивною відмінністю.

Однак у цих вакцин є *недоліки*, зокрема вони стимулюють більш слабку імунну відповідь і вимагають застосування декількох доз (бустерні імунізації). Ефективність убитих бактерійних та вірусних вакцин в цілому нижча, ніж живих. Основний спосіб їх застосування — підшкірні ін'єкції, які необхідно повторювати через відносно короткий термін створюваного убитими вакцинами імунітету.

Щоб виключити можливість зміни їх властивостей, убиті вакцини необхідно зберігати при низьких температурах (2–10 °C). Заморожування рідких убитих вакцин неприпустиме, оскільки при подальшому розморожуванні можуть змінитися фізичні властивості препарату: в ньому можуть з'являтися пластівці, відбуватися руйнування і лізис мікробних клітин. Це призведе до підвищення реактогенності вакцини за рахунок виходу бактерійних антигенів у рідку фазу препарату. Зберігання та транспортування сухих препаратів при негативних температурах допускаються, тому що не є для них небезпечними.

П р и к л а д: холерна, кашлюкова, лептоспіозна та ін.

Анатоксини

Анатоксини — це вакцинні препарати, які складаються зі знешкоджених екзотоксинів.

Спосіб отримання: культури бактерій, які продукують екзотоксини, вирощують у рідких поживних середовищах для накопичення екзотоксину, потім фільтрують через бактеріальні фільтри для видалення бактеріальних клітин. До фільтрату (токсину) додають 0,3–0,4% формаліну і витримують при 39–40 °C протягом трьох-чотирьох тижнів до повного зникнення токсичних властивостей (схема Рамона). Отримані таким чином із

токсинів препарати були названі анатоксинами. У деяких країнах такі препарати називають токсoidsами. Отриманий анатоксин перевіряють на стерильність, нешкідливість та імуногенність.

П р и к л а д: анатоксини випускають у вигляді монопрепаратів (дифтерійний, правцевий, стафілококовий анатоксин та ін.) і асоційованих препаратів (АДП, АКДП, секстанатоксин, ботулінічний поліанатоксин).

Автовакцини складаються із бактерій, що викликали захворювання і взяті від того самого хворого, для лікування якого ця вакцина призначена. Застосовують для лікування хронічних, рецидивних, локальних або генералізованих захворювань у осіб з набутою недостатністю імунної системи (гонорея, пневмонії, бронхіти, отити, фурункульоз, піодермії, цистити, пієліти, уретрити, коліти та ін.).

Хімічні вакцини

Хімічні вакцини — найбільш активні за імунологічними властивостями специфічні хімічні компоненти — антигени, виділені зі структури мікробних клітин. Можуть бути представлені ізольованими зі структури мікробної клітини нуклеїновими кислотами (ДНК або РНК), рибосомами, білками, ліпополісахаридами, глюцидоліпопротеїдними комплексами, цитоплазматичною субстанцією і уривками оболонки мікробної клітини.

Хімічні вакцини отримують, використовуючи фізико-хімічні фактори впливу. Принципово важливим є те, що, якщо в основі живих і убитих вакцин лежить збереження структури мікробної клітини, то хімічні вакцини отримують із дезінтегрованої (зруйнованої) мікробної клітини.

При використанні *фізико-хімічного способу* отримання хімічних вакцин найбільш часто застосовують деструктивне озвучування мікроорганізму з подальшою седиментацією необхідного компонента ультрацентрифугуванням із заданою швидкістю, розподілу методами електрофорезу або колонкової хроматографії.

В основу *хімічного методу* покладена екстракція зі структури мікробної клітини необхідного компонента з використанням

органічних розчинників, ефекту гідролізу і т. ін. Класичним прикладом є метод Буавена, що базується на застосуванні трихлороцтової кислоти, який дозволяє виділити протективний антиген грамнегативних бактерій.

Переваги хімічних вакцин. Виділені з мікробної клітини імунологічно активні субстанції, звільнені від баластних, імунологічно неактивних речовин клітини, більш ефективні і менш реактогенні в порівнянні з так званими корпускулярними вакцинами, виготовленими шляхом інактивації цілісних мікробних клітин. Це дозволяє вводити людині великі дози антигенів, що підвищує імунологічний ефект, а також створює можливість застосування асоційованих препаратів, спрямованих одночасно проти декількох інфекцій. Крім того, витягнуті з мікробної клітини антигени більш стабільні і їх легше стандартизувати, ніж корпускулярні вакцини.

П р и к л а д: черевнотифозна, проти гемофільної інфекції, проти менінгококової інфекції.

Штучні (синтетичні) вакцини

Перспективним напрямом розвитку і вдосконалення сучасної вакцинології визнана розробка штучних антигенів і вакцин.

Штучні вакцини являють собою комплекс макромолекул, що несуть кілька антигенних детермінант різних мікроорганізмів. В основу отримання штучних антигенів покладено як субстратне використання антигенних детермінант мікроорганізму, так і їх синтез. На сьогодні створені штучні кон'юговані і пептидні антигени. Також отримані синтетичні антигени для штучних вакцин на основі:

- поліпептидів вірусів;
- поліпептидів бактерій та їх токсинів;
- поліпептидів найпростіших;
- полісахаридів бактерій;
- полівалентних комплексів;
- антигенів репродуктивної системи.

Виділені або синтезовані антигенні детермінанти комплексуються з природними імунопотенціаторами, до яких відносять:

- ад'юванти; ▸
- поліелектроліти; ▸
- полііони.

Таким чином, в основу отримання штучних вакцин покладено використання антигенної детермінанти або гаптена (неповного антигену) мікроорганізму з наданням їм імуногенної повноцінності за рахунок комплексації з імунопотенціатором.

П р и к л а д: розроблені й експериментально випробувані штучні протисальмонельозні вакцини, штучні вакцини проти грипу, визначені перспективи створення алерговакцин і протиракових вакцин.

Генно-інженерні вакцини

Генно-інженерні (рекомбінантні), векторні вакцини отримують методами генної інженерії. Суть методів полягає в тому, що гени збудника інфекції вбудовують у геном нешкідливого мікроорганізму. Мікроби, в геном яких вбудовуються «чужі» гени, називають векторами. Як вектори використовують вірус вісповакцини; дріжджові клітини; вакцину БЦЖ; атенуйовані штами холерного вібріона: сальмонел та ін. Наприклад, рекомбінантну вакцину проти гепатиту В отримують шляхом вбудовування гена вірусу гепатиту В, відповідального за продукцію специфічного гена (австралійський антиген) у дріжджові клітини. У ДНК вірусу коров'ячої віспи (осповакцини) вбудовують гени, що кодують імуногенні білки різних збудників (гемаглютинін вірусу грипу, антиген вірусу герпесу, антиген малярійного плазмодія). Отримують вакцини проти відповідних інфекцій.

Їх переваги: високостабільні при зберіганні і транспортуванні, порівняно прості у виготовленні, містять мінімальну кількість білка і тому малонебезпечні як алергени. Вони гарантовані від залишкової інфекційності. Проблемою є низька імуногенність, до підвищення якої веде додавання імунопотенціаторів (метод, який використовується при створенні штучних вакцин); іммобілізація вакцин на носіях; включення в ліпосоми. У разі використання ліпосомальних вакцин, імунна відповідь посилюється внаслідок

того, що антигени, асоційовані з ліпосомами, потрапляють безпосередньо в антигенпредставляючі клітини.

Реактогенність вакцин

Головним критерієм якості вакцини незалежно від способу її отримання є регламентована реактогенність. До випуску допускаються ареактогенні і малореактогенні вакцини.

Малореактогенність — загальна реакція на введення вакцини, полягає в підвищенні температури тіла до 37,5 °C на одиндва дні.

Середня реактогенність — підвищення температури до 38,5 °C протягом одного-двох днів.

Висока реактогенність — підвищення температури понад 38,5 °C і збереження її понад два дні.

У деяких випадках показником реактогенності вважається максимальний відсоток осіб, що вакцинуються, які відповідають реакцією певної інтенсивності на введення препарату.

Класифікація вакцин за масовістю і обов'язковістю застосування

Вакцини обов'язкового застосування. Календар щеплень в Україні передбачає обов'язкову вакцинацію проти десяти інфекційних захворювань: туберкульоз, гепатит В, поліомієліт, кашлюк, дифтерія, правець, ХІВ-інфекція, кір, краснуха, епідемічний паротит. Відповідно до національного календаря щеплень дитина отримує першими вакцини проти туберкульозу і гепатиту В (ще в пологовому будинку).

До року діти прищеплюються від гемофільної інфекції, поліомієліту, кашлюку, дифтерії, правця. Після 1 року життя діти прищеплюються від кору і паротиту.

Більш детальну схему вакцинації наведено у таблиці 2.4.

Таблиця 2.4

Український національний календар щеплень

Вакцина	Терміни введення щеплення
Гепатит В	1 доба після народження; 1 місяць; 6 місяців

Туберкульоз	3–5 доба після народження
Дифтерія, правець (АКДП)	2 місяці; 4 місяці; 6 місяців; 18 місяців; 6 років; 16 років; кожні 10 років
Поліомієліт	2 місяці; 4 місяці; 6 місяців; 18 місяців; 6 років; 14 років
Кашлюк	2 місяці; 4 місяці; 6 місяців; 18 місяців
Кір, краснуха, паротит	12 місяців; 6 років
ХІВ-інфекція	2 місяці; 4 місяці; 12 місяців

ХІВ-вакцина (від гемофільної інфекції) — проводиться дітям, які належать до груп ризику (з імунодефіцитними станами або анатомічними дефектами, що призводять до різко підвищеної небезпеки захворювання гемофільною інфекцією; з онкогематологічними захворюваннями та/або які тривалий час отримують імуносупресивну терапію; дітям, народженим від матерів з ВІЛ-інфекцією; дітям з ВІЛ-інфекцією; дітям, які перебувають у будинках дитини).

Вакцинацію за епідеміологічними показаннями проводять за наявності несприятливої епідемічної ситуації в країні з конкретного захворювання, для термінового створення імунітету в осіб, що піддаються ризику розвитку інфекції (вакцинація персоналу лікарень при спалаху інфекційного захворювання в населеному пункті), при необхідності виїзду в інший регіон, де поширені небезпечні інфекції. Наприклад, вакцини проти кліщового енцефаліту, чуми, сибірки, лепто спірозу, холери, Ку-лихоманки та ін.

Вакцини для загрозливого контингенту. При укусах тварин застосовують культуральні вакцини від сказу.

Абсолютні протипоказання для вакцинації

1. Гостра інфекція або гострі інфекційні захворювання, загострення хронічної інфекції, в тому числі туберкульозна інтоксикація. Слід пам'ятати, що не можна застосовувати вакцини раніше, ніж через 30 днів після одужання від грипу, ангіни, ГРВІ.

2. Алергічні захворювання.

3. Захворювання ЦНС — енцефаліти, енцефалопатії, судомний синдром.

4. Хронічні захворювання паренхіматозних органів — нирок, печінки.

5. Важкі захворювання серцево-судинної системи, в тому числі гіпертонічна хвороба II, III ступеня (холерна вакцина).

6. Імунодефіцитні стани.

7. Злоякісні новоутворення і СНІД — абсолютне протипоказання.

Перспективи в розробці нових вакцин

На сьогодні визначені основні напрями і завдання, які вимагають невідкладного вирішення: розробка нових систем експресії для дорослого населення, дітей, осіб, що піддаються найбільшому ризику — ВІЛ, грип; розробка живого атенуованого вірусу (оперізуючий лишай, вітряна віспа, РСВ; експресія рекомбінантних ДНК для всього населення і груп підвищеного ризику (цитомегаловірус, ВГА, вірус простого герпесу, парагрипу, ротавірус).

У довгостроковій перспективі основна увага приділена створенню генно-інженерних вакцин. Поняттю «ідеальна вакцина» відповідає:

- висока ефективність (захист індивідуума і всього населення);
- безпека (відсутність або незначна частота побічних реакцій);
- стабільні результати;
- мінімальне число імунізуючих доз (краще за все одна);
- найпростіший метод введення (пероральний);
- низька ціна;
- стабільність під час транспортування і зберігання;
- створення тривалого імунітету (бажано довічного);
- ефективний контроль епідемічної ситуації (в місці застосування);
- можливість передавати технологію для організації широкомасштабного виробництва.

Використання вірусних і бактеріальних векторів також дозволяє сформулювати нові експериментальні підходи до створення вакцин, оскільки такі вакцини мають високий потенціал, особливо проти кишкових інфекцій.

Величезні можливості дає метод експресії рекомбінантної ДНК у клітинах ссавців, у культурі клітин комах або їх тканинах, оскільки сприяє великому виходу основного продукту, його низькій ціні, мінімальному очищенню без ризику алергічних реакцій на білки у реципієнтів (для культури клітин комах).

Сироватки та імуноглобуліни

Імунні сироватки та імуноглобуліни — імунобіологічні препарати, виготовлені з сироватки крові людини або тварин, які застосовують для специфічного лікування (серотерапія — від *serum* — сироватка) або екстреної специфічної профілактики (серопротекція) інфекційних захворювань. Готові антитіла у складі імунних сироваток і імуноглобулінів при введенні в організм специфічно зв'язуються зі збудниками захворювань або їх токсинами, утворюють імунні комплекси, які потім елімінуються з організму.

Основне призначення цієї групи препаратів — створення штучного пасивного імунітету, а також діагностика різних інфекційних захворювань (серологічні методи діагностики).

Застосування імунних сироваток у терапії інфекційних захворювань було пов'язане з відкриттям у 1884 р. збудників дифтерії і правця та розробкою технології отримання протидифтерійної і протиправцевої сироваток. Надалі стали широко використовувати гомологічні імуноглобуліни, отримані з сироваток крові перехворілих або вакцинованих донорів або з плацентарної крові, а також гетерологічні гаммаглобуліни, отримані з сироватки крові гіперімунізованих тварин. Першим провів пасивну імунізацію Еміль фон Берінг.

Класифікація сироваток

1. За джерелами отримання:

- від імунізованих тварин (гетерологічні);
- від людей-донорів (гомологічні).

2. *За біологічним призначенням:*

- лікувальні;
- профілактичні (або лікувально-профілактичні);
- діагностичні.

3. *За спрямованістю дії:*

- антитоксичні;
- антимікробні (антибактеріальні, антивірусні).

Лікувально-профілактичні сироватки. До них належать сироватки, що містять антитіла до повного антигену мікроорганізму або його токсину.

Такі антигени ще називаються захисними, або «протективними». Вони відповідають або за життєздатність збудника, або за його токсиноутворення, тому при взаємодії з такими сироватками мікроорганізм гине або втрачає здатність виробляти токсини.

Сироватки диференціюються:

» на *антитоксичні сироватки* — містять специфічні антитіла проти токсинів — антитоксини. Дія їх зводиться до нейтралізації токсинів, що виробляються збудниками. П р и к л а д: протидифтерійна, протиправцева, протиботулінічна, протигангренозна, протисибіркова сироватки;

» *антибактеріальні сироватки* — містять антитіла проти бактерій (аглютиніни, бактеріолізину, опсоніни);

» *антивірусні сироватки* — містять віруснейтралізуючі антитіла, дія яких приводить до інактивації вірусів.

У більшості випадків сироватки вводять внутрішньом'язово і лише в особливих випадках внутрішньовенно.

Діагностичні сироватки містять антитіла до антигенів мікроба, що характеризують процеси його життєдіяльності, але не впливають на його життєздатність. Тому їх взаємодія з антигеном (мікробною клітиною або токсином) не приводить до загибелі мікробів, але має важливе діагностичне значення. Їх застосовують при постановці серологічних реакцій, для виявлення природи збудника (антигену), виділеного від хворого.

Отримання гетерологічних сироваток

Принцип підбору тварини-продуцента. У виробничих умовах такі сироватки отримують від коней, ослів, великої рогатої худоби. Для імунізації підбирають ті види тварин, у яких відсутній видовий імунітет до даного антигену. Тільки в такому випадку можлива антигензалежна імунна відповідь і отримання сироваток. Тому для кожного антигену підбирають чутливий вид тварин. Найчастіше використовують коней. За своєю видовою антигенреакційною резистентністю вони багато в чому схожі з людиною, що, з урахуванням виробничих потреб (можливості тривалої експлуатації, щорічного отримання більш 200 літрів сироватки від кожної тварини) і є обґрунтуванням їх вибору як продуцента для отримання сироваток.

Отримання гетерологічних сироваток включає кілька послідовних етапів: карантин — спостереження — відбір — ґрундімунізація — імунізація і гіперімунізація з використанням певних схем, що враховують кратність введення антигену, інтервал між ними, наростання доз.

Ґрундімунізація — введення малих доз антигену з урахуванням появи в сироватці імунних антитіл. У початковому періоді для імунізації використовують знешкоджені антигени (анатоксини і вакцини). При вираженій антигілопродукції переходять на введення незнешкоджених антигенів.

Принципова схема імунізації коней

Через 4–5 днів вводять підшкірно 5–10–20–40–80–100–120–150 мл антигену. На сьому добу — пробне кровопускання. На 10-ту добу відбирають 5 л крові (у коней всього 25 л крові). Відпочинок 2–3 тижні. Імунізація за схемою включає 4–5 циклів імунізації. Відпочинок 2–3 місяці, далі 10–12 циклів імунізації і здійснюють тотальне кровопускання (10–15 л).

Отриману кров збирають у циліндри. Після згортання і відділення згустка утворюється прозора частина — нативна сироватка. До неї додають консервант (частіше хлороформ), прогрівають при 60 °С, охолоджують до 6–8 °С і відстоюють. При цьому в осад випадають нестійкі білки і титр антитіл у сироватці

стабілізується. Потім сироватку титрують, тобто визначають у ній вміст імунних антитіл.

Титрування сироваток проводиться трьома методами: за Рамоном — *in vitro*; за Ерліхом — *in vivo*; за Ремером — *in vitro*. Силу сироватки визначають в МО.

За 1 МО приймають ту мінімальну кількість сироватки, яка нейтралізує встановлену дозу токсину.

Після визначення кількості антитіл у сироватці її очищають від баластних білків-альбумінів, з якими не пов'язані їх захисні властивості і які є шкідливими для організму, і концентрують. З метою очищення сироваток застосовують пропускання крізь сироватки на холоді вуглекислого газу (при цьому глобуліни випадають в осад); висолювання сироваток на холоді сірчаноокислим амонієм з наступним діалізом і т. д.

Нині для очищення та концентрації сироваток використовується метод «Діаферм-3». Метод базується на фракціонуванні сироваток сірчаноокислим амонієм; обробці їх пепсином з наступним діалізом протягом 40–42 годин. Тому очищені таким способом сироватки називають «Діаферм».

Концентрація сироватки заснована на виділенні і розчиненні виділених активних фракцій у меншому обсязі в порівнянні з вихідною нативною сироваткою. Це дозволяє вводити в організм препарати з меншим вмістом чужорідних для організму людини білків.

Для видалення залишкових баластних білків сироватку емульгують хлороформом (30% за обсягом), при цьому в осад випадає остання порція баластних білків. Хлороформ потім видаляють центрифугуванням. Близько 70% сироваткових білків (імунологічно неактивних) видаляється, а залишається імуноглобулінова фракція — антитіла.

Метод «Діаферм-3» не дозволяє глибоко гідролізувати неімунні білки, тому його постійно вдосконалюють з метою підвищення активності сироваткових препаратів, зменшення їх токсичності (за рахунок залишкових концентрацій хлороформу та ін.). З метою зменшення втрат антитоксинів у сироватці сьогодні застосовують щадний ферментоліз і осадження баластних компонентів при більш низьких температурах (38 °C) і pH 3,6 із

заклучним центрифугуванням діалізату на надцентрифугах СГО-100–750 при 15 000 об/хв. Для очищення і концентрації гетерологічних сироваток застосовують спиртовий метод фракціонування (осадження білків 0,4% розчином риванолу, відстоювання, декантирування, фільтрація розчину, висолювання риванолу).

Більш досконалі сироваткові препарати отримують шляхом поєднання часткового ферментолізу імуноглобулінів та імуносорбції (метод специфічного антигенного витягнення і відповідно максимального очищення антитіл). Застосування імуносорбентів, приготованих на основі гелю гідрату окису алюмінію або поліакриламідного гелю тощо, підвищує в 4–5 разів питому активність ферментованих сироваток; вміст антитоксинів у них становить до 95–98%.

Отриману сироватку стерилізують механічним способом (фільтрацією). Перед розливанням в ампули її випробовують на стерильність, пірогенність (здатність викликати підвищення температури), нешкідливість, вміст антитоксину. Ампули запаюють і етикетують.

Отримання діагностичних сироваток у принципі не відрізняється від приготування лікувально-діагностичних сироваток — їх також отримують шляхом гіперімунізації тварин. Залежно від характеру антигену, що слугує для імунізації, у сироватках накопичуються аглютинуючі, преципітуючі, лізуючі, нейтралізуючі та інші види антитіл.

П р и к л а д: антитоксичні (протицифтерійна, протиправцева, протиботулінічна, протигангренозна); антивірусні (грипозна, антирабічна, проти кору); антибактеріальні сироватки (протитифозні, дизентерійна, протичумна та ін.).

Отримання імуноглобулінів

Імуноглобуліни — очищені і концентровані препарати гамма-глобулінової фракції сироваткових білків тварин (гетерологічні) і людини (гомологічні), містять антитіла у високих титрах. У практиці такі біологічні препарати називають гаммаглобуліни або імуноглобуліни.

Імуноглобуліни (гамма-глобуліни), у порівнянні з нативною сироваткою, мають більш високу концентрацію антитіл, позбавлені баластних білків, краще проникають у тканини.

Гомологічні імуноглобуліни можна вводити без попередньої гіпосенсибілізації хворого до чужорідних білків, гетерологічні — тільки після відповідної підготовки хворого (як при введенні гетерологічних сироваток).

Нині з метою специфічного лікування застосовують імуноглобуліни проти натуральної віспи, грипу, кору, кліщового енцефаліту, стафілококової інфекції, сибірки, лептоспірозу, кашлюку, герпетичної інфекції та інших захворювань.

Імуноглобуліни спрямованої дії готують із сироватки крові добровольців, які піддаються спеціальній імунізації проти певного виду інфекції, а також шляхом відбору крові тих донорів, у яких визначають підвищення вмісту антитіл до певного збудника без попередньої імунізації. Такі препарати містять велику кількість антитіл: гамма-глобуліни проти грипу, сказу, віспи, кліщового енцефаліту, правця, герпесу, проти цитомегаловірусної інфекції, гепатиту В, синьогнійної палички, стафілококовий, гістаглобулін та ін.

Ускладнення при серотерапії

Ускладнення при серотерапії інфекційних хворих можуть бути двох видів — анафілактичний шок і сироваткова хвороба. Важка алергічна реакція може виникнути на чужорідні (баластні) білки, які зберігаються в сироватці, незважаючи на різні методи очищення. *Анафілактичний шок* розвивається відразу після введення препарату, а *сироваткова хвороба* — через 5–12 днів після його введення. Клінічно вона проявляється лихоманкою, набряком слизових оболонок, лімфаденітом, плямисто-папульозним висипом і свербінням у місцях висипу; можливі радикуліти, неврити, синовіти. Захворювання триває близько 6–12 днів, прогноз зазвичай сприятливий. Іноді реакція на сироватку може бути тільки в місці її введення у вигляді набряку, гіперемії без підвищення температури тіла.

З метою попередження ускладнень (особливо анафілактичного шоку) у відповідь на введення гетерологічних сироваток і гамма-глобулінів необхідне неухильне дотримання

певних правил. Препарати слід вводити за методом О. Безредки (метод десенсибілізації).

Перед першим введенням сироватки в обов'язковому порядку ставлять шкірну пробу з сироваткою, розведеною у відношенні 1:100 (ампула маркована червоним кольором). Сироватку вводять в об'ємі 0,1 мл внутрішньошкірно в згинальну поверхню передпліччя. Облік реакції проводять через 20 хв.

Пробу вважають негативною, якщо діаметр набряку та (або) почервоніння, що з'являється на місці введення, менше 1 см. Пробу вважають позитивною, якщо набряк і (або) почервоніння досягають в діаметрі 1 см і більше.

При негативній шкірній пробі нерозведену сироватку (ампула маркована синім кольором) вводять в об'ємі 0,1 мл підшкірно в ділянку середньої третини плеча. При відсутності місцевої або загальної реакції через 30–60 хвилин вводять призначену дозу сироватки, підігрітої до температури 36 ± 1 °C. Сироватку вводять внутрішньом'язово в ділянку верхньої третини передньозовнішньої поверхні стегна або в сідницю. Максимальний об'єм препарату, що вводиться в одне місце, не має перевищувати 8 ± 2 мл. Хворий, який отримав сироватку, повинен перебувати під наглядом лікаря протягом 1 години.

При позитивній шкірній пробі препарат застосовують тільки за життєвими показаннями. У цьому випадку вводять сироватку тільки розведену (1:100) підшкірно в об'ємі 0,5, 2, 5 мл і т. д. з інтервалами 15–20 хвилин. При цьому напogотові мають бути засоби протишокової терапії (наприклад, розчин адреналіну (1:1000)).

Пробіотики

Актуалізація проблеми дисбактеріозів пов'язана з інтенсивною хімізацією навколишнього середовища, насиченням його ксенобіотиками.

Ксенобіотики (від грец. *xenos* — чужий) — хімічні речовини неприродного, синтетичного походження (у тому числі лікарські препарати, засоби побутової хімії, отрутохімікати, продукти промислового забруднення та ін.), що володіють біологічною

активністю і здатні порушувати мікробіоценози організму людини і тварин, призводячи до дисбактеріозів.

Дисбактеріоз (дисбіоз) — це клініко-лабораторний синдром, який виникає при деяких захворюваннях, характеризується зміною видового складу (якісного і/або кількісного) і метаболічної активності кишкової мікрофлори.

Мікробіота відіграє велику роль у якості і тривалості життя людини, тому важливим питанням у мікробіології є питання про методи виявлення та корекції її дисбалансу. Вирішити завдання корекції і відновлення мікробіоти організму людини і тварин допомагають такі препарати:

- пробіотики;
- пребіотики;
- синбіотики;
- метаболіти бактерій-синбіонтів;
- аутопробіотики.

Пробіотики — це живі мікроорганізми і речовини мікробного походження, які чинять при природному способі введення позитивний вплив на фізіологічні, біохімічні та імунні реакції організму хазяїна за рахунок стабілізації і оптимізації функції мікробіоценозу кишечника.

Ця група препаратів включає бактерії, які не є патогенними для людини, мають антагоністичну активність стосовно патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів і забезпечують відновлення нормальної мікрофлори. До пробіотиків належать біфідобактерії та лактобактерії, а також у менших кількостях й інші мікроорганізми, наприклад дріжджові гриби.

Основоположником концепції пробіотиків є І. І. Мечников, який ще в 1903 р. запропонував практичне використання мікробних культур-антагоністів для боротьби з хвороботворними бактеріями.

На честь довгожителів Кавказу і Балканського півострова (болгар, турків, вірмен) Мечников назвав корисні бактерії болгарською паличкою, оскільки встановив, що саме регулярне вживання кисломолочних напоїв принесло їм міцне здоров'я і довголіття.

Молочнокислі бактерії мають великий спектр корисних дій: пригнічують ріст патогенної флори, зменшують всмоктування токсинів у кров, у результаті зміцнюючи здоров'я.

Мечниковське кисле молоко (лактобацилін) являло собою молоко, заквашене культурами болгарської палички (*Lactobacillus bulgaricum*), виділеної з йогурту, і молочнокислого стрептокока.

У 1900 р. А. Тіссє вперше описав виявлені ним у кишечнику новонароджених дітей грампозитивні безспорові палички і назвав їх біфідобактеріями. Подальшим кроком у цих дослідженнях стала пропозиція А. Гартє, який у 1910 р. в Петербурзі запропонував застосовувати ацидофільне молоко, заквашене ацидофільної паличкою, виділеною з кишечника. Теорія і практика сучасної бактеріотерапії пов'язана з такими іменами вітчизняних вчених, як Л. Г. Перетц, Б. І. Бланков, О. В. Чахава, Б. А. Шендеров, А. А. Ленцнер, В. С. Підгорський, І. А. Ситник, С. І. Климнюк.

Застосування біопрепаратів є традиційним лікувально-профілактичним напрямом вітчизняної медицини. Його суттєва перевага перед хіміотерапією полягає в повній фізіологічності для організму людини і відсутності будь-якої побічної дії, характерної для синтетичних антимікробних препаратів і антибіотиків.

Загальна характеристика пробіотичних препаратів

До складу пробіотичних препаратів входять живі мікроорганізми, представники в основному облигатної мікрофлори людини, не патогенні, не токсичні. Вони повинні міститися в достатній кількості, зберігати життєздатність при проходженні крізь шлунково-кишковий тракт і при зберіганні чинити позитивний вплив на здоров'я людини.

До мікроорганізмів, які використовують як пробіотики, належать:

- аероби — спороутворюючі бактерії роду *Bacillus*;
- анаероби — спороутворюючі бактерії роду *Clostridium*;
- бактерії, які продукують молочну кислоту (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*);
- дріжджі — використовуються як сировина при виготовленні пробіотиків (*Saccharomyces boulardii*). Існує кілька класифікацій пробіотиків.

Залежно від складу пробіотики поділяються:

1) на монокомпонентні — містять один штам бактерій, які доцільно застосовувати при лікуванні конкретним антибіотиком (лактобактерин, біфідумбактерин, колибактерин);

2) полікомпонентні — містять кілька різновидів бактерій, а також інші мікроорганізми (наприклад, біфілонг — два види бактерій; біфіформ і ліннекс — три види бактерій);

3) сорбційні дитячі пробіотики містять мікроорганізми, характерні для нормальної і здорової мікрофлори в поєднанні з ентеросорбентами (наприклад, пробіофор, біфікол форте);

4) рекомбінантні препарати містять модифіковані бактерії, тобто такі, в структуру генома яких був імплантований ген із необхідними лікувальними характеристиками (наприклад, субалін).

Залежно від технології виробництва пробіотики поділяються на дві групи.

Перша група пробіотиків виробляється з використанням методу ліофільної сушки субстрату живих активних клітин. Препарати випускають у формі порошку, таблеток, капсул або свічок. Їх перевага: тривалі терміни придатності (до 1 року), не вимогливі до нетривалих температурних коливань при зберіганні.

Істотним їх недоліком є те, що процес ліофілізації переводить бактерії в анабіоз (неактивний стан). Для повернення їх в активний фізіологічний стан потрібно від 1 до 8–10 годин.

За цей час велика частина бактерій вже виводиться з кишечника людини. Крім того, в процесі ліофілізації бактеріальні клітини втрачають специфічні рецептори, які допомагають їм закріплюватися на поверхнях, тому час їх перебування в кишечнику ще більш знижується.

При виробництві *другої групи* — пробіотиків, які перебувають в рідкому стані, — мікробні клітини залишаються в активному стані і здатні до колонізації в шлунково-кишковому тракті вже через дві години після попадання в організм.

Рідкі форми препаратів містять додатковий лікувальний фактор — продукти метаболізму активних форм бактерій. Серед них дуже важливі низькомолекулярні жирні кислоти, які випаровуються при ліофілізації. Крім того, до їх складу додатково

вводять компоненти, які підсилюють ефективність препарату (водорозчинні вітаміни, мікро- і макроеlementи, амінокислоти та ін.). Але рідкі форми пробіотиків вимагають суворого дотримання умов зберігання і строк їх зберігання короткий — не більше трьох місяців.

Класифікація пробіотиків з урахуванням спрямованості дії:

- пробіотики, використовувані для забезпечення функціонального харчування;
- використовувані для реабілітаційної терапії і нормалізації мікробіоценозу після тривалого застосування антимікробних засобів (антибіотики, сульфаніаміди, нітрофурани);
- застосовувані для корекції імунітету, стимуляції росту та розвитку;
- застосовувані для терапії при захворюваннях бактеріальної і вірусної етіології.

Механізм позитивної дії пробіотиків

За механізмом дії пробіотики є багатофакторними лікувальними засобами.

Мікроорганізми, що входять до складу пробіотиків, беруть участь у процесах травлення і метаболізму організму хазяїна, в біосинтезі і засвоєнні білка і багатьох біологічно активних речовин, здійснюють коригуючий вплив на біоценоз, володіючи антагоністичною активністю щодо широкого спектра патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів, стимулюють як репаративні процеси в кишечнику, так і імунну систему.

На сьогодні відомо, що пробіотичним продуктам притаманні імунологічні і неімунологічні аспекти дії. До *імунологічних властивостей* відносять активацію локальних макрофагів, збільшення синтезу секреторного імуноглобуліну, модуляцію вмісту цитокінів, індукцію розвитку гіпореактивності до харчових алергенів.

До *неімунологічних механізмів* відносять зміну місцевого рН в кишечнику, синтез бактеріоцинів, що пригнічують ріст патогенної мікрофлори, конкуренцію за адгезію до патогенів, модифікування

патогенних бактерійних ендотоксинів та ін. Наприклад, експериментально доведена антибактеріальна активність пробіотиків, що містять *Lactobacillus*, яка виявляється у виробленні бактеріями органічних кислот, перекису водню, різних антибіотиків і/або бактеріоцинів.

Пробіотик використовують для різних цілей: стимуляції неспецифічного імунітету, профілактики і лікування при змішаних шлунково-кишкових інфекціях, розладах травлення аліментарної етіології (дисбактеріози, гострі молочно-кислі ацидоза та ін.), після прийому хіміотерапевтичних препаратів, для поліпшення процесів травлення, профілактики та лікування ожиріння, діабету I типу, пухлинних процесів тощо.

Вибір пробіотика проводять з урахуванням клінічних проявів, характеру основного захворювання, фази і тяжкості захворювання, а також показників бактеріологічних досліджень, що дозволяють оцінити ступінь і характер порушень нормальної мікрофлори і визначити чутливість надлишкової умовно-патогенної мікрофлори до специфічних лікувальних бактеріофагів і лікарських засобів.

Вимоги, що пред'являються до мікроорганізмів, які використовуються як основа пробіотиків:

- » безпека для людей, включаючи імунологічну безпеку;
- » збереження життєздатності протягом тривалого терміну зберігання;
- » відсутність гнітючої дії щодо нормального мікробіоценозу;
- » відсутність плазмід антибіотикорезистентності у культури, що входить до складу пробіотика;
- » передбачувані для виробництва штами мають бути виділені від здорових людей і тих видів тварин, для яких вони будуть призначені;
- » обов'язкова ідентифікація до виду за фено- і генотипічними ознаками;
- » наявність генетичного паспорта, тобто культури мікроорганізмів повинні мати чітке фізіолого-біохімічне і генетичне маркування для виключення фальсифікації і для періодичного контролю ідентичності вихідних пробіотичних штамів і виробничих культур у процесі їх експлуатації;

» штами повинні володіти широким спектром антагоністичної активності щодо патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів;

» виробничі штами повинні бути стабільні за біологічною активністю і задовольняти технологічним вимогам;

» повинні володіти колонізаційним потенціалом (бути стійкими до низьких значень рН, жовчних кислот, антимікробних субстанцій, що продукуються індигенною мікрофлорою, добре адгезуватися до епітелію відповідних слизових оболонок);

» повинні володіти високою швидкістю росту і розмноження за умов, які близькі до таких у кишковому тракті;

» при введенні у великих кількостях вони повинні мати мінімальну здатність до транслокації з просвіту травного тракту у внутрішнє середовище макроорганізму;

» при тривалому використанні вони не повинні викликати побічні ефекти.

Переваги пробіотиків перед іншими препаратами:

- підвищують колонізаційну резистентність;
- підсилюють імунітет;
- надають протиінфекційні ефекти;
- запобігають розвитку алергічних ускладнень;
- нормалізують пул гістаміну і щавлевої кислоти;
- надають гіпохолестеринемічний, протипухлинний,

ан-тистресовий та деякі інші ефекти.

Недоліки пробіотиків:

» неадаптованість використаних у них штамів мікроорганізмів для людей;

» пробіотичні мікроорганізми навіть людського походження імунологічно несумісні з реципієнтом, якому вони призначені, не здатні розмножуватися в кишечнику і незабаром після припинення їх призначення швидко елімінуються з організму;

» присутність в їх складі штамів бактерій з потенційною здатністю викликати в ослабленому організмі гнійно-запальні процеси (наприклад, лактобацили, ентерококи);

» висока вартість подібних препаратів, що обмежує масове лікувально-профілактичне їх застосування в сучасних економічних умовах нашої країни; » перенесення генів.

Недостатньо висока якість пробіотичних препаратів часто буває пов'язана з нестандартністю їх виготовлення на всіх етапах технологічного процесу: культивування, висушування, дозування, герметизації, форми випуску.

Побічна дія пробіотиків виникає при тривалому і необґрунтованому застосуванні у вигляді лакцидемії у грудних дітей, автоімунних захворювань, алергічних проявів, опортуністичних інфекцій, дисбіотичних станів.

На сучасному етапі перспектив вдосконалення пробіотичних препаратів досить багато. Серед них одним із перспективних напрямів є розробка нових полівалентних і комбінованих препаратів з імобілізованими пробіотичними бактеріями різних таксономічних груп. Пробиотики виробляються відповідно до норм, розроблених для харчових продуктів, а не відповідно до більш строгих норм для біологічних препаратів.

Протипоказання для застосування пробіотиків: індивідуальна непереносимість компонентів або чутливість до них, алергічні реакції, хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту, деякі пробиотики можуть бути протипоказані вагітним жінкам і маленьким дітям.

Пробиотики

Пробиотики — це компоненти їжі, які не перетравлюються і не засвоюються у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, але ферментуються мікрофлорою товстого кишечника людини і стимулюють її ріст і життєдіяльність.

Термін «пробиотик» був упроваджений в наукову літературу на початку 90-х рр. XX ст. вченими G. R. Gibson і M. B. Roberfroid.

Походження пробіотиків може бути природним (натуральним) або штучним, створеним на основі хімічної або іншої комбінації речовин, що не зустрічається в природі.

За хімічною природою пробиотики можуть бути вуглеводної, білкової природи, вітамінами та їх похідними.

Пробиотичним ефектом володіють олігосахариди (фруктоолігосахариди, галактоолігосахариди, соєвий олігосахарид); полісахариди (пектини, декстрин, інулін та ін.); дисахариди (лактоулоза); моносахариди (сорбіт, ксиліт, рафіноза, ксилобіоза та ін.); пептиди (соєві, молочні та ін.); ферменти

(протеази сахароміцетів, b-галактозидази мікробного походження та ін.); амінокислоти (валін, аргінін, глутамінова кислота); антиоксиданти (вітаміни А, С, Е, каротиноїди, глутатіон, Q10, солі селену та ін.); ненасичені жирні кислоти (ейкозопентаєнова кислота та ін.); органічні кислоти (оцтова, пропіонова, лимонна та ін.); рослинні і мікробні екстракти (морквяний, картопляний, кукурудзяний, рисовий, гарбузовий, часниковий, дріжджовий та ін.); інші (лецитин, параамінобензойна кислота, лізоцим, лактоферин, лектини, екстракти водоростей та ін.).

Механізм дії пребіотиків досить складний: не піддаючись розщепленню у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, ці речовини в незміненому вигляді надходять у товсту кишку, де піддаються ферментації, утворюючи при цьому субстрати, що забезпечують селективний ріст біфідо- і лактобактерій. Крім збільшення обсягу фекальних мас і зменшення часу фекального транзиту пребіотики сприяють збільшенню секреторного IgA, модулюють вміст цитокінів, сприяють продукції коротких ланцюгів жирних кислот, прискорюють метаболізм ліпідів і полегшують всмоктування іонів кальцію, заліза, магнію.

Позитивні властивості пребіотиків. Пребіотики відновлюють мікроекологічний склад кишечника, позитивно впливають на фізіологічні функції і біохімічні реакції кишкових мікроорганізмів, при цьому коректують метаболічну активність бактерій або збільшують кількість «дружніх» штамів мікробів, таких як біфідобактерії і лактобацили в десятки разів на фоні одночасного скорочення умовно-патогенних стафілококів, не молочно-кислих стрептококів та ін.

Крім того, спостерігається пригнічення росту і розмноження патогенних мікроорганізмів у кишечнику (сальмонел, лістерій, шигел та ін.); усунення надмірної кількості слизу зі стінок і з просвіту товстого кишечника; прискорення процесів загоєння стінки товстої кишки; підтримання оптимальної рН; збільшення об'єму калових мас, що стимулює перистальтику кишечника і тим самим усуває закрепи; зменшення газоутворення в кишечнику. Для мікрофлори кишечника пребіотики виступають джерелами енергії, амінокислот, вітамінів, антистресових пептидів і інших

речовин, необхідних для росту і розмноження, при тривалому застосуванні не справляють побічних ефектів.

Вимоги, що пред'являються до пребіотиків:

1. Вони не мають піддаватися гідролізу травними ферментами людини, не повинні абсорбуватися у верхніх відділах травного тракту.

2. Мають селективно стимулювати один вид або певну групу мікроорганізмів, резидентних для товстої кишки.

Пребіотики належать до однієї з основних категорій функціонального харчування. Особливе місце займає профілактика порушень мікрофлори кишечника при проведенні антибактеріальної, хіміо- і променевої терапії.

На відміну від пробіотиків, пребіотики простіше зберігати і транспортувати, їх можна приймати на фоні антибактеріальної терапії.

Пребіотики можна поєднувати з пробіотиками, продуктами функціонального харчування, а при дисбактеріозах I ступеня тяжкості їх використовують у вигляді монотерапії.

Синбіотики

Синбіотики (симбіотики) — це препарати, отримані в результаті раціональної комбінації пробіотиків і пребіотиків, що підвищує їх ефективність. Пребіотики допомагають пробіотикам без шкоди проходити агресивне для них середовище верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, створюючи більш сприятливе середовище для біфідобактерій і/або лактобактерій у товстому кишечнику. Синбіотики стимулюють ріст і розвиток мікробіоти кишечника, відновлюючи правильний баланс в кишечнику, підвищуючи клітинний, гуморальний і неспецифічний імунітет за рахунок нормалізації обміну білків, жирів, вуглеводів, правильного всмоктування вітамінів, мікро- і макроелементів, зниження вмісту гістаміну і всмоктування токсичних речовин у кишечнику.

До синбіотиків відносять біологічно активні добавки, що входять до складу функціонального харчування, збагачені одним або кількома штамми представників родів *Lactobacillus* і/або *Bifidobacterium*.

Механізм дії синбіотиків базується на синергічній взаємодії комбінацій пробіотиків і пребіотиків один на одного, за рахунок чого мікроорганізми, що входять до складу пробіотиків, ефективно приживляються у шлунково-кишковому тракті, а пребіотики служать поживним середовищем, енергетичним ресурсом і одночасно засобом захисту пробіотиків від зовнішнього середовища, тим самим збільшуючи тривалість їх життя і активності.

Застосування синбіотиків ефективно при усуненні діареї, запорів, алергії, запаленні слизової оболонки кишечника, для підвищення перистальтики кишечника, стимуляції метаболізму та імунітету.

Як приклади сучасних синбіотиків можна назвати:

- біфідумбактерин 1000 (біфідобактерії + лактулоза);
- біфілар (біфідобактерії, лактобактерії, фруктоолігосахариди);
- біфіліз (біфідобактерії + лізоцим);
- кальсис (лактобацили, селен, вітаміни Е і С, висівки віса, клітковина цитрусових);
- кіпацид (лактобацили + імуноглобуліни);
- максілак (біфідобактерії, лактобактерії, фруктоолігосахариди);
- наріне форте (біфідобактерії, вітаміни С, РР і В, амінокислоти) та ін.

Основні принципи створення мікробних біопрепаратів

Мікробіота людини являє собою складну багатокомпонентну екологічну систему, кожен з учасників якої є важливою ланкою в забезпеченні стану еубіозу (сукупність мікробних популяцій, що населяють природні біотопи здорової людини). Це визначає доцільність створення полікомпонентних біопрепаратів, що включають до свого складу мікроорганізми облігатного біоценозу з різним механізмом біологічної активності.

Мікробні препарати являють собою живі клітини, з якими проведена селекція за корисними властивостями мікроорганізмів,

а також це продукти їх метаболізму, що знаходяться в культуральній рідині або адсорбовані на нейтральному носії.

Вибір мікроорганізмів для виробництва біопрепаратів визначається, перш за все, високою частотою їх поширення серед здорових людей, починаючи з трьох років.

Щодо кишкової мікрофлори цим критеріям відповідають, в першу чергу, біфідобактерії, що складають на 99% мікрофлору кишечника здорового немовляти і на 60–90% — дорослої людини. Решта 10% складають лактобактерії, ешерихії та ін. Однак цим далеко не вичерпуються перспективи створення нових препаратів пробіотиків (еубіотиків). Основу автофлори складають облигатні анаеробні бактерії, серед яких число вивчених видів у людських мікробіоценозах становить лише 7–50% від їх справжньої кількості.

Фактори, які враховують при відборі виробничих штамів мікроорганізмів:

» *антагоністична активність* в умовах змішаних популяцій, наближених до природних екологічних;

» *помірне кислотоутворення* в розрахунку на виявлення справжньої антибіотичної активності;

» *повна генетична характеристика*. Важливими є дослідження позахромосомних факторів спадковості — плазмід, помірних фагів, які можуть визначати антибіотичні властивості мікроорганізмів;

» *адгезивні властивості мікроорганізмів*. При розробці нових еубіотиків для відновлення кишкової мікрофлори потрібно використовувати штами, здатні прикріплюватися до слизової кишечника і мешкати в муцині, оскільки для заселення кишечника мікроорганізми повинні в першу чергу колонізувати муцин товстої і тонкої кишок.

Формування полікомпонентних мікробних складів має здійснюватися на основі *природного синергізму* видів, шляхом одночасного накопичення біомаси при спільному культивуванні. Як приклад можна навести створення комплексу біфідобактерій з кишковими паличками, засноване на їх природному синергізмі, а також з кислотоутворюючими бактеріями роду *Lactobacillus*.

Важливим моментом у створенні препаратів пробіотиків є *оптимальний вибір лікарської форми* і застосування сучасних фармацевтичних технологій, розробка нових біопрепаратів, створення лікарських форм — таблеток, мікрокапсул, свічок тощо. Удосконалення технологічних процесів дозволило впровадити в практику *сорбовані* пробіотики, в яких бактеріальні штами, що становлять їх основу, розміщені на спеціальних субстанціях — сорбентах. Це сприяє транспортуванню компонентів до місця призначення і посиленню біологічної активності препаратів.

Ще один із сучасних напрямів у створенні пробіотиків з імуномодуючими властивостями — створення комплексних препаратів, в основу яких покладено симбіоз пробіотиків із препаратами інтерферону. Але виробництво таких препаратів досить дороге і є нерентабельним.

Альтернативним і більш перспективним напрямом стало отримання препаратів нового покоління (генно-інженерні), основу яких складають рекомбінантні штами мікроорганізмів із заданими властивостями, що стимулюють синтез або продукцію ендогенного інтерферону.

Створення біопрепаратів базується на використанні принципів біофармації, потенціалу і протективної дії допоміжних речовин.

Застосування допоміжних компонентів із багатофакторним механізмом дії, що виконують роль протекторів на стадіях накопичення біомаси, її зневоднення, зберігання і регідратації, істотно підвищує ефективність біопрепаратів.

Крім того, обрані мікробні композиції при виробництві та зберіганні повинні володіти *стабільністю*.

Актуальними є дослідження, спрямовані на подальше *зниження ефективних доз* біопрепаратів із живих бактерій. Так, наприклад, відомий феномен «фізіологічної бактеріємії», що виникає внаслідок ентерального введення бактерійних препаратів з високою концентрацією мікробних тіл. Тому велике значення мають всебічне вивчення високоактивних виробничих штамів і створення нових препаратів, захищених від регідратації в тонкій кишці.

Таким чином, на сьогодні актуальними напрямами вдосконалення пробіотиків є:

- дослідження фізіології перспективних виробничих штамів з метою підбору поживних середовищ для їх культивування;
- вивчення ролі продуктів метаболізму і біологічно активних речовин мікробної клітини для визначення природи факторів адгезії і механізму антагоністичної активності;
- дослідження синергідної (взаємно підсилюючої) й інгібуючої (затримуючої) дії різних видів і штамів пробіотичних бактерій;
- розробка оптимальної форми випуску препаратів (порошок, капсули та ін.), яка буде забезпечувати збереження біологічних властивостей пробіотиків, простоту і зручність їх застосування;
- розробка препаратів для корекції мікрофлори не тільки в кишечнику, але і в інших відкритих порожнинах організму людини;
- розробка технології виготовлення комплексних препаратів на основі асоціації бактерій з широким спектром антагоністичної активності.

Основи імунобіотехнології

Біотехнологія — наука про використання біологічних процесів, властивих мікроорганізмам, культурам тканин рослин і тварин, у техніці та промисловому виробництві.

Основні розділи біотехнології:

- клітинна інженерія;
- гібридомна технологія;
- генна інженерія; • інженерна ензимологія;
- інженерна імунологія.

Імунобіотехнологія (інженерна імунологія) — розділ біотехнології, що розробляє аспекти отримання імунобіологічних препаратів (антитіл та їх фрагментів, вакцин, ад'ювантів, імунодепресантів тощо) на основі промислового освоєння досягнень сучасної молекулярної імунології.

Сучасну біотехнологію характеризують як біотехнологію на основі генної інженерії. Дійсно, це основний шлях, який використовується для пролонгованих форм біооб'єктів у результаті введення штучно створених генетичних програм.

Розрізняють три рівні генної інженерії:

- *генна* — пряме маніпулювання рекомбінантними ДНК, що включають окремі гени;
- *хромосомна* — маніпуляція з великими групами генів або цілими хромосомами;
- *геномна* — перенесення всього або більшої частини генетичного матеріалу від однієї клітини до іншої.

У сучасному розумінні генна інженерія включає в основному технологію рекомбінантних ДНК. Що стосується двох інших рівнів, то хромосомна інженерія як метод модифікації біооб'єктів відіграє другорядну роль, а геномна — відповідає тому, що нині прийнято позначати як клітинна інженерія. Роботи в галузі генної інженерії включають 4 основних етапи:

- 1) отримання потрібного гена;
- 2) вбудовування гена в генетичний елемент (вектор), здатний до реплікації;
- 3) введення гена, що входить до складу вектора, в організмреципієнт;
- 4) ідентифікація (скринінг та селекція) клітин, які одержали бажаний ген (гени).

1. Отримання потрібного гена:

- виділення його з ДНК;
- хіміко-ферментативний синтез;
- відтворення на основі ізолюваної матричної РНК за допомогою РНК-залежної ДНК-полімерази (ревертази).

Виділення генів із ДНК. Ізолювану ДНК піддають фрагментації, використовуючи рестрикційні ендонуклеази (рестриктази), каталізують розщеплення ДНК на ділянках, що мають певні послідовності нуклеотидів. На сьогодні відомо понад 400 рестриктаз, які узнають 85 різних нуклеотидних послідовностей.

Утворені фрагменти нуклеотидної послідовності можуть бути:

- приєднані до вектора, попередньо обробленого тією самою рестриктазою;
- перетворені з лінійної молекули на кільцеву шляхом зшивання взаємно комплементарних кінців за допомогою рестриктаз.

Метод виділення генів із ДНК має істотні недоліки:

- важко підібрати рестриктази, що дозволяють вирізати з ДНК саме ту ділянку, яка відповідає потрібному гену;
- поряд із потрібним геном фрагменти ДНК, як правило, включають зайві нуклеотидні послідовності, що створюють перешкоди для використання гена;
- рестриктаза може відрізати частину нуклеотидного ланцюжка гена, в результаті чого ген втрачає функціональну повноцінність.

Хіміко-ферментативний синтез є важливою альтернативою «вирізання» генів з нативної ДНК за допомогою рестриктаз. Він включає хімічний синтез коротких (8–16-ланкових) одноланцюгових фрагментів ДНК (олігонуклеотидів) за рахунок поетапного утворення ефірних зв'язків між нуклеотидами і зшивання олігонуклеотидів між собою за допомогою ДНКлігази з утворенням дволанцюжкових полінуклеотидів.

Даний метод дозволяє точно відтворити мінімально необхідну послідовність нуклеотидів і уникнути проблем, пов'язаних із елімінуванням зайвих нуклеотидних послідовностей у фрагментах ДНК. Крім того, є можливість введення в гени ділянок розпізнавання різних рестриктаз, регуляторних послідовностей і т. п.

Для хіміко-ферментативного синтезу генів необхідна наявність повної інформації про його нуклеотидну послідовність, тому використання методу обмежене можливостями отримання такої інформації. За допомогою цього методу створені гени А- і В-ланцюгів інсуліну, проінсуліну та ін.

Ферментативний синтез генів на основі виділеної з клітини матричної РНК — найбільш популярний метод синтезу генів. Зворотна транскриптаза (ревертаза) каталізує синтез нитки ДНК, що комплементарна мРНК. Отримана одноланцюгова ДНК, так звана комплементарна ДНК, яка використовується як матриця для синтезу другої нитки ДНК із застосуванням ДНК-полімерази.

Перевага даного методу полягає в тому, що ген виходить без інтронів (незначущих нуклеотидних послідовностей). Крім того, легше створити умови, коли клітина акумулює потрібний вид мРНК, ніж відбирати ген із суміші фрагментів ДНК. Великим

успіхом у застосуванні цього методу є отримання в 1979 р. гена гормону росту людини — соматотропіну.

2. Введення гена у вектор. Ген, отриманий у той або інший спосіб, містить інформацію про структуру білка, але сам не може реалізувати цю інформацію. Потрібні додаткові механізми, що керують дією гена, тому перенесення генетичної інформації в клітину здійснюється у складі векторів. *Вектори* — це, як правило, кільцеві молекули, здатні до самостійної реплікації. Ген разом із вектором утворюють рекомбінантну ДНК.

Конструювання рекомбінантних ДНК здійснюється *in vitro*. Кільцева молекула вектора розмикається рестриктазою. Необхідно, щоб отримана лінійна молекула ДНК містила кінці, комплементарні кінцям ДНК, що вводиться. Комплементарні кінці вектора і гена, що вводиться, зшивають ДНК-лігазою і отриману рекомбінантну ДНК за допомогою тієї ж ДНК-лігази знову замикають з утворенням єдиної кільцевої молекули.

Розрізняють два основні класи векторів — віруси і плазміди. Важливою проблемою, яка виникає при використанні вірусів як генетичних векторів, є атенуація — ослаблення їх патогенності для хазяїна, щоб заражені вірусом клітини виживали і могли передати потомству змінену генетичну програму. Велике значення для біотехнології має здатність вірусів швидко транспортуватися з клітини в клітину. Ця властивість відкриває можливість генетичної модифікації соматичних клітин дорослого організму. В цьому відношенні відкриваються перспективи лікування спадкових захворювань людини шляхом введення вірусів, які розносять відсутні гени по всіх клітинах людського організму.

Плазміди — автономні генетичні одиниці, що здатні самостійно реплікуватися. Найбільше застосування в генній інженерії знайшли бактеріальні плазміди (особливо плазміди *Escherichia coli*).

Бактеріальні плазміди поділяються:

- на кон'югативні (переносять генетичну інформацію від клітини до клітини шляхом кон'югації бактерій);
- некон'югативні (передаються від однієї клітини до іншої за допомогою механізму бактеріальної трансформації).

Перенесення некон'югативних плазмід шляхом кон'югації можливе тільки в тому випадку, якщо існує плазмід-помічник, здатна до самостійного транспорту. Деякі плазмиди здатні до ампліфікації, тобто утворюють у клітині велику кількість копій, що різко підвищують рівень фенотипічного вираження генів. При конструюванні векторів дослідник вводить у нього ділянки впізнавання рестриктаз, а також гени-маркери, які кодують легко розпізнавані ознаки.

Великий інтерес представляють *косміди* — плазмиди, до складу яких введена ділянка ДНК-фага А, *E. coli*, що відповідає за упаковку ДНК в фагову частку. Такі плазмиди здатні передавати дуже великий обсяг генетичної інформації. **3. Перенесення генів у клітини організма-реципієнта.** Перенесення генів, вбудованих у плазмиду, здійснюється шляхом трансформації, кон'югації і трансфекції.

Генетичний матеріал, здатний проникати в клітину, може бути атакований внутрішньоклітинними нуклеазами. У зв'язку з цим успішній трансформації сприяє:

- пригнічення активності або синтезу нуклеаз;
- включення трансформуючої ДНК в ліпосоми — штучні мембранні ліпідні везикули.

Трансформація є найбільш універсальним шляхом передачі генетичної інформації. Кон'югацію і трансфекцію можна розглядати як варіанти трансформації, ускладненої наявністю спеціальних пристосувань для ефективного перенесення генів. **4. Ідентифікація клітин-реципієнтів, які одержали бажаний ген.** Після трансформації, кон'югації або трансфекції необхідно ідентифікувати клітини, що несуть ген-мішень. Успіх генно-інженерного проекту часто залежить від ефективності використаного методу відбору. Значення цього етапу стає очевидним, якщо врахувати той факт, що після трансплантації генів, як правило, лише невелика частина клітин містить необхідний ген. Відбір клітин проводять у дві стадії.

Перша стадія — відбір клітин, які мають відповідний вектор. Найчастіше такий відбір проводиться за генетичними маркерами, якими позначений вектор.

Друга стадія — пошук клітин, які мають не тільки вектор, а й ген-мішень. Для цього використовуються дві групи методів.

1. Методи, що базуються на безпосередньому аналізі ДНК клітин-реципієнтів:

- визначення нуклеотидної послідовності ДНК;
- гібридизація виділеної з клітини ДНК із зондом, який може бути або геном, що нас цікавить, або відповідною мРНК.

2. Методи, що базуються на ідентифікації ознаки, яка кодується геном:

- безпосередній відбір клітин, що синтезують білок, — продукт транскрипції і трансляції гена-мішені;
- використання селективних середовищ, що підтримують ріст тільки тих клітин, які отримали ген-мішень;
- імунологічна детекція.

Генна інженерія та конструювання

нових організмів-продуцентів

За допомогою методів генної інженерії можна конструювати за певним планом нові форми мікроорганізмів, здатних синтезувати найрізноманітніші речовини, в тому числі продукти тваринного і рослинного походження. При цьому слід враховувати високу швидкість росту і продуктивність мікроорганізмів, їх здатність до утилізації різних видів сировини. Широкі перспективи перед біотехнологією відкриває можливість мікробіологічного синтезу білків людини. Таким способом були отримані соматотропін, інтерферони, інсулін, гормони росту.

Основні проблеми конструювання нових мікроорганізмів-продуцентів зводяться до такого: продукти генів рослинного, тваринного і людського походження потрапляють у чужорідне для них внутрішньоклітинне середовище, де вони піддаються руйнуванню мікробними протеазами; в більшості випадків продукт трансплантованого гена не вивільняється в культуральну рідину і накопичується всередині клітини, що істотно ускладнює його виділення; більшість спадкових ознак кодується кількома генами, і генно-інженерна розробка має містити стадії послідовної трансплантації кожного з генів.

Моноклональні антитіла

Імунні сироватки є базовими препаратами серотерапії та екстреної профілактики, які широко використовуються в діагностичних цілях. Разом із тим для всіх імунних сироваток характерний істотний недолік — *гетерогенність*. Він зумовлений тим, що незалежно від об'єкта-донора і способу отримання імунні сироватки навіть при максимальному очищенні містять антитіла до різних детермінант комплексного антигену, використаного для імунізації, антитіла різних класів, різні типи *L*-ланцюгів, неспецифічні імуноглобуліни.

Крім того, гетерогенність сироваток пов'язана з тим, що в імунній відповіді на комплексний антиген бере участь безліч клонів імунокомпетентних клітин, що синтезують антитіла різного ступеня афінності.

Зняття ефекту гетерогенності імунних сироваток реально тільки при отриманні моноклональних антитіл, в основу якого покладена *клонально-селекційна теорія Ерне*, яка містить положення про те, що на кожен компонент комплексного антигену антитільно реагує один клон або окрема лінія лімфоїдних клітин. Таким чином, імунні сироватки являють собою сукупність моноклональних антитіл.

Моноклональні антитіла — це імуноглобуліни, синтезовані тільки одним В-лімфоцитом або отриманим від нього клоном. Складність отримання моноклональних антитіл полягає в тому, що в умовах організму-донора це недосяжно, а в умовах *in vitro* В-лімфоцити не розмножуються. Рішення проблеми було знайдене при створенні гібридомних технологій (С. Kohler, С. Milstein, 1975), в основу яких покладено ефект гібридизації нормальних лімфоцитів білих мишей і лімфоцитів мишей, хворих на мієлому. Отримані таким чином *гібридоми* поєднують основні властивості обох клітин: здатність нормальних лімфоцитів до синтезу моноклональних антитіл проти однієї антигенної детермінанти, що належать до одного класу, підкласу, з одним видом легких ланцюгів і однозначною афінністю; здатність клітини злоякісної пухлини (плазмочитоми) нестримно зростати і розмножуватися *in vitro*.

Процес отримання гібридом

1. Імунізація тварини відповідним антигеном, який, як правило, має багатофакторні антигенні, імуногенні і гаптенні властивості.

2. Через три-чотири дні після імунізації у мишей із селезінки виділяють субпопуляції В-лімфоцитів, відповідно реагуючі антитілоутворенням на кожен компонент комплексного антигену.

3. Виділяють В-лімфоцити, відповідальні за продукцію проєктивно активної частини антигену, і суспендують їх із клітинами плазмоцитоми мієломних мишей BALB/c при наявності поліетиленгліколю (ПЕГ), 1000–4000 у концентрації 35–50% або присутності вірусу Сендай. ПЕГ розчиняє мембрани клітин, що призводить до появи гібридів пухлинних клітин і лімфоцитів імунізованих мишей. Суміш клітин відмивають і інкубують на середовищі, що містить гіпоксантин і тимідин. При цьому виживають тільки гібридні клітини.

4. Через п'ять-сім днів середовище змінюють, а потім через такий самий період супернатант зростаючої культури перевіряють на здатність гібридом синтезувати специфічні антитіла і на активність синтезу. Антиген іммобілізують на плівках або пластинках і обробляють культуральною рідиною. Ефект поєднання антигену і антитіла враховують внесенням радіоактивної, ферментної або флюоресцентної мітки в складі антиглобулінової сироватки.

5. Клонування. Гібридні клітини переносять на поживне середовище, де вони розмножуються і утворюють клон клітиннащадків однієї гібридами.

6. Клоновані гібридами перевіряють на здатність синтезувати антитіла і на продуктивність. Відібрані гібридами зберігають при -70°C .

7. Для отримання моноклональних антитіл гібридні клітини розмножують шляхом вирощування на поживних середовищах або вводячи в черевну порожнину гістосумісних мишей, попередньо стимульованих на активізацію зростання гібридомних клітин.

Переваги даного методу:

» можливість отримання індивідуальних і подвійних гібридом. Останні становлять велику цінність для імунохімічних і діагностичних досліджень;

» виражена масштабність отримання. Моноклональні антитіла можуть бути синтезовані в необмеженій кількості проти будь-яких антигенних субстанцій у титрах $1: 10^8$ (10 мг антитіл/мл);

» гібридизація дозволяє отримувати моноклональні антитіла при імунізації неочищеним антигеном;

» можливість отримання моноклональних антитіл до пухлинних антигенів із реальною перспективою їх використання для лікування злоякісних новоутворень;

» застосування в клініці моноклональних антитіл для інгибування субпопуляції Т-лімфоцитів, що відторгають трансплантат;

» створено гібриди мієлом мишей і лімфоцитів людини. Є повідомлення про отримання людських гібридом, зокрема до інтерлейкіну, що дозволяє виділяти його в очищеному вигляді;

» застосування для таксономічних цілей, вивчення бактеріофагів і боротьби з бактеріофагією в умовах мікробіологічної промисловості;

» можливість отримання великої кількості функціонально імунокомпетентних клітин та їх продуктів;

» використання антиідіотипічних моноклональних антитіл як вакцинних препаратів.

Інтерферони

Інтерферони — низькомолекулярні глікопротеїни, які продукуються під впливом вірусів лейкоцитами, фібробластами і лімфоцитами з властивостями противірусної, антибластомної й імуномодуючої активності.

Залежно від походження розрізняють три типи інтерферонів:

- *альфа-інтерферон (лейкоцитарний)* — отримують у культурі лейкоцитів у присутності вірусу Сендай;
- *бета-інтерферон (фібробластний)* — отримують у культурі фібробластів людини;

- *гамма-інтерферон (іmunний)* — синтезується стимульованими лімфоцитами при повторній зустрічі з гомологічним антигеном або під впливом мітогенів.

Імунорегуляторна дія інтерферону виявляється в підвищенні фагоцитарної активності макрофагів, посиленні спонтанної активності Т-кілерів і кооперативної імунної відповіді щодо вірусіндукованих пухлинних клітин.

Протягом більше 20 років інтерферони природного походження широко використовуються в клініці для лікування гострих і хронічних вірусних інфекційних захворювань, бактерійних інфекцій і деяких видів злоякісних пухлин.

Однак природним інтерферонам, що одержують з клітин ссавців, властива видоспецифічність. Тому основне завдання — отримання інтерферонів з відповідних клітин людського організму — було вирішене шляхом використання генної інженерії в умовах мікробіологічних технологій і застосування методів молекулярної гібридизації ДНК і РНК і рестриктазної техніки.

За допомогою рестриктаз із клітин-продуцентів інтерферону виділені відповідні ділянки іРНК, обробкою РНК-залежною ДНК-полімеразою створені комплементарні ДНК; отримані гени, введені в векторну (плазмідну) ДНК кишкової палички, до них приєднані регуляторні елементи, що програмують транскрипцію і трансляцію. Таким чином, були створені рекомбінантні виробничі штами кишкової палички, які продукують 5 мг інтерферону на 1 л бактеріальної суспензії. Потім рекомбінантні виробничі штами-продуценти інтерферону були отримані з клітин дріжджів і вищих еукаріотів. До переваг останніх належить те, що, на відміну від прокаріотів, вони продукують інтерферон екзоцелюлярно, тоді як із прокаріотів їх виділяють при руйнуванні мікробної клітини.

Імунотоксини. Імуноадгезини

Імунотоксини й імуноадгезини — штучно отримані антитіла. Це білкові токсини, ковалентно з'єднані зі специфічними антитілами, які замінюють роль векторів у молекулі токсину. Їх застосовують у дослідженнях, зокрема для маркування клітин (наприклад, CD-маркери В-лімфоцитів), для вивчення механізмів взаємодії клітин у нормі та патології (імуноадгезини) та адресної

доставки лікарських препаратів і пригнічення тих чи інших біологічних процесів.

Імунотоксини вивчають як препарати з протираковими властивостями і відкривають новий розділ у боротьбі з онкологічними захворюваннями. Найбільш повно експериментально доведено використання як протиракового токсину препарату рицину — білка, виділеного з рицини. Рицин складається з двох субодиноць — А і В, з'єднаних ковалентно. Протираковий ефект досягається так: ланцюг В з'єднується з поверхневими глікопротеїнами клітин і забезпечує їх проникність, де в цитоплазмі частка А звільняється, пригнічує синтез білка в рибосомах та приводить клітину до загибелі. Однак цей ефект не несе протиракової спрямованості. Остання досягається тим, що до субодиноці А приєднуються як вектор моноклональні протиракові антитіла, які спрямовано транспортують цей комплекс до ракової клітини.

Крім того, імунотоксини широко використовують у трансплантології для попередження ефекту відторгнення. При трансплантації кісткового мозку моноклональні антитіла проти Т-лімфоцитів-кілерів донорського кісткового мозку окремо кон'югують з А- і В-ланцюгами рицину, після чого вони поглинаються Т-лімфоцитами-кілерами, де спонтанно об'єднуються в ендосомах і спричиняють загибель Т-лімфоцитів.

Абзими (антитіла-ферменти)

Штучно отримані імуноглобуліни, які володіють специфічністю антитіл до будь-якого проміжного продукту біологічної реакції, що володіє антигенними властивостями. Абзими діють як ферменти-каталізатори. Можуть прискорювати перебіг біохімічних реакцій у 1000 разів і більше.

Штучні антигени і вакцини

Цей розділ імунобіотехнології присвячений розробці принципово нових підходів до створення вакцин. Суть полягає в тому, що з бактеріальної клітини виділяють протективні антигенні детермінанти, вивчають їх структуру, а потім отримують синтетичним або генно-інженерним способом.

Такі вакцини можуть бути моно- і полівалентними, вони позбавлені побічних ефектів, реалізують імуногенність через продукування антитіл, які чинять нейтралізуючу дію на бактерії і віруси. Істотною перевагою цих вакцин є їх імуногенна «чистота» і висока активність за рахунок з'єднання з ад'ювантом.

Попередником біотехнологічних вакцин є хімічні вакцини, що складаються з антигенних субстанцій мікробних клітин, виділених із культуральної рідини або екстрагованих з маси дезінтегрованих мікробних клітин.

У 1980 р. у Франції отримали генетично сконструйовані клітини бактерій і мишей, що здатні синтезувати білок вірусу гепатиту В, який викликає імунітет до вірусу. При цьому відпадає необхідність у використанні убитих чи ослаблених вірусів, відсутній токсичний або інфекційний матеріал, який часто забруднює антиген, отриманий із клітинних структур, а також скорочуються надзвичайно тривалі і дорогі випробування на токсичність.

Розглядаючи питання профілактики гепатиту В, деякі дослідники продемонстрували оригінальні шляхи біотехнології вакцин: інтеграцію геномів вірусів гепатитів у геном вірусу вакцини проти віспи; клонування вірусної ДНК в клітинах *E. coli* та її подальше введення в лінії клітин ссавців; отримання клітин дріжджів, що утворюють глікозильований поверхневий антиген.

У 1981–1982 рр. дослідники з французької компанії «Трансжен» зробили спробу змусити генетично сконструйовані клітини *E. coli* синтезувати поверхневий білок вірусу сказу. Було виділено клон *E. coli*, який утворює вірусний білок із молекулярною масою 58 000 дальтон, ДНК якого ввели до бактерій. Потім синтезували цю ДНК шляхом використання як матриці мРНК, що кодує вірусний білок і виділену з клітин, інфікованих вірусом сказу.

Проведено спроби синтезу вірусного білка в культурах клітин ссавців із тим, щоб поліпшити його якості та встановити, чи володіє він потрібними імуногенними властивостями.

Збудника сифілісу не вдається культивувати в штучному середовищі. Неможливо також отримати вакцину проти нього за допомогою загальноприйнятих методів, заснованих на екстракції

та очищенні антигенів. ДНК цієї спірохети була виділена з яєчок спеціально заражених кроликів, після чого її клонували в клітинах *E. coli* з використанням бактеріофага як вектора. Відзначено, що один із штамів генетично конструйованих бактерій містить не менше семи специфічних антигенів трепонеми.

Використання техніки рекомбінантних ДНК при отриманні вакцин — ще один крок на шляху розробки їх синтетичних аналогів. Синтетичні вакцини можуть замінити існуючі, які часто містять сторонні антигенні детермінанти, білки та інші речовини, що забруднюють основний імуноген і спричиняють побічні ефекти.

Уперше про активну імунізацію проти дифтерії з використанням синтетичних антигенів було заявлено в 1981 р. Синтетичний антиген спричиняв у морських свинок утворення антитіл, які блокують дермoneкротичну і летальну дію токсину. Це вдалося за допомогою синтезу тетрадекаптиду, ковалентно зв'язаного з двома різними носіями.

За допомогою того ж принципу — введенням синтетичного пептиду, що відповідає частині білка *Streptococcus pyogenes*, — вдалося визначити підхід до розробки безпечних вакцин проти стрептококової інфекції.

При отриманні вірусних вакцин, у тому числі проти гепатиту В, СНІДу та ін., одним із провідних напрямів прийнято введення до генома вірусу вакцини проти віспи генів, що кодують білки, декількох вірусів, що дозволяє отримувати рекомбінантні віруси і виготовляти живі противірусні вакцини.

Рибосомальні вакцини являють собою ділянки рибосомальної РНК, що кодує інформацію про синтез імуногенних речовин. Вони мають відносно низьку токсичність, у дуже малих дозах високу активність, здатність захищати від зараження родинними мікробами і вірусами підсилюють взаємодію з рецепторами імунокомпетентних клітин. Існують рибосомальні вакцини, отримані з туберкульозної палички, холерного вібріону, сальмонел, стрептокока, шигел.

Отримано *штучні антигени* шляхом кополімеризації штучних антигенних детермінант О-полісахаридів сальмонел з

акриламідом, розроблені підходи до створення *протиалергічних вакцин*.

Діагностичні і лікувальні імунобіологічні препарати

До діагностичних препаратів належать флюоресцюючі і радіоактивно мічені антитіла й антигени; білок А-стафілокока; кон'югати антитіл і білка А з ферментами. У важких ланцюгах IgG виявлені і виділені ділянки, гомологічні з тимопоестином, що дозволяє використовувати їх при створенні імунорегуляторних препаратів.

Визначено перспективу введення до складу антигенних структур Т- і В-клітин мітогенів, інтерферону, інтерлейкіну, специфічних антитіл.

Використання ліпосомальних лікарських засобів виключає розвиток сироваткової хвороби, гранульом у місці введення, дозволяє істотно підвищити специфічну активність включених препаратів, знизити терапевтичні дози препаратів і запобігти розвитку побічних ефектів.

Ліпосоми — це обмежені обсяги, що виникають шляхом самозбирання амфифільних ліпідних комплексів. Їх отримують упорскуванням ефірних розчинів фосфоліпідів у водний розчин або шляхом змішування фосфоліпідів з детергентами. При утворенні ліпосом водорозчинні речовини включаються у внутрішній обсяг, а жиророзчинні — у фосфоліпідні структури. Як лікарську форму ліпосоми характеризують:

- » можливість включення малорозчинних і токсичних речовин;
- » сукупність біологічних властивостей, характерних для функцій клітинних мембран;
- » певна фармакодинаміка в організмі (векторні властивості) з послідовним розподілом і накопиченням в органах;
- » сумісність з імунологічними системами організму;
- » адгезивність і властивість ендцитозу або прямого злиття з мембранами клітин.

Векторна терапія визнана найбільш перспективним напрямом сучасної клінічної медицини. Посилення вихідних векторних властивостей ліпосом досягається:

» включенням до складу їх оболонкових структур імунних щодо збудника сироваток і імуноглобулінів (для спрямованого впливу на збудник);

» введенням у ліпосоми тканинних антигенів (для спрямованого транспорту ліпосом у патологічний осередок).

Сконструйовані імуноліпосомальні комплекси для цілеспрямованого транспорту лікарських речовин, імунотоксинів, розроблені принципи отримання антифертильної вакцини.

Частина III. СПЕЦІАЛЬНА МІКРОБІОЛОГІЯ



ЗБУДНИКИ БАКТЕРІАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ **Патогенні коки**

Мікроорганізми, що мають кулясту форму, досить поширені в природі. У зв'язку з особливостями морфологічної організації вони об'єднані під принциповою назвою «коки». Більшість із них ведуть сапрофітичний спосіб життя. Деякі з коків патогенні для людини. Їх хвороботворна здатність виявляється в тому, що вони спричиняють в організмі запальні процеси, що протікають з активним гноєутворенням, тому їх називають ще гнійними, або піогенними, коками.

Патогенні для людини коки належать до трьох родин: *Micrococcaceae*, *Streptococcaceae*, *Neisseriaceae*. Відповідно до класифікаційної приналежності патогенні коки розрізняються взаємним розташуванням клітин, забарвленням за Грамом, типом дихання, біохімічними і патогенними властивостями.

Першорядне значення в патології людини мають коки грампозитивні (стафілококи, стрептококи) і грамнегативні (гонококи, менінгококи).

Грампозитивні коки

Стафілококи

Стафілококова інфекція — група різноманітних за клінічною картиною інфекційних хвороб, що характеризуються розвитком гнійного запалення в уражених органах і тканинах та інтоксикацією.

Стафілококи відкрили у 1880 р. незалежно один від одного Л. Пастер і А. Огстон.

Таксономія. Стафілококи (від грец. *staphyle* — виноградне гроно і *kokkos* — зерно) належать до родини *Micrococcaceae*, роду *Staphylococcus*, в якому розрізняють три основних види: *S. aureus* (стафілокок золотистий), *S. epidermidis* (стафілокок епідермальний), *S. saprophyticus* (стафілокок сапрофітний). Найбільший інтерес для медицини представляє *Staphylococcus aureus*.

Морфологія. Стафілококи — бактерії сферичної форми діаметром 0,5–3,5 мкм. Діляться вони безладно в декількох площинах, утворюючи скупчення у вигляді виноградного грона. Нерухомі, грампозитивні, не утворюють спор, іноді трансформуються в *L*-форму з втратою клітинної стінки. Золотистий стафілокок має мікрокапсулу.

Культуральні та ферментативні властивості. За типом дихання стафілококи належать до факультативних анаеробів: при вирощуванні в аеробних умовах потребують амінокислоти і вітаміни, а в анаеробних — урацил і вуглеводи. Серед них є і облігатні (строгі) анаEROБИ.

Стафілококи як найбільш ферментативно активні, невибагливі до поживних середовищ, добре ростуть на м'ясопептонному бульйоні і м'ясо-пептонному агарі при рН 7,0–7,2. На м'ясопептонному агарі утворюють дрібні, округлі, опуклі, з рівними краями колонії золотистого (*S. aureus*), білого (*S. epidermidis*) або лимонно-жовтого (*S. saprophyticus*) кольору.

На м'ясо-пептонному бульйоні викликають помутніння, а потім рихлий осад, що перетворюється в тягучу масу. Добре витримують підвищений осмотичний тиск, тому елективним середовищем для них служать середовища з високою концентрацією солі — молочно-сольовий і жовтково-сольовий агар Чистовича. При зростанні на жовтково-сольовому агарі утворюють каламутні круглі рівні колонії кремового, жовтого або помаранчевого кольору. Колір колоній обумовлений наявністю ліпохромного пігменту: його утворення відбувається тільки в присутності кисню і найбільш виражене на середовищах, що містять кров, вуглеводи або молоко. На кров'яному агарі утворюють колонії із зоною гемолізу.

Ферментативна активність стафілококів дуже висока: продукують широкий спектр цукролітичних і протеолітичних ферментів. Вони ферментують до кислоти глюкозу, лактозу, мальтозу, маніт, сахарозу, гліцерин. Свідченням патогенності є здатність ферментувати аргінін, що пов'язано з рівнем утворення α -токсину. Стафілококи відновлюють нітрати в нітрити,

продукують уреазу, каталазу, фосфатазу, утворюють аміак і сірководень. Протеолітичні властивості стафілококів виявляються також у здатності розріджувати желатин (у вигляді воронки, заповненої рідиною), згортати молоко, іноді — сироватку.

Антигенна структура. Антигенними властивостями володіють структури клітинної стінки (тейхоєві кислоти, пептидоглікан, білок А, розташований зовні пептидоглікану) і капсульний антиген. Антигени визначають видову і типову специфічність стафілококів. До цих антигенів отримані аглютинуючі і преципітуючі сироватки. Однак досить велика кількість культур стафілококів не піддається серологічному типуванню.

Фактори вірулентності. До них відносять мікрокапсулу, компоненти клітинної стінки, ферменти вірулентності і токсини.

Мікрокапсула захищає бактерії від фагоцитозу, сприяє адгезії мікробів і їх поширенню по тканинах. При вирощуванні стафілококів *in vitro* зазвичай не утворюється.

Компоненти клітинної стінки (тейхоєві кислоти, пептидоглікан, білок А) стимулюють розвиток запальних реакцій.

Ферменти вірулентності (агресії) проявляють різну дію. До основних ферментів агресії належать плазмокоагулаза, гіалуронідаза, лецитиназа, пеніциліназа, фібринолізин, ДНКаз, фосфатаза.

Токсини. Патогенні стафілококи, особливо *Staphylococcus aureus*, характеризуються здатністю до синтезу понад 25 екзотоксинів. Серед токсинів виділяють α -, β -, γ -гемолізини (викликають гемоліз еритроцитів людини і багатьох видів тварин); лейкоцидини (руйнують лейкоцити, макрофаги); некротоксин (спричиняє некроз шкіри); летальний токсин (при внутрішньовенному введенні — майже миттєва смерть); ексфоліатин (проявляє дерматонекротичну дію: обумовлює розвиток імпетиго дітей і пухирчатку (синдром «ошпареної шкіри») у новонароджених; ентеротоксини (спричиняють харчові отруєння).

Деякі екзотоксини та інші структури стафілококів мають алергізуючу дію, обумовлюючи ефект розвитку ГЗТ. Наявність

перехресно реагуючих антигенів сприяє розвитку автоімунних процесів.

Патогенні стафілококи за ознакою патогенності поділяють на три групи:

» *безумовно-патогенні* (утворюють зони гемолізу на кров'яному агарі, спричиняють коагуляцію плазми крові протягом 1–2 годин, при внутрішньошкірному введенні кролику — некроз);

» *умовно-патогенні* (спричиняють частковий гемоліз на кров'яному агарі, коагуляцію плазми через 6–8 годин, при внутрішньошкірному введенні кролику — почервоніння без некрозу тканин);

» *сапрофітні* (не володіють переліченими вище властивостями).

Резистентність. Стафілококи стійкі до факторів зовнішнього середовища: висушування, заморожування, сонячного світла. Досить стійкі до нагрівання — при 70–80 °С гинуть за 20–30 хвилин, при 150 °С — за 10 хвилин; сухий жар вбиває їх за 2 години. Стафілококи чутливі до дії антисептиків і дезінфектантів, у тому числі до багатьох анілінових барвників. Особливістю є резистентність до впливу чистого етанолу. Нерідко мають множинну лікарську стійкість до цілого ряду антибіотиків, у тому числі до беталактамних, особливо госпітальні штами, що пов'язано з їх здатністю виробляти індукцибельний фермент беталактамазу.

Епідеміологія. Стафілококи дуже поширені в зовнішньому середовищі — повітрі, воді, ґрунті. Є представниками мікробіоти людини і тварин, густо колонізують різні біотопи організму людини: шкіру, слизову носа, зіву, ротової порожнини і т. д. Особливо багато стафілококів на шкірних покривах, де вони є домінуючою мікрофлорою, особливо *S. epidermidis*. Вони належать до умовно-патогенних мікроорганізмів і за певних умов (зниження імунітету) можуть спричиняти гнійно-запальний процес.

Джерелом інфекції може бути хвора людина або бактеріоносії. Вхідними воротами інфекції служать будь-які пошкодження шкіри і слизових. Найбільшу епідеміологічну небезпеку становить медичний персонал лікувально-

профілактичних закладів, який може бути носієм госпітальних штамів стафілокока. Оскільки стафілококи не мають органного тропізму, то для стафілококових інфекцій характерна множинність механізмів, шляхів і факторів передачі.

Основні *механізми передачі*: аерогенний (повітряно-крапельний, повітряно-пиловий), контактно-побутовий, парентеральний (при ін'єкціях) і аліментарний (через молочні продукти і кондитерські вироби). Сприйнятливість людей загальна.

Патогенез і клініка. Стафілококи, як і всі умовно-патогенні мікроорганізми (УПМ), спричиняють опортуністичну інфекцію. При зниженні імунітету стафілококи набувають здатності залишати свої нормальні біотопи на поверхні шкіри і слизових оболонок, долати тканинні бар'єри, в нормі для них непереборні, причому навіть і неушкоджені, і проникати у внутрішнє стерильне середовище організму, тобто в незаселену екологічну нішу, розмножуватися там і викликати типову патологічну реакцію — запалення.

Клінічна картина захворювання виявляється у вигляді гнійно-запальних процесів різної локалізації і ступеня тяжкості — від місцевих обмежених до важких генералізованих. Стафілококи — не органотропні бактерії: практично всі органи і тканини організму людини можуть бути вражені запальними процесами, спричиненими ними. Поліорганный тропізм пов'язаний з їх здатністю адгезувати на рецепторах клітин різних тканин і органів людини. Відомо близько 120 клінічних форм прояву, які мають місцевий, системний або генералізований характер. До них належать гнійно-запальні хвороби шкіри та м'яких тканин (фурункульоз, карбункульоз, піодермії, екземи, абсцеси), ураження очей, вуха, носоглотки, уrogenітального тракту (гломерулонефрити, простатити, уретрити), травної системи (апендицити, холецистити, ентероколіти, інтоксикації), опорно-рухового апарату (остеомиєліти, артрити, міозити), пневмонії, менінгіти та ін. Генералізація будь-якої форми місцевого процесу може призвести до септицемії і септикопемії. Стафілококи визначають тяжкість перебігу змішаних інфекцій і часто виступають збудниками госпітальних інфекцій.

Імунітет. Організм здорової людини має значну стійкість до стафілококів. Постінфекційний імунітет — клітинно-гуморальний, нестійкий, ненапружений. Наявність у крові людини α -антитоксину в титрі більше 2 МО вказує на недавно перенесене захворювання стафілококової етіології.

Лабораторна діагностика. Як досліджуваний матеріал використовують гній, сечу, кров, мокротиння, виділення слизових оболонок; при токсикоінфекціях — блювотні маси, промивні води, випорожнення. Використовують бактеріоскопічний, бактеріологічний і серологічний методи.

Бактеріоскопічний — використовують забарвлення за Грамом, визначаючи в мазку типові морфологічні ознаки (нагадують виноградне гроно). Незважаючи на те, що стафілококи належать до коків, що виявляються і розпізнаються найлегше, при підтвердженні діагнозу виникають певні труднощі у зв'язку з таким:

» стафілококи володіють великим розмаїттям проявів біологічної активності, яка залежить від різних, не завжди врахованих факторів, а також вираженою морфологічною широкою мінливістю, в тому числі і під впливом антибіотиків. Наприклад, можуть розташовуватися поодинокі, парами, тетрадами, іншим чином, а тому їх неможливо морфологічно відрізнити від інших грампозитивних коків;

» стафілококи є представниками нормальної мікрофлори з групи умовно-патогенних мікробів, і поряд з непатогенними патогенні стафілококи живуть в організмі людей, поширюючись у ньому досить нерівномірно. Наприклад, застосування антибіотиків у неактивних дозах сприяє утворенню *L*-форм стафілококів, які, володіючи деякими нетиповими властивостями, зберігають головну — спричиняти гнійно-запальний процес. Хронічні стафілококові інфекції найчастіше і спричиняються *L*-формами збудника.

Бактеріологічний — виділення чистої культури проводять на жовтково-сольовому, молочно-сольовому, кров'яному агарі. Ідентифікацію проводять за гемолітичними властивостями (на кров'яному агарі відзначають наявність або відсутність гемолізу), лецитовітелазну активність (навколо колоній стафілококів з

лецитиназною активністю, утворюються зони помутніння з перламутровим відтінком), плазмокоагулюючою і гіалуронідазною здатностями і характером пігменту.

Для остаточного встановлення виду стафілокока 2–3 колонії пересівають у пробірки зі скошеним поживним агаром для отримання чистих культур із наступним визначенням їх диференціальних ознак. У зв'язку з широким розповсюдженням антибіотикостійких штамів визначають чутливість до антибіотиків.

Для встановлення джерела інфекції виділяють чисті культури стафілокока від хворих і бактеріоносіїв, після чого проводять їх фаготипування за допомогою набору типових стафілофагів. Фаги розводять до титру, вказаного на етикетці. Кожну з досліджуваних культур засівають на поживний агар у чашку Петрі газonom, висушують, а потім петлею краплю відповідного фага наносять на квадрати (за числом фагів, що входять в набір), попередньо розмічені олівцем на дні чашки Петрі. Посіви інкубують при 37 °С. Результати оцінюють наступного дня за наявністю лізису культури.

Серологічний — використовують у випадках хронічної інфекції. Визначають титр антитіл у сироватці до риботейхоевої кислоти (компонент клітинної стінки).

Лікування. Для лікування гострих стафілококових інфекцій застосовують антибіотики групи пеніциліну, тетрацикліну, макролідів і сульфаніламідні препарати. Застосовують також бактерійні препарати (антифагін, бактеріофаг), які мають специфічну дію і одночасно стимулюють неспецифічну резистентність організму.

Терапія тяжких форм стафілококових уражень вимагає поєднаної дії антибіотиків і протистафілококового людського імуноглобуліну (гамма-глобулінова фракція сироватки крові, містить стафілококовий анатоксин) або гіперімумну протистафілококову плазму.

Хронічні стафілококові інфекції лікують інакше. Головна причина розвитку цих форм полягає в неповноцінності факторів природного захисту організму (низький рівень імунологічної

реактивності, слабка відповідь на антигенні подразники). Для лікування застосовують:

- автовакцини, що стимулюють фагоцитоз і підсилюють антимікробний імунітет;
- анатоксини, що створюють антитоксичний захист.

Профілактика. До заходів загальної профілактики стафілококових захворювань відносять боротьбу з джерелами інфекції (лікування хворих, санацію носіїв, санітарно-гігієнічні заходи).

Специфічна профілактика полягає в активній імунізації за показаннями стафілококовим анатоксином, стафілококовою вакциною.

Стрептококи

Стрептококові інфекції поєднують велику групу різних за патогенезом і клінічними проявами гострих і хронічних, локальних і системних хвороб людини і тварин, що спричиняються патогенними і умовно-патогенними стрептококами. Характеризуються ураженням верхніх дихальних шляхів, шкірних покривів і розвитком постстрептококових автоімунних (ревматизм, гломерулонефрит) і токсико-септичних (некротичний фасцит, міозит, синдром токсичного шоку тощо) ускладнень.

Стрептококи вперше виявлені Т. Більротом у 1874 р. у тканинах людини при ранових інфекціях. Пізніше Л. Пастер виявив їх при сепсисі, а Ф. Розенбах виділив у чистій культурі.

Таксономія. Стрептококи (від грец. *streptos* — ланцюжок та *kokkos* — зерно) належать до родини *Streptococcaceae*, роду *Streptococcus*, в якому розрізняють 29 видів, деякі з яких є представниками мікробіоти людини і тварин, інші — збудниками захворювань різного ступеня тяжкості.

Етологія стрептококів вивчена недостатньо, у зв'язку з чим остаточно не визначена класифікація за цим показником. Орієнтовна класифікація виглядає таким чином:

- » облігатні паразити людини — *Streptococcus pyogenes*;
- » облігатні і умовно-патогенні паразити людини, що мають спільні видові назви з паразитами тварин, — *Str. pneumoiae*, *Str. faecalis*, *Str. faecium*, *Str. equisimilis*;

» умовно-патогенні паразити людини — *Str. anginosus*, *Str. salivarius*, *Str. mitis*;

» сапрофіти — *Str. lactis*, *Str. eremoris*, *Str. thermophilus*;

» облігатні патогенні і умовно-патогенні паразити тварин — *Str. zoopidermicus*, *Str. bovis*, *Str. avium*, *Str. uberis*.

Морфологія. Стрептококи мають кулясту і овальну форму, розмір близько 2 мкм, в мазках розташовуються попарно або утворюють ланцюжки. Спор і капсул не утворюють, нерухомі, грампозитивні.

Str. pneumoniae (пневмокок) відрізняється від інших стрептококів формою: це диплококи, які нагадують полум'я свічки, з плоскими кінцями, що звернені один до одного, мають виражену капсулу.

Культуральні та ферментативні властивості. На простих поживних середовищах стрептококи не ростуть, вимагають додавання глюкози, сироватки і крові, оскільки не здатні синтезувати амінокислоти, пурини, вітаміни.

За типом дихання належать до факультативних анаеробів, але трапляються й облігатні.

Ознаки росту: на щільних поживних середовищах утворюють дрібні, напівпрозорі, сіруваті колонії; на рідких — спостерігається придонне зростання з утворенням пластівчастого осаду без поверхневої плівки.

Стрептококи володіють цукролітичною активністю щодо глюкози, лактози, маніту, зброджуючи їх до кислоти без утворення газу; не відновлюють нітрати в нітрити; не розріджують желатин; згортають молоко; розчиняють фібрин.

Антигенна структура стрептокока представлена чотирма антигенними фракціями:

» *видовий антиген Р* нуклеопротейдної природи, загальний для всіх стрептококів, знаходиться в цитоплазмі клітини;

» *груповий антиген С* полісахаридний, що знаходиться в клітинній стінці, за яким усі стрептококи поділені на 17 серогруп, кожна з яких має свій специфічний антиген *С* і позначається заголовними латинськими буквами від *A* до *S*. Найбільше значення мають серогрупи *A*, *B*, *C* і *D*. До групи *A* входять більшість типів, патогенних для людини;

» *типовий M-антиген* (від англ. *mucoid* — слизовий, оскільки колонії штамів-продуцентів мають слизову консистенцію), протейновий, розташований на поверхні клітинної стінки, визначає вірулентність й імуногенність стрептококів; до його складу входять тейхоева кислота, ліпопротейназа і антиген, асоційований з M-білком (активний при ревматизмі і гломерулонефриті). Антитіла до M-білка мають протективні властивості;

» *типовий T-антиген*, протейновий (до його складу входять O-, K- і L-антиген) характеризується варіантною специфічністю; термолабільний, має стійкість до трипсину і пепсину.

У стрептококів, що мають капсулу, є капсульні антигени різної хімічної природи і специфічності.

У деяких стрептококів серовара A є перехресно реагуючі антигени, які можуть стати причиною імунопатологічних станів. Антитіла до них реагують із м'язовими волокнами міокарда, тканиною нирки та інших органів людини.

Фактори вірулентності. Вірулентність стрептококів обумовлена адгезією, колонізацією, інвазією, капсульними полісахаридами, що пригнічують фагоцитоз, токсиноутворенням і секрецією ферментів агресії.

Адгезія стрептококів на рецепторах чутливих клітин відбувається за рахунок капсульних полісахаридів, M- і F-білків.

Капсула захищає бактерії від антимікробної дії фагоцитів і полегшує адгезію до епітелію, маскує стрептококи за рахунок гіалуронової кислоти, аналогічної гіалуроновій кислоті в тканинах хазяїна.

Токсини. Стрептококи виділяють різні екзотоксини:

- *гемолізини* (стрептолізини), які за своїм складом не однорідні (розрізняють O- і S-стрептолізин); *O-стрептолізин* — термолабільний білок, що виділяється при розмноженні клітин, руйнує мембрани лізосом, володіє гемолітичними властивостями, кардіотропністю; *S-стрептолізин* — нуклеопротейд, лізує еритроцити, руйнує лізосоми. Звільнені при цьому ферменти спричиняють деструкцію тканин і руйнують мембрану мітохондрій;

- *кардіогепатичний токсин* — бере участь в ураженні міокарда і утворенні гранульом у печінці;

• *еритрогенний токсин* (скарлатинозний) — специфічний токсин, що обумовлює за рахунок імунних механізмів утворення яскраво червоного скарлатинозного висипу. Продукується тільки лізогенними штамами стрептококів трьох серогруп: *A*, *B* і *C*. Токсин цей складається з двох фракцій: термолабільної, що володіє токсичною дією і антигенними властивостями, і термостабільної, що є алергеном. Токсин володіє пірогенною, імуносупресивною і мітогенною дією; •

лейкоцидин — руйнує лейкоцити.

Крім цього, стрептококи здатні продукувати *ферменти патогенності*: гіалуронідазу, фібринолізин (стрептокіназу), протейназу, ліпазу, ДНК-азу та ін.

За ознакою виразності гемолітичної активності стрептококи поділяються на три групи:

- β -стрептокок — гемолітичний (при зростанні на кров'яному агарі утворюють навколо колонії чітку зону гемолізу);
- α -стрептокок — «зеленявий» (частковий гемоліз і позеленіння середовища (перетворення окси- в метгемоглобін));
- γ -стрептокок — негемолітичний (на кров'яному агарі гемолізу непомітно).

Резистентність стрептококів значно менша, ніж у стафілококів. Стрептококи чутливі до фізичних і хімічних факторів зовнішнього середовища. При нагріванні до 50 °С гинуть через 10–30 хвилин, але можуть довго зберігати життєздатність при низьких температурах. Стійкість до антибіотиків набувається повільно.

Епідеміологія. В організмі людини стрептококи виявляються в порожнині рота, верхніх дихальних шляхах, в кишечнику, на шкірі. Разом із тим вони можуть спричиняти різні захворювання як у результаті автоінфекції, так і при потраплянні стрептококів ззовні (екзогенна інфекція).

Джерелом інфекції є хворі, реконвалесценти і бактеріоносії. Основні *механізми зараження* — аспіраційний і контактний.

Патогенез і клініка. Стрептококові інфекції поділяють на нагноювальні — гнійно-запальні процеси різної локалізації

(абсцеси, флегмони, ангіни, менінгіти, фарингіти, гайморити, фронтити, лімфаденіти, цистити, пієліт та ін.) та ненагноювальні (скарлатина, ревматизм, бешиха, стрептодермія, імпетиго, гломерулонефрит, токсичний шок, сепсис та ін.).

Анаеробні стрептококи є збудниками важкого післяпологового сепсису, гангрені. У разі проникнення стрептококів у кров можливий розвиток септичного процесу, зокрема післяпологового сепсису. Стрептококи можуть бути причиною вторинної інфекції при грипі, катарі верхніх дихальних шляхів, дифтерії, кору, кашлюку. Пептострептококи (анаеробні стрептококи) й ентерококи відіграють роль у патогенезі карієсу зубів, потрапляючи до тканини зуба.

Розвиток тих чи інших форм залежить від багатьох умов, у тому числі вхідних воріт, різних факторів патогенності, стану імунної системи (особливу роль відіграють антитоксини і типоспецифічні *М*-антитіла).

Імунітет після перенесення стрептококових інфекцій (крім скарлатини) нестійкий. Під час хвороби утворюються різні антитіла, але захисними властивостями володіють тільки антитоксин і типоспецифічні *М*-антитіла. Тому імунітет до інфекції типоспецифічний і не захищає від виникнення захворювань, спричинених іншими типами стрептококів. Поряд із цим у осіб, які перенесли стрептококову інфекцію, під впливом стрептокока настає алергізація організму, чим і пояснюються схильність до рецидивів і підвищена схильність до повторних стрептококових захворювань.

Лабораторна діагностика. Досліджуваным матеріалом є мокротиння, гнійне виділення, кров, сеча, випорожнення. Використовують бактеріоскопічний, бактеріологічний, серологічний, біологічний методи дослідження.

Бактеріоскопічний — забарвлення мазків за Грамом (грампозитивні) і спостереження характерного розташування бактерій у вигляді ланцюжків або попарно.

Бактеріологічний — виділення чистої культури на кров'яному агарі і цукровому бульйоні з її подальшою ідентифікацією. Для виділення чистої культури анаеробних стрептококів посів проводять на середовище Кітта—Тароцці, де

вони ростуть з утворенням газу. Вирішальним при дослідженні виділених культур є визначення серогрупи (виду). Групоспецифічні антигени визначають у реакції преципітації, латексаглютинації, коаглютинації, ІФА і методом флуоресцентних антитіл з моноклональними антитілами.

Серологічний — частіше використовують для діагностики ревматизму і гломерулонефриту стрептококової етіології — визначають антитіла до О-стрептолізину і стрептокінази.

Біологічний — використовують для діагностики пневмококової інфекції. Найбільш точною є постановка біопроб на білих мишах. Після внутрішньочеревного зараження у них виникає сепсис, перитоніт, що дозволяє швидко виділити чисту культуру з крові і з перитонеального ексудату.

Лікування здійснюється перш за все антибіотиками (цефалоспорины, макроліди, лінкозаміди); сульфаніламідними препаратами. Стрептококи, особливо групи А, високочутливі до пеніциліну і, на відміну від стафілококів, не формують до нього стійкості. При хронічних процесах застосовують вакцинотерапію, автовакцину, фаготерапію.

Профілактика. Важливі загальні санітарно-гігієнічні заходи, попередження та лікування гострих місцевих стрептококових інфекцій. Для попередження рецидивів (ревматична лихоманка) — антибіотикопротифілактика.

Специфічна профілактика цих інфекцій — полівалентна вакцина з полісахаридів 12–14 сероваріантів, які частіше спричиняють захворювання. Імунізація показана групам підвищеного ризику.

Грамнегативні коки

Менінгококи

Менінгококова інфекція — гостра інфекційна хвороба, що характеризується ураженням слизової оболонки носоглотки (назофарингіт), генералізацією у формі специфічної септицемії (менінгококцемія) і запаленням м'яких мозкових оболонок (епідемічний цереброспінальний менінгіт).

Збудник епідемічного гнійного цереброспінального менінгіту (*Neisseria meningitidis*) вперше описав і виділив у чистій культурі А. Вейксельбаум у 1887 р.

Таксономія. Менінгококи належать до родини *Neisseriaceae*, роду *Neisseria*, виду *Neisseria meningitidis*.

Морфологія. Менінгококи є диплококами бобоподібної форми. В мазку розташовуються у вигляді пари кавових зерен, звернених увігнутими поверхнями один до одного. Вони нерухомі, спор не утворюють, мають мікрокапсулу і пілі, грамнегативні.

Культуральні та ферментативні властивості. Аероби або факультативні анаероби. На звичайних поживних середовищах не ростуть, використовують ті, які містять сироватку або дефібриновану кров барана чи коня. Зростання менінгококів стимулюється в умовах підвищеної концентрації CO_2 і підвищеної вологості. Ознаки зростання: на щільних середовищах утворюють ніжні прозорі колонії в'язкої консистенції діаметром 2–3 мм, на сироватковому бульйоні — муть і осад, через три-чотири дні на поверхні середовища утворюється плівка.

Ферментативна активність у менінгококів виражена вкрай слабо, вони розкладають глюкозу і мальтозу до кислоти, мають оксидазну активність.

Фактори вірулентності. Вірулентність менінгококів обумовлена адгезією, капсульними полісахаридами, що забезпечують резистентність до фагоцитозу, токсиноутворенням і секрецією ферментів агресії.

Адгезивну функцію виконують білки зовнішньої мембрани клітинної стінки і пілі, за допомогою яких бактерії прикріплюються до рецепторів епітеліальних клітин.

Токсини. Менінгококи не утворюють екзотоксинів, але при руйнуванні їх клітин вивільняється ендотоксин, який зумовлює зменшення числа кров'яних пластинок, лейкоцитів, викликає порушення коагулюючої системи крові, тромбози, пошкодження кровоносних судин, геморагічні некрози, гарячку, йому також притаманна різко виражена сенсibiliзуюча дія.

Фермент агресії. Менінгококи продукують ферменти агресії — нейрамінідазу і гіалуронідазу.

Антигенна структура. В антигенній структурі виділяють три фракції: вуглеводну, загальну для всіх менінгококів; протеїнову, спільну з гонококами і пневмококами; полісахаридну (специфічну). На підставі імунохімічних відмінностей капсульних антигенів менінгококи ділять на серовари *A, B, C, D, X, Y, Z, W-135, 29 E*. Захворювання найчастіше спричиняють менінгококи сероварів *A, B і C*. Менінгококи серовару *A* найбільш часто трапляються при генералізованих формах інфекції.

Резистентність. У зовнішньому середовищі менінгококи нестійкі, гинуть при висушуванні, при 50 °C гинуть протягом 5 хвилин, дезінфікуючі речовини вбивають їх негайно. Не переносять низьких температур, гинуть навіть при кімнатній температурі, тому при транспортуванні матеріал треба оберегати від охолодження.

Епідеміологія. Джерела інфекції — хворі люди і носії. *Механізм зараження* — аерогенний (повітряно-крапельний).

Серед людей значно поширене носійство менінгококів, яке може бути коротким (2–3 тижні) і більш тривалим, особливо при наявності запальних процесів у носоглотці. Хворі інтенсивно виділяють мікроби в зовнішнє середовище в початковому періоді хвороби. Носійство менінгококів у період одужання триває близько трьох тижнів.

Зараження відбувається при тісному і тривалому спілкуванні: у гуртожитку, школі, дитячому садку, казармі. Часто хворіють діти дошкільного віку.

Сприйнятливість до менінгококів досить висока, залежить у цілому від стану носоглоткового бар'єру, природного імунітету і природної імунізації при носійстві.

Максимум захворювань припадає на осінньо-зимовий період.

Патогенез і клініка. Первинна локалізація менінгококової інфекції — носоглотка. Інкапсульовані менінгококи прикріплюються до слизової оболонки, шляхом ендоситозу проникають у позбавлені війок епітеліальні клітини. На цій стадії, як правило, інфекція протікає безсимптомно.

Подолавши слизову і адаптувавшись, менінгококи проникають у кровотік, де або відбувається їх загибель під дією антитіл, комплементу і фагоцитів, або починається розмноження,

що призводить до бактеріємії. Одночасно з бактеріємією виникає клінічна картина сепсису, а через 24–48 годин з'являються симптоми подразнення мозкових оболонок.

Швидкість розмноження менінгококів дуже висока. Септичний шок, ДВЗ-синдром (дисеміноване внутрішньосудинне згортання) і смерть можуть послідувати протягом лічених годин.

Головну роль у патогенезі менінгококової інфекції відіграє ендотоксин, який потрапляє у кровотік у результаті розмноження і автолізу менінгококів. Тяжкість інфекції прямо пропорційна концентрації ендотоксину в плазмі. За легкого перебігу концентрація ендотоксину незначна, при блискавичному менінгококовому сепсисі вона максимальна. Ендотоксин запускає і підтримує каскади прозапальних реакцій. У результаті розвиваються вазодилатація, порушення функції серця, агрегація тромбоцитів, ДВЗ-синдром і підвищення проникності капілярів. Усе це веде до септичного шоку, респіраторного дистрес-синдрому дорослих і поліорганної недостатності.

Особливість менінгококової інфекції полягає в тому, що характерна клінічна картина спостерігається лише у 0,5% інфікованих.

Клінічні форми менінгококової інфекції: назофарингіт, менінгіт і менінгококцемія. З них найбільш важкий перебіг має епідемічний цереброспінальний менінгіт. Це інфекційне захворювання супроводжується гнійним запаленням мозкових оболонок і змінами черепно-мозкових нервів. Клінічно виражається у вигляді сильного головного болю, високої температури, судом, ригідності потиличних м'язів. Гнійні менінгіти є хворобою носіїв.

Часто менінгококова інфекція протікає у вигляді легких, стертих форм.

Імунітет. Постінфекційний імунітет за генералізованих форм напружений, антибактеріальний. Повторні захворювання і рецидиви виникають рідко.

Лабораторна діагностика. Досліджуваний матеріал — спинномозкова рідина, кров, змив із носоглотки, розеоли при менінгококовому сепсисі. Застосовують бактеріоскопічний, бактеріологічний, серологічний методи діагностики.

Бактеріоскопічний — використовують при мікроскопії пофарбованих за Грамом і Леффлером мазків з осадку спинномозкової рідини. Це найбільш ранній і простий метод дослідження. Виявлення всередині і позаклітинно розташованих грамнегативних диплококів, що мають типову морфологію, є важливою діагностичною ознакою. Бактеріоскопічно діагноз підтверджується у 50–70% випадків.

Бактеріологічний — за частотою виявлення збудника поступається бактеріоскопічному. Виділення чистої культури менінгокока з ліквору більш вірогідне, але займає 3–4 дні. Попередня відповідь може бути отримана через добу.

Посів матеріалу проводять відразу після взяття, тому що при зберіганні можливий автоліз менінгококів. Для виділення чистої культури матеріал засівають на кров'яний або сироватковий агар. Ідентифікацію проводять за допомогою тестів на оксидазну активність, ферментативних і антигенних властивостей. Негативні результати бактеріологічного дослідження не виключають менінгококової природи захворювання.

Серологічний — дозволяє виявити наявність специфічних антитіл у сироватці крові в реакції непрямої гемаглютинації і мінімальну концентрацію в крові і сечі хворих менінгококового токсину в реакції зустрічного імуоелектрофорезу.

Молекулярно-генетичний — виявленням специфічних для менінгокока фрагментів ДНК у ПЛР (полімеразна ланцюгова реакція).

Лікування. Етіотропна хіміотерапія включає антибіотики групи пеніциліну і тетрацикліну, стрептоміцин, сульфаніламід.

Профілактика. *Загальна профілактика* полягає у проведенні санітарно-профілактичних заходів під час епідемій та санації носіїв.

Специфічна профілактика. Сьогодні випускаються моно-, ді- і полівалентні менінгококові вакцини, що володіють високою протективною активністю і малою реактогенністю. З профілактичною метою вакцинація проводиться: а) за рішенням місцевих органів охорони здоров'я на територіях при загрозі розвитку епідемічного підйому, щепленню підлягають діти від 1 до 8 років; б) при різкому підйомі захворюваності і показнику

понад 20,0 на 100 000 населення проводиться масова вакцинація всього населення з охопленням не менше 85%.

Менінгококову вакцину застосовують також із метою екстреної профілактики в осередках менінгокової інфекції. З метою екстреної профілактики вакцина вводиться в осередку інфекції в перші п'ять днів після виявлення першого випадку захворювання генералізованою формою менінгокової інфекції. Вакцинації підлягають особи, які перебували в тісному контакті з хворим.

Гонококи

Гонорея — гостре венеричне гнійне запалення слизових оболонок, частіше сечостатевої системи.

Таксономія. Гонококи належать до родини *Neisseriaceae*, роду *Neisseria*, виду *Neisseria gonorrhoeae*.

Родина дістала назву на честь А. Нейсера, який першим відкрив у 1879 р. один із видів цієї групи — збудника гонореї.

Морфологія. Диплококи бобоподібної форми, звернені плоскою поверхнею один до одного, нагадують кавові зерна. В мазку розташовуються внутрішньо- і позаклітинно, нерухомі, спор не утворюють, оточені мікрокапсулою, мають пілі, грамнегативні.

Культуральні та ферментативні властивості. Аероби або факультативні анаероби. На звичайних поживних середовищах не ростуть. Для росту вимагають додавання нативного білка (крові, сироватки крові, асцитичної рідини). Ознаки росту: на щільних поживних середовищах утворюють дрібні, прозорі колонії з рівними краями і гладкою, блискучою поверхнею, на рідких (асцит-бульйон) — спричиняють дифузне помутніння середовища з утворенням невеликого осаду.

Ферментативна активність слабо виражена. Ферментують глюкозу з утворенням кислоти, дають позитивну реакцію на цитохромоксидазу.

Фактори вірулентності. Вірулентність гонококів обумовлена адгезією, капсульними полісахаридами, ендотоксинами і ферментами агресії.

Адгезія відбувається за рахунок пілей і білків зовнішньої мембрани клітинної стінки. *Капсулярні полісахариди* пригнічують

фагоцитоз. Гонококи виробляють *ендотоксин* — ЛПС клітинної стінки, що утворюється у результаті руйнування бактеріальних клітин і спричиняє загальну інтоксикацію. До *ферментів агресії* належать протеаза, пептидаза і фосфоліпаза.

Антигенна структура. В антигенній структурі виділяють два комплекси: протейновий, спільний з білковим антигеном менінгокока і пневмокока; полісахаридний, високоспецифічний, що розділяє гонококи на серовари. Гонококи містять три специфічних антигени (Е, С, О), але диференціація типів збудника не має практичного значення, тому що при культивуванні гонококи змінюють свою антигенну структуру.

Резистентність. Гонококи чутливі до різних факторів зовнішнього середовища: висушування, охолодження, дезінфікуючих засобів, при температурі 56 °С гинуть через 5 хвилин, а в гної, сечі і культурі — через 5 годин. Особливо чутливі до нітрату срібла, який згубно діє на них у розведенні 1:1000.

Епідеміологія. *Джерело інфекції* — хвора людина, *механізм зараження* — контактний, шляхи передачі — статевий і побутовий. Найчастіше зараження відбувається при статевих контактах. Рідко можливе побутове зараження через інфіковані предмети домашнього вжитку (постільна білизна, рушник, мочалка). Природна сприйнятливість людей висока.

При бленорей *механізм зараження* — вертикальний. Зараження новонародженого відбувається через інфіковані родові шляхи матері в процесі пологів.

Патогенез і клініка. Вхідні ворота для гонококів — циліндричний епітелій уретри, шийки матки, прямої кишки, кон'юнктиви ока. Від місця потрапляння гонококи проникають у міжклітинний простір епітелію і сполучнотканинного шару, спричиняючи гнійне запалення. При їх руйнуванні вивільняється ендотоксин, який виявляє патогенну дію. Гонококи фагоцитуються лейкоцитами, розмножуються в них і не перетравлюються (незавершений фагоцитоз; див. вкл. VI). Фагоцити можуть переносити гонококи в довколишні органи і тканини, оберігаючи збудники від впливу захисних факторів організму.

Інкубаційний період складає 2–4 дні. У жінок виникає гнійне запалення матки, труб і яєчників, у чоловіків — запалення передміхурової залози, яєчок і придатків. Захворювання характеризується різню при сечовипусканні, виділенням гною. Захворювання має тенденцію до переходу в хронічну безсимптомну форму. Нелікована гонорея є однією з основних причин безпліддя як у чоловіків, так і у жінок.

При екстрагенітальній локалізації гонококи можуть спричиняти ендокардити, менінгіти, артрити, стоматити, кон'юнктивіти, септицемію, бленорею у новонароджених. Бленорея характеризується гнійним запаленням кон'юнктиви очей, часто закінчується втратою зору внаслідок ураження рогівки.

Іноді гонококові інфекції протікають безсимптомно.

Імунітет. Імунітет відсутній. Перенесена інфекція практично не охороняє від подальшого зараження, відомі випадки суперінфекції.

Лабораторна діагностика. Матеріал для дослідження: гній з уретри, піхви, шийки матки, глотки, кон'юнктиви. Результати мікробіологічного дослідження залежать від дотримання правил забору матеріалу. За 2–3 доби перед забором матеріалу необхідно припинити застосування дезінфікуючих та антибактеріальних препаратів, утримуватися від сечовипускання протягом 4–6 годин і провести туалет оточуючих шкірних покривів.

Методи дослідження: бактеріоскопічний, бактеріологічний, серологічний і ПЛР.

Бактеріоскопічний — виявлення в мазках, пофарбованих метиленовим синім і за Грамом, парних грамнегативних коків бобоподібної форми, виявлення незавершеного фагоцитозу (гонококи розташовуються всередині і поза лейкоцитами). Це основний метод діагностики.

Бактеріологічний — застосовують при відсутності результатів бактеріоскопії, при хронічній гонореї. Проводять посів на спеціальні середовища — асцит-агар, асцит-бульйон, сироваткові середовища. Для ідентифікації колоній застосовують оксидазну пробу, забарвлення за Грамом, визначення здатності ферментувати цукри, експрес-визначення продуктованих ферментів і реакцію аглютинації зі специфічними антигілами.

Серологічний — використовується рідко, при хронічній гонорейі. Діагностика проводиться за допомогою РЗК (реакції зв'язування комплементу за Борде—Жангу), РНГА (реакція непрямой гемаглютинації). Серологічний метод діагностики гонорейі не дозволяє розрізнити перенесену і поточну інфекцію.

Останнім часом застосовують *імунофлуоресцентне* дослідження і ставлять *полімеразну ланцюгову реакцію* (ПЛР).

Лікування. Лікування гострої гонорейі проводиться антибіотиками і сульфаніламидами пролонгованої дії. Призначають одноразово один із чотирьох найефективніших препаратів (цефтриаксон, цефіксим, ципрофлоксацин, офлоксацин).

Для лікування хронічних форм використовують також полі- і автовакцини та імуномодулятори (продигіозан, метилурацил та ін.), проводиться автогемотерапія.

Профілактика визначається загальними заходами, спрямованими на підвищення культурно-гігієнічного рівня, правильне статеве виховання, раннє виявлення джерел і контактів, ефективне лікування хворих.

Екстрена профілактика проводиться відразу після «випадкового» статевого контакту. Рекомендоване місцеве застосування 0,05% розчину біглюконату хлоргексидину.

Для попередження бленорейі у кон'юнктивальний мішок новонароджених вводять 1–2 краплі 25% розчину нітрату срібла і масляного розчину пеніциліну.

Специфічна профілактика гонорейі не проводиться через відсутність ефективних вакцин.

Збудники кишкових інфекцій

Родина *Enterobacteriaceae*

Родина *Enterobacteriaceae* (ентеробактерії) містить численних представників, які мають спільне місце проживання — кишечник. Родина включає більше 20 родів, які об'єднують понад 100 видів бактерій. Патогенні представники належать до родів *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella*.

Рід *Escherichia* включає велику кількість варіантів кишкової палички, що ведуть як сапрофітичний, так і паразитичний спосіб життя. Значна частина з них — представники мікробіоти кишечника людини і тварин, — живуть у воді та в ґрунті, забруднених фекаліями.

Рід *Salmonella* включає збудників черевного тифу, паратифів А і В і збудників харчових токсикоінфекцій.

Рід *Shigella* включає збудників дизентерії (шигельоз).

До родини ентеробактерій належать також *Klebsiella*, *Proteus*, *Yersinia* та ін.

Усі представники цієї родини мають спільні генетичні зв'язки і пройшли значну еволюцію. Найбільш давніми є ешерихії. Потім сформувалися сальмонели. Найпізніше сформувалися шигели. Усі патогенні представники родини *Enterobacteriaceae* в процесі еволюції виникли від нормального мешканця кишечника — *Escherichia coli* (кишкової палички). Однак у різних представників виникли і закріпилися свої характерні ознаки.

Загальні властивості ентеробактерій:

- 1) морфологічні — палички довжиною 1–3 мкм, із заокругленими кінцями; не утворюють спор, рухомі — перитрихи (за винятком шигел), грамнегативні;
- 2) антигенна структура представлена О-, К-, Н-антигенами;
- 3) культуральні — всі ентеробактерії факультативні анаероби, добре ростуть на простих поживних середовищах (МПБ і МПА), проте біохімічні властивості істотно відрізняються;
- 4) локалізація в кишечнику людини і тварин;
- 5) фекально-оральний механізм зараження.

Унаслідок подібної морфології бактерій даної родини систематика ґрунтується на відмінностях у біохімічній активності (ферментація вуглеводів, утворення індолу і сірководню); антигенній специфічності (у серологічних реакціях із видовими і типовими сироватками), а також на чутливості до фагів і бактеріоцинів.

Для ферментативних властивостей родини ентеробактерій характерні такі ознаки: чим більше мікроб патогенний, тим він менш активний у ферментативному відношенні. Цю закономірність можна простежити в еволюції зазначених

мікроорганізмів, які, набуваючи паразитичних властивостей, втрачали ферментативні системи. Найбільшою цукролітичною активністю володіють кишкові палички. Диференціальною ознакою є розщеплення лактози — ешерихії розщеплюють лактозу, інші не розщеплюють.

Збудники ешерихіозів

Ешерихіози (колі-інфекції) — гострі кишкові інфекційні захворювання, спричинені умовно-патогенними або патогенними варіантами кишкових паличок, які виявляються загальною інтоксикацією, лихоманкою, переважним ураженням шлунково-кишкового тракту, діареєю.

Крім ентериту й ентероколіту, можуть протікати з позакишковою симптоматикою.

Збудник — *Escherichia coli* (кишкова паличка), виділений у 1886 р. австрійським вченим Теодором Ешерихом спочатку з випорожнень немовлят, а потім від дорослих.

Таксономія. Родина *Enterobacteriaceae*, рід *Escherichia*, вид *Escherichia coli*.

На сьогодні розрізняють кілька варіантів кишкових паличок: непатогенні кишкові палички (НПКП), ентеропатогенні (ЕПКП), ентероінвазивні (ЕІКП), ентеротоксигенні (ЕТКП), ентерогеморагічні (ЕГКП).

Непатогенна кишкова паличка (НПКП) — представник мікробіоти кишечника людини. Решта варіантів — патогенні кишкові палички, які спричиняють ешерихіози.

Морфологія і тинкторіальні властивості. Усі варіанти *E. coli* мають подібні морфологічні ознаки. *E. coli* — грамнегативна паличка довжиною 2–3 мкм, шириною 0,5–0,7 мкм із заокругленими кінцями, спор не утворює, деякі мають капсулу, рухома (перитрих).

Культуральні властивості. Ешерихії — факультативні анаероби, не вибагливі до складу живильних середовищ і добре ростуть на простих середовищах (МПБ і МПА) при температурі 37 °С і рН середовища 7,2–7,4.

Ріст на м'ясо-пептонному бульйоні характеризується дифузним помутнінням середовища і утворенням осаду. На м'ясо-

пептонном агарі ешерихії утворюють дрібні, напівпрозорі, злегка опуклі колонії. Але більш інформативним є ріст на диференційно-діагностичних середовищах (середовища Ендо, Гісса та ін.), на яких з'являються характерні для ешерихій ознаки, що пов'язано з їх ферментативною активністю.

Ферментативні властивості. Серед усіх ентеробактерій ешерихії мають найбільш високу ферментативну активність: розкладають вуглеводи (лактозу, глюкозу, мальтозу, маніт тощо) до кислоти і газу, білки – до індолу і сірководню, відновлюють нітрати у нітрити. Желатин не розріджують. Основна діагностична ознака ешерихій у порівнянні з іншими представниками ентеробактерій — наявність ферменту лактази, яка здатна розщеплювати лактозу, що проявляється на середовищі Ендо (середовище з лактозою) утворенням характерних для них червоних колоній із металевим блиском. Решта представників ентеробактерій на цьому середовищі внаслідок відсутності ферменту лактази утворюють безбарвні або блідо-рожеві колонії. Крім того, здатність розщеплювати інші вуглеводи виявляють на середовищах Гісса та ін.

Антигенна структура. В ешерихій виділяють три основних антигени:

- О-антиген (соматичний), ліпополісахаридний, розташований у клітинній стінці бактерій, термостабільний;
- К-антиген (капсульний), поверхневий, складається з термолабільних і термостабільних компонентів;
- Н-антиген (джгутиковий), термолабільний.

Відповідно до міжнародних правил антигени ешерихій позначають у строго визначеному порядку (антигенна формула): О, К, Н. Кожен із цих антигенів неоднорідний: О — налічує 170 варіантів, К — понад 100 і Н — більше 50. Штами *E. coli*, що відрізняються за антигенами, називаються сероварами (серотипами). Належність до серогрупи визначає О-антиген. Наприклад, штам 055:K5:H21 належить до серогрупи 055. Патогенність для людей пов'язана з певними серогрупами.

Фактори патогенності. До них належать екзо- і ендотоксини, пілі (фімбрії). Екзотоксини проникають у кров, діючи на нервову і

судинну систему, спричиняють кишковий симптомокомплекс (діарею і загальну інтоксикацію). Ендотоксин, який вивільняється після руйнування ешерихій, володіє ентеротропною дією, викликаючи пошкодження слизової оболонки кишечника, і пірогенними властивостями, спричиняючи підвищення температури. Пілі полегшують адгезію збудника на епітелії. Патогенні властивості контролюються плазмідами.

Резистентність. Кишкові палички більш стійкі у зовнішньому середовищі в порівнянні з іншими ентеробактеріями. Тривалий час (від декількох тижнів до декількох місяців) зберігаються в ґрунті, воді, фекаліях. Добре переносять висушування.

Пряме сонячне світло вбиває їх протягом кількох хвилин, при 55 °С гинуть протягом години, при 60 °С — через 15 хвилин, у дезінфікуючих розчинах — через кілька хвилин.

Епідеміологія. Джерелами інфекції при ешерихіозах є хворі, які виділяють збудників із випорожненнями в гострому періоді захворювання, і бактеріоносії.

Механізм зараження — фекально-оральний. *Шляхи передачі* збудника: харчовий, водний, контактно-побутовий.

Найчастіше людина заражається при вживанні забрудненої їжі та води. Серед харчових продуктів переважають молочні (частіше сир), готові м'ясні страви, напої (компот, квас та ін.), салати з варених овочів. У дитячих колективах, а також у лікарняних умовах збудник може розповсюджуватися через предмети догляду, іграшки, руки матерів і персоналу.

У стаціонарах і закритих колективах більше значення має контактний шлях передачі.

Велике значення мають ешерихії у виникненні внутрішньолікарняних інфекцій. У цих випадках передача збудника може здійснюватися аспіраційним шляхом (потрапляння кишкової палички у повітря приміщення з дитячого одягу, постільної білизни).

Крім екзогенного зараження нерідко мають місце й ендогенні інфекції, спричинені кишковою паличкою при потрап- п лянні з кишечника в інші органи і тканини.

Патогенез. Непатогенні кишкові палички (НПКП) — представники мікробіоти кишечника людини. Кишкові палички

виконують низку важливих функцій: беруть участь у синтезі вітамінів груп В, Е, К; виробляють жирні кислоти (оцтову, мурашину, а деякі штами — також молочну, бурштинову та ін.), беруть участь в обміні холестерину, білірубину, жовчних кислот, впливають на всмоктування заліза і кальцію. Виявляють антагоністичну функцію — основні конкуренти патогенних кишкових бактерій і грибів роду *Candida*. З'являючись у перші дні після народження, вони зберігаються протягом життя у товстому кишечнику.

У результаті тривалої антибіотикотерапії може розвинутися дисбактеріоз, пов'язаний з пригніченням кишкової палички, що тягне за собою тяжкі патологічні процеси.

Будучи умовно патогенним мікробом, кишкова паличка при потраплянні з кишечника в інші органи і тканини може спричинити ендогенну інфекцію (холецистити, цистити, пієліт, сепсис).

Інші групи кишкових паличок (ЕПКП, ЕІКП, ЕТКП, ЕГКП) — патогенні варіанти, які спричиняють ешерихіози.

Вхідні ворота інфекції при ешерихіозах — ротова порожнина. Потрапляючи в тонкий кишечник, збудник адсорбується за допомогою своїх пілей і білків зовнішньої мембрани на клітинах епітелію, де розмножується і гине, вивільняючи ендотоксин. Ендотоксин спричиняє токсичне ушкодження слизової оболонки, головним чином тонкого кишечника, що призводить до розвитку ерозивного процесу, діареї. Екзотоксин проникає у кров, діючи на нервову і судинну системи. У результаті розвивається токсикоз, падає артеріальний тиск, може виникнути колапс.

Клініка. Залежно від локалізації патологічного процесу всі ешерихіози поділяються на дві форми:

- 1) ентеральні (кишкові);
- 2) парентеральні (позакишкові).

Ентеральні форми ешерихіозів можуть протікати у вигляді колієнтеритів, дизентерієподібних, холероподібних захворювань.

Інкубаційний період триває в середньому від 2 до 6 днів. Починаються захворювання гостро — підвищується температура, з'являється блювання, діарея, явища загальної інтоксикації.

Ентеропатогенні кишкові палички (ЕПКП) спричиняють колієнтерити у грудних дітей з переважним ураженням тонкого відділу

кишечника. Протікають нерідко важко, з високою летальністю, супроводжуються частими водянистими випорожненнями, блюванням, наростаючими симптомами інтоксикації і дегідратації. Як правило, у дорослих захворювань не спричиняють.

Ентероінвазивні кишкові палички (ЕІКП) спричиняють дизентерієподібні захворювання у дітей і дорослих, які супроводжуються болями внизу живота і рясними випорожненнями, іноді з домішками крові.

Ентеротоксигенні кишкові палички (ЕТКП) спричиняють холероподібні захворювання у дітей і дорослих. Є причиною діареї у дітей і дорослих, у тому числі «діареї мандрівників», яка супроводжується водянистим проносом без крові, нудотою, нападоподібним болем у животі.

Ентерогеморагічні кишкові палички (ЕГКП) є причиною геморагічного коліту і гемолітико-уремічного синдрому, що супроводжується кривавим проносом і розвитком гострої гемолітичної анемії.

Парентеральні форми ешерихіозів можуть протікати у вигляді менінгіту, енцефаліту, циститу, сепсису.

Імунітет. Після перенесеного захворювання імунітет нестійкий і нетривалий.

Лабораторна діагностика. Вибір матеріалу для дослідження залежить від форми ешерихіозів. При кишкових формах — випорожнення, блювотні маси; при позакишкових формах — гній, кров, жовч, сеча. Як матеріал використовують також змиви з іграшок, рук персоналу пологових будинків, лікарень, молочних кухонь, харчові продукти.

Методи дослідження: бактеріологічний і серологічний.

Бактеріологічний — основний метод дослідження. Проводять посів матеріалу на поживні середовища: МПА, МПБ і диференційно-діагностичні середовища з лактозою (середовище Ендо, середовище Левіна та ін.). На МПА виділяють чисту культуру ешерихій (колонії круглі, з рівними краями, сіро-білого кольору). Ідентифікацію проводять за біохімічними властивостями на середовищах Ендо і Гісса. На середовищі Ендо ешерихії ростуть у вигляді яскраво-червоних колоній, на середовищі Левіна — темно-фіолетових або чорних. На середовищах Гісса відзначають

ферментацію лактози, глюкози, мальтози, маніта з утворенням кислоти (зміна кольору) і газу. На сьогодні використовують тестові системи для біохімічної ідентифікації ентеробактерій — системи індикаторні паперові (СІБ), системи «Ентеротест».

Серологічний — використовують реакцію аглютинації (орієнтовна на склі і розгорнута в пробірках) для серотипування отриманого антигену (мікробної культури) з полі- і моновалентною колі-сироватками.

Лікування. Для лікування колі-інфекцій застосовують антибіотики (тетрациклін, левоміцетин, ампіцилін), нітрофуранові препарати, біологічні препарати (біфідумбактерин, біфікол, колі-автовакцину, колі-протейний фаг). Для лікування інфекцій сечовивідних шляхів використовують цефалоспорини та аміноглікозиди.

Профілактика. Специфічна (вакцинопрофілактика) відсутня. *Неспецифічна профілактика* спрямована на дотримання санітарно-гігієнічних правил: раннє виявлення хворих, їх госпіталізація, ізоляція, проведення дезінфекції; обстеження працівників дитячих закладів на носійство патогенних серотипів кишкової палички; дотримання санітарно-гігієнічного режиму в дитячих закладах, пологових будинках, молочних кухнях; захист від фекального забруднення води, харчових продуктів; боротьба з мухами.

Збудники черевного тифу, паратифів А і В

Черевний тиф — гостре інфекційне захворювання людини, що характеризується бактеріємією, інтоксикацією, лихоманкою, ураженням лімфатичного апарату тонкої кишки з утворенням виразок.

Паратифи А і В — це гострі інфекційні хвороби, які за клінічним перебігом і патологоанатомічною картиною подібні до черевного тифу.

Бактерії названі на честь американського ветеринарного лікаря Д. Селмона (1885 р.), який виділив спільно з бактеріологом Т. Смітом першого представника роду під час епідемії холери у свиней.

Таксономія. Родина *Enterobacteriaceae*, рід *Salmonella*, вид *Salmonella typhi* (збудник черевного тифу), *Salmonella paratyphi A* (збудник паратифу А) і *Salmonella schottmuelleri* (збудник паратифу В).

Морфологія і тинкторіальні властивості. Сальмонели — це дрібні палички (іноді овоїдної форми) довжиною 1–3 мкм, шириною 0,5–0,7 мкм із заокругленими кінцями. Рухливі (перетрихи). Джгутиковий апарат може на тривалий або короткий час зникати. Не утворюють спор і капсул, добре фарбуються аніліновими барвниками, грамнегативні.

Культуральні властивості. Сальмонели — факультативні анаероби. Добре ростуть на простих поживних середовищах при температурі 37 °С, рН 7,2–7,4. На м'ясо-пептонному агарі сальмонели утворюють прозорі, з блискучою поверхнею S-колонії (гладкі) і шорсткі, з нерівними краями R-колонії, більш каламутні і сухі. Навколо колоній сальмонел паратифу В утворюється слизовий вал, який круто піднімається по краях колоній. Валоутворення — диференційна ознака для паратифозних В-бактерій.

При рості на бульйоні гладкі форми сальмонел черевного тифу та паратифів дають однорідне помутніння середовища без осаду, а шорсткі утворюють осад, над яким бульйон залишається майже прозорим.

Диференціально-діагностичні середовища для сальмонел: Ендо, Левіна, вісмут-сульфітний агар. На середовищі Ендо і Левіна сальмонели утворюють прозорі безбарвні колонії. На вісмут-сульфіт-агарі бактерії черевного тифу і паратифів В ростуть у вигляді чорних колоній з обідком, а паратифів А — ніжних колоній із зеленуватим відтінком.

Ферментативні властивості. Сальмонели менш активні, ніж ешерихії. Вони не здатні ферментувати лактозу, сахарозу й адоніт, не розріджують желатин, не утворюють індол, розкладають сечовину. Важливою діагностичною ознакою є здатність паратифозних А- і В-бактерій ферментувати глюкозу з утворенням газу, а черевнотифозних — без газу.

Антигенна структура. У сальмонел два основних антигени: О- (соматичний) і Н- (джгутиковий). Кожен із них складається з

певних фракцій, специфічних для кожного виду сальмонел. Крім цих антигенів черевнотифозні бактерії містять поверхнево розташований Vi-антиген (антиген вірулентності), який виконує низку функцій: захист бактеріальної клітини від фагоцитозу і бактерицидних властивостей сироватки крові; має велике значення у формуванні імунної відповіді при черевному тифі, що покладено в основу створення черевнотифозних вакцин (їх збагачують Vi-антигеном); використовується з діагностичною метою для постановки шкірної проби.

Фактори патогенності (вірулентності). Патогенність сальмонел визначається факторами адгезії і колонізації, факторами інвазії, здатністю до токсиноутворення. *Екзотоксин* не виробляють, при руйнуванні черевнотифозних і паратифозних бактерій вивільняється *ендотоксин*, який відіграє основну роль у патогенезі захворювання. Сальмонели, крім того, виробляють *ферменти агресії* — гіалуронідазу, фібринолізин, лецитиназу, гемолізін, гемотоксини та ін.

Резистентність. Сальмонели черевного тифу, паратифів А і В досить стійкі у зовнішньому середовищі. Низьку температуру вони переносять від декількох місяців до півтора років, при 60 °С гинуть через 20–30 хвилин, при кип'ятінні — миттєво. Чутливі до ультрафіолетових променів, дезінфікуючих засобів (не завжди спричиняють загибель сальмонел). У харчових продуктах сальмонели не лише зберігаються, а й розмножуються.

Епідеміологія. *Джерелом інфекції* при черевному тифі і паратифі А є хвора людина і бактеріоносії, а при паратифі В ним можуть бути і тварини (коні, велика рогата худоба та ін.). *Механізм передачі* — фекально-оральний. *Шляхи передачі* — водний, харчовий і контактний-побутовий. Переважним є водний шлях передачі. Захворювання може приймати характер епідемії, в основному в літньо-осінній період.

Патогенез. Сальмонели потрапляють в організм людини і тварин через рот. Частина їх виводиться з випорожненнями, а частина затримується в просвіті кишечника і потрапляє в лімфатичні утворення (солітарні фолікули і Пейєрові пляшки) тонкої кишки. У тонкому кишечнику бактерії розмножуються, послаблюючи бар'єрну функцію лімфатичних вузлів, і

проникають у кров'яне русло — розвивається бактеріємія, що означає собою кінець інкубаційного періоду і початок клінічних проявів хвороби. Частина циркулюючих у крові мікробів у силу її бактерицидності гине, при цьому вивільняється ендотоксин (інтоксикація). Частина бактерій розноситься по всіх органах і тканинах, накопичуються в жовчному міхурі, де знаходять найбільш сприйнятливі умови для розмноження, після чого бактерії через жовчні ходи повторно потрапляють у сенсibiliзовані тканини лімфатичних вузлів тонкого кишечника, де розвивається запалення з некрозом, виразки. Таким чином, у патогенезі черевного тифу суттєве значення мають алергічні реакції.

Патогенез паратифів А і В подібний до черевного тифу.

Клініка. Клінічні прояви черевного тифу і паратифів А і В подібні. Інкубаційний період при черевному тифі коливається від 10 до 14 днів. Захворювання починається з напоегтивного головного болю, безсоння, наростання температури тіла і загальної інтоксикації. У хворого виникають нудота, блювання, болі в животі, метеоризм. Потім головний біль посилюється, на четверту-сьому добу температура підвищується до 39–40 °С, розвивається тифозний стан (від грец. *typhos* — дим, туман, імла), тобто затьмарення свідомості, марення, галюцинації.

На восьмий-дев'ятий день з'являються роzeоли — висипання на шкірі живота. Живіт роздутий (ентерит). Одужання характеризується припиненням лихоманки, поступовою нормалізацією всіх функцій організму. Можливі ускладнення: кишкові кровотечі, перитоніт (перфорація тонкої кишки), міокардит, пневмонія й інфекційно-токсичний шок.

Паратиф А. Для цього захворювання характерна відсутність ураження ЦНС. Протікає менш тяжко, висипання поліморфні, з'являються на ранніх термінах і може бути кілька хвиль висипань.

Паратиф В. Перебіг від стертих форм до тяжких із симптомами менінгіту. Висип охоплює й обличчя.

Імунітет. Після перенесених захворювань виробляється стійкий і тривалий імунітет.

Лабораторна діагностика. Матеріал для дослідження: випорожнення, блювотні маси, кров, сеча, промивні води шлунка,

шкірні висипання, жовч. Лабораторна діагностика розроблена на основі особливостей патогенезу захворювань. Використовують бактерію логічний і серологічний методи.

Бактеріологічний — провідний метод діагностики черевного тифу, а також паратифів. Головним дослідженням є посів крові (гемокультура) на першому тижні захворювання з метою виділення сальмонел черевного тифу. Наявність стійкої бактеріємії на першому тижні, про що свідчить будь-яке підвищення температури тіла, обумовлює можливість виділення тифозних сальмонел саме з крові. Для виділення сальмонел використовують поживні середовища, що містять жовч (середовище Рапопорта або жовчний бульйон), тому що саме вони не дають можливості росту інших мікробів, а для сальмонел є селективними. Позитивна гемокультура — найбільш надійне підтвердження діагнозу. Надалі, з другого тижня, ймовірність виявлення сальмонел у крові зменшується.

Серологічний метод — використовують на другому тижні черевного тифу (з восьмого-дев'ятого дня). Проводиться серологічна діагностика для визначення антитіл у сироватці крові хворого. З цією метою ставлять реакцію аглютинації (розгорнута РА, розроблена французьким лікарем Ж. Відалем). Діагностичний титр реакції 1:200. Реакція Відаля може бути позитивною не тільки у хворих, а й у перехворілих і вакцинованих, але у хворих у розпал хвороби знаходять О- і Н-аглютиніни, у щеплених і перехворілих — тільки Н-аглютиніни.

Більш чутливою реакцією вважається реакція непрямой гемаглютинації (РНГА) з Vi- і О-антигенами.

У період реконвалесценції (коли збудники у великій кількості залишають організм із випорожненнями і сечею), виділяють *копро- і уринокультуру*, висіваючи випорожнення на вісмут-сульфід-агар і сечу на середовище збагачення.

Сучасні методи діагностики: *імуноферментний і імунорадіометричний аналізи*.

Лікування. В основі лікування — адекватне застосування антибіотиків. Основним препаратом етіотропної терапії тифопаратифозних захворювань є левоміцетин. Застосовується також ампіцилін, рифампіцин, бактрим, фуразолідон.

Використовують імунантibiотикотерапію (поєднання антибіотиків і відповідної вакцини викликає загибель збудника хвороби і формування імунітету після дії вакцини) для виключення переходу захворювання в хронічну форму.

Профілактика. *Загальна:* протиепідемічні, ветеринарносанітарні та санітарно-гігієнічні заходи, спрямовані на поліпшення якості водопостачання, санітарної очистки каналізації, боротьбу з мухами та ін. Дуже важливі рання діагностика захворювання, виявлення бактеріоносіїв.

Специфічна: застосування вакцинації у районах з несприятливою епідемічною обстановкою. Використовують вакцини: жива пероральна, інактивована ін'єкційна (ТАВ — проти тифу та паратифів А і В), хімічна (ТАВте — тифо-паратифозно-правцева), суха вакцина на основі ліофілізату бактерій. Для екстреної профілактики застосовують черевнотифозний бактеріофаг.

Збудники харчових токсикоінфекцій

Харчові токсикоінфекції (гастроентерити, сальмонельози) — це гострі кишкові захворювання, що виникають у результаті вживання харчових продуктів, заражених різними видами сальмонел (*S. heidelberg*, *S. typhimurium*, *S. derby*, *S. enteritica* та ін.).

Захворювання людей із клінічною картиною сальмонельозу, що виникають унаслідок споживання м'яса та інших продуктів тваринництва і птахівництва, відомі з давніх-давен.

Бактеріальну природу уражень вперше встановив бактеріолог А. Гертнер, який у 1888 р. із м'яса корови і селезінки загиблої від вживання цього мяса людини виділив ідентичні палички (палички Гертнера). Але ще до його відкриття в 1885 р. американський ветеринарний лікар Д. Сальмон із м'яса і внутрішніх органів хворих на чуму свиней виділив паличку, яку в подальшому назвали *Salmonella cholerae-suis*.

У подальшому було відкрито багато інших збудників, які об'єднали в одну групу, в 1934 р. вони отримали назву «сальмонели».

Таксономія. Родина *Enterobacteriaceae*, під *Salmonella*, види:

S. heidelberg, *S. typhimurium*, *S. derby*, *S. enteritica*.

Морфологія і тинкторіальні властивості. Палички із заокругленими кінцями довжиною 1–3 мкм. Більшість із них завдяки перитрихіально розташованим джгутикам рухливі. За Грамом забарвлюються негативно.

Культуральні властивості. Збудники харчових токсикоінфекцій — факультативні анаероби. Оптимальна температура для розмноження 35–37 °С. Можуть рости при значенні рН 4,1–9.

На поживних середовищах утворюють невеликі, діаметром 2–4 мм, прозорі, блакитного кольору колонії. На середовищі Ендо вони злегка рожеві, прозорі; на середовищі Плоскірева — безбарвні, мутнуваті, виглядають більш щільними. На вісмутсульфіт-агарі колонії завжди чорного кольору, з металевим блиском. Поживне середовище під колонією також забарвлене в чорний колір.

Антигенна структура. Сальмонели — збудники харчових токсикоінфекцій, володіють трьома основними антигенними комплексами: О- (соматичним), Н- (джгутиковим) і К- (капсульним).

Резистентність. У навколишньому середовищі та в харчових продуктах сальмонели довго зберігають життєздатність. Добре і довго переносять низькі температури, при температурі понад 46 °С швидко, а при 100 °С миттєво гинуть.

Фактори вірулентності. Основним фактором, відповідальним за розвиток захворювання, є ендотоксинний комплекс. Адгезивні властивості сальмонел також визначають їх вірулентність.

Епідеміологія. Основним джерелом інфекції є сільськогосподарські тварини і птиця, хворі на сальмонельоз, або безсимптомні носії. *Механізм зараження* — фекально-оральний, основний *шлях зараження* — аліментарний, а фактори передачі інфекції — різні харчові продукти (м'ясо тварин, яйця і ясні продукти, молоко). Однією з важливих проблем сучасної медицини стає сальмонельоз як «внутрішньолікарняна» інфекція. Джерелом її в цьому випадку є людина, найчастіше хворі діти. Поширення таких сальмонельозів відбувається трьома шляхами:

контактно-побутовим, повітряно-пиловим і харчовим. Високий рівень захворюваності спостерігається влітку.

Патогенез. Сальмонели потрапляють в організм людини через рот, переміщаються до тонкого кишечника, прикріплюються до слизової оболонки за рахунок факторів адгезії, проникають усередину і знищуються макрофагами. У процесі активного розмноження і подальшої загибелі вивільняється ендотоксин і порушується водно-сольовий обмін.

Клініка. Інкубаційний період 12–24 години. У хворих спостерігається загальна слабкість, підвищена температура, біль у животі, нудота, блювання, пронос, нерідко зі смердючим запахом. У середньому захворювання триває сім днів. Існують кілька клінічних форм сальмонельозів: гастроінтестинальна, генералізована, бактеріовиділення. Буває блискавична токсична форма, що призводить до летального наслідку.

Імунітет. Після перенесеного захворювання імунітет триває менше року.

Лабораторна діагностика. Матеріал для дослідження: блювотні маси, випорожнення, промивні води шлунка, кров, жовч. Основні методи лабораторної діагностики бактеріологічний і серологічний (реакція аглютинації і непрямой гемаглютинації).

Лікування. У хворих із гастроінтестинальною формою хвороби основним методом лікування є патогенетична терапія, що містить заходи, спрямовані на дезінтоксикацію і відновлення водно-електролітного балансу і гемодинаміки. За генералізованих форм сальмонельозу поряд із патогенетичною терапією необхідне застосування антибактеріальних засобів (левоміцетин, ампіцилін).

Профілактика зводиться до контролю за забоєм тварин, транспортуванням і зберіганням м'ясних, молочних та інших продуктів, госпіталізації і лікування хворих із харчовими токсикоінфекціями, ретельного їх обстеження для виявлення можливого носійства; недопущення забруднення харчових продуктів, води і молока виділеннями домашніх тварин, гризунів, птахів; боротьби з мухами. Не рекомендовано вживати у сирому вигляді яйця водоплавної птиці, оскільки вони можуть містити сальмонели. Специфічних методів профілактики немає.

Збудники бактеріальної дизентерії

Дизентерія (шигельоз) — гостре інфекційне захворювання, що протікає з переважним ураженням слизової оболонки дистального відділу товстого кишечника і загальною інтоксикацією.

У 1891 р. А. Григор'єв виявив у трупах людей збудника дизентерії і описав його. У 1898 р. японський дослідник К. Шига виділив чисту культуру дизентерійних бактерій і довів їх роль у виникненні захворювання. Пізніше були виділені і описані інші види бактерій, що спричиняють дизентерію (Флекснера, Зонне, Штуцера—Шмітца). У 1919 р. збудників бактеріальної дизентерії назвали на честь японського дослідника К. Шига — шигелами, а хворобу шигельозом.

Таксономія. Збудниками є група мікроорганізмів роду *Shigella* родини *Enterobacteriaceae*.

Відповідно до Міжнародної класифікації рід *Shigella* розділяється на чотири групи: *A. Sh. dysenteriae*, *B. Sh. flexneri*, *C. Sh. boydii*, *D. Sh. sonnei*. До першої увійшли бактерії Григор'єва—Шига, Штуцера—Шмітца, Лардж—Сакса, до другої — підвид Ньюкасл. Крім того, кожна група, за винятком *Sh. Sonnei*, має різну кількість серологічних варіантів (серотипів).

Морфологія і тинкторіальні властивості шигел такі самі, як в інших представників родини *Enterobacteriaceae*. Винятком є відсутність джгутиків, тому збудники дизентерії нерухомі. На поверхні клітини знаходяться короткі ворсинки (пілі).

Культуральні властивості. Шигели невибагливі до поживних середовищ. Розмножуються на МПА і МПБ при температурі 37 °С і рН 7,2–7,4. На щільних середовищах колонії невеликі (діаметром 1,5–2 мм), круглі, напівпрозорі, S-форми. *Sh. sonnei* утворюють також R-форми колоній — великі, плоскі, з нерівними краями.

Ріст шигел на МПБ супроводжується дифузним помутнінням середовища. Диференційно-діагностичними для дизентерійних мікробів є середовища Ендо, Левіна, на яких шигели ростуть у вигляді безбарвних, прозорих колоній.

Ферментативні властивості. Шигели ферментують вуглеводи з утворенням кислоти без газу; розщеплюють глюкозу і

не ферментують лактозу (крім шигел Зонне). Стосовно маніту все дизентерійні бактерії ділять на маніт-позитивні (*Sh. flexneri*, *Sh. boydii*, *Sh. sonnei*) і маніт-негативні (*Sh. dysenteriae*). Здатність розщеплювати білки виражена слабо: індол і сірководень утворюють постійно, молоко не згортають, желатин не розріджують; редукують нітрати в нітриоти.

Антигенна структура. До складу шигел входять соматичний антиген і поверхневий К-антиген.

Фактори патогенності. Вірулентні властивості шигел визначаються адгезією їх на слизовій оболонці товстого кишечника, проникненням в епітеліальні клітини кишечника і розмноженням у них, утворенням екзо- і ендотоксинів. *Екзотоксин* утворюють бактерії Григор'єва—Шига. Він є білком, термолабільний, має нейротоксичну й ентеротоксичну дію на організм людини, мавп, собак, кроликів. Решта видів шигел утворюють термостабільний *ендотоксин*, який являє собою ліпоїдно-полісахаридно-білковий комплекс і, потрапляючи в кров після руйнування шигел, спричинює інтоксикаційний синдром.

Резистентність. Збудники бактеріальної дизентерії зберігаються протягом 5–10 діб у воді, ґрунті, на різних продуктах і предметах. За низької температури шигели залишаються життєздатними до двох місяців, при температурі 100 °С гинуть миттєво, а при 60 °С — через 20–30 хвилин; пряме сонячне світло, загальноприйняті концентрації дезінфікуючих розчинів спричиняють загибель дизентерійних паличок через 20–30 хвилин. Найменш стійкі в зовнішньому середовищі бактерії Григор'єва—Шига, а найбільш — Зонне і Бойда.

Епідеміологія. Джерелом інфекції є людина. Велику епідеміологічну небезпеку становлять хворі з легкими і стертими формами гострої дизентерії, що страждають на хронічну дизентерію, і здорові бактеріоносії. *Механізм передачі інфекції* — фекально-оральний. Реалізація цього механізму здійснюється харчовим шляхом (овочі, фрукти, салати, молоко), через воду, брудні руки і забруднені предмети (іграшки та ін.). Певну роль у передачі інфекції відіграють мухи.

Дизентерія поширена у вигляді спорадичних випадків та епідемічних спалахів. Має виражену сезонність (максимум

захворювання припадає на липень-вересень). Уражаються всі вікові групи населення, але частіше хворіють діти.

Патогенез. Розвиток хвороби залежить від виду шигел, дози збудника, стану організму. Шигели, що потрапили через рот у шлунок, можуть перебувати в ньому добу і більше, при цьому частина з них руйнується, звільняючи ендотоксин. Решта бактерій просуваються в тонкий кишечник, де можуть затримуватися до декількох діб і навіть розмножуватися, що порушує його рухову, всмоктувальну і травну функції. Далі шигели надходять у розташовані нижче відділи шлунково-кишкового тракту, локалізуючись у дистальному відділі товстого кишечника.

Важлива роль у патогенезі дизентерії належить токсинам, які з кишечника всмоктуються в кров і впливають на слизову оболонку кишечника і розташовані в ній судини, нервові закінчення та ін.; на центральну нервову систему, а також спричиняють специфічну сенсibiliзацію.

Ураження слизової оболонки, переважно дистального відділу товстої кишки (набряклість, геморагії, ерозії, виразки), є наслідком трофічних розладів, що розвиваються в результаті шкідливої дії дизентерійного токсину на периферичні нервові ганглії. Певну роль у патогенезі дизентерії відіграє алергічний фактор.

Клініка. Інкубаційний період триває від одного до семи днів (частіше два-три). У типових випадках захворювання починається гостро. У клінічних проявах дизентерії виділяють два основних синдроми: синдром загальної інтоксикації і синдром ураження товстої кишки. Загальна інтоксикація характеризується підвищенням температури тіла, ознобом, відчуттям жару, зниженням апетиту, адинамією, головним болем, розбитістю.

Ознакою ураження шлунково-кишкового тракту служать різного характеру болі. Спочатку вони зазвичай тупі, розлиті по всьому животу, постійного характеру; потім стають більш гострими, переймоподібними, локалізуються в нижніх відділах живота, частіше зліва, посилюються перед дефекацією. Виникають також своєрідні больові відчуття — тенезми (тягнучі болі в ділянці прямої кишки під час дефекації і протягом 5–15 хвилин після неї), помилкові позиви на дефекацію, відчуття її незавершеності. Випорожнення прискорені (від двох-п'яти до 10 і більше разів на

добу), носять спочатку каловий характер, потім у них з'являються прожилки слизу і крові.

Імунітет. Перенесена хвороба залишає після себе імунітет короткочасний, видо- і типоспецифічний. При захворюванні, спричиненому бактеріями Григор'єва—Шига, він більш стійкий, антитоксичний.

Лабораторна діагностика базується на бактеріологічних і серологічних дослідженнях. Для *бактеріологічного аналізу* у хворих беруть випорожнення (обов'язково до призначення етіотропних препаратів) або грудочки слизу, гною, крові у випорожненнях і роблять посів на чашки Петрі з диференційно-діагностичними середовищами Ендо, Левіна, Плоскірева і на селенітове середовище, що містить фенольні похідні, які гальмують зростання супутньої мікрофлори. Через 18–24 години інкубування в термостаті на чашках вибирають безбарвні лактозонегативні колонії і пересівають на скошений агар для виділення чистої культури, яку ідентифікують за біохімічними властивостями і антигенною структурою.

Для *серологічної діагностики* дизентерії використовується реакція непрямой гемаглютинації (РНГА) з еритроцитарним діагностиком. РНГА проводять повторно з інтервалом не менше семи днів («парні сироватки»). Діагностичне значення має зростання титру антитіл вчетверо, що виявляється з 10–12 дня хвороби.

Лікування має бути своєчасним і комплексним. При тяжких формах дизентерії як етіотропний засіб призначають ампіцилін, доксициклін; при формах середньої тяжкості — антибіот ики тетрациклінової групи, левоміцетин, ефективний також бактрим; при легких формах застосовують нітрофуранові препарати (фуразолідон, фурадонін, фуразолін). Використовують також похідні 8-оксихіноліну (ентеросептол), сульфаніламідиди (фтазин, сульгін, фталазол, сульфадиметоксин). Крім етіотропної терапії за потреби проводять патогенетичне лікування (внутрішньовенно вводять сольові розчини, розчин глюкози, преднізолон). При хронічній дизентерії і для попередження формування бактеріоносійства показана вакцинотерапія (використовується

вакцина Чорнохвостова). Обов'язковим компонентом лікування при всіх формах дизентерії є лікувальне харчування.

Профілактика дизентерії має включати комплекс заходів, спрямованих на виявлення джерела інфекції, припинення шляхів її передачі. Важливе значення має швидке розпізнавання хвороби, правильне і своєчасне лікування. Одним із методів загальної профілактики є дотримання санітарно-гігієнічних норм: санітарний нагляд за водопостачанням і каналізацією, контроль на підприємствах громадського харчування і харчової промисловості, особливо молочної. Велику роль відіграє дотримання правил особистої гігієни, боротьба з мухами. Специфічна профілактика відсутня.

Протей

Протейна інфекція — інфекційне захворювання, що спричиняється бактеріями роду *Proteus*, характеризується переважним ураженням шлунково-кишкового тракту та сечовидільної системи, а також можливістю залучення в патологічний процес інших органів і систем організму (вуха, очі, шкіра, ЦНС).

Мікроорганізми роду *Proteus* виділив у 1885 р. Г. Хаузер.

Таксономія. Збудник належить до родини *Enterobacteriaceae*, роду *Proteus*, який включає п'ять видів: *Pr. vulgaris*, *Pr. mirabilis*, *Pr. morganii*, *Pr. rettgeri*, *Pr. inconstans*.

Назва роду *Proteus* пов'язана з ім'ям водяного бога Протея, сина Посейдона, який відрізнявся здатністю змінювати свій вигляд. Протеї також здатні змінювати зовнішні прояви росту на поживних середовищах і відрізняються найбільшим плеоморфізмом (мінливістю морфології) у порівнянні з іншими ентеробактеріями.

Морфологія. Протеї — грамнегативні поліморфні палички довжиною 1–3 і шириною 0,4–0,6 мкм. У мазку розташовуються попарно або ланцюжками, спор і капсул не утворюють, рухливі (перитрихи).

Культуральні та ферментативні властивості. За типом дихання протеї належать до факультативних анаеробів, добре ростуть на простих поживних середовищах при оптимумі

температури 35–37 °С. Зростання протеїв супроводжується появою гнильного запаху. На МПБ ріст виявляється дифузним помутнінням середовища з густим білим осадом на дні. На МПА формуються колонії в Н- або О-формі. В Н-формі (типова) утворюються колонії у вигляді зон «роїння» за рахунок розповзання дочірніх генерацій мікробних клітин, характерний повзучий ріст у вигляді блакитно-димчастої ніжної вуалі. На диференційнодіagnostичних середовищах — середовищі Плоскірева утворюються жовто-рожеві колонії, на вісмут-сульфітному агарі — сіро-коричневі. При посіві у конденсаційну воду скошеного агару за методом Шукевича поверхня поживного середовища вкривається блакитно-сріблястим нальотом.

При наявності у поживному середовищі речовин, що пригнічують рухливість (фенол, брильянтовий зелений, жовч, акридинові сполуки та ін.), формуються великі, з рівними краями О-колонії.

Палички протея володіють широким спектром ферментативних властивостей, ступінь прояву яких дозволяє проводити видову диференціацію, що ґрунтується на їх виборчій здатності ферментувати мальтозу (*Pr. vulgaris*), маніт й інозит (*Pr. rettgeri*), розріджувати желатин і утворювати сірководень (*Pr. vulgaris*, *Pr. mirabilis*), проявляти орнітиндекарбоксилазну активність (*Pr. morganii*, *Pr. rettgeri*).

Антигенна структура. Як і в інших ентеробактерій, у протеїв є О-, Н- і К-антигени. Соматичні О-антигени термостабільні, джгутикові Н-антигени термолабільні. Для серологічної ідентифікації визначають структуру О- і Н-антигенів. У протеїв є антигенна спорідненість із рикетсіями. Ця їх властивість раніше застосовувалась для серологічної діагностики рикетсіозів.

Фактори патогенності. Бактерії роду *Proteus* належать до умовно-патогенних мікроорганізмів і здатні виявляти патогенність в ослабленому організмі або при потраплянні в тканини з порушеними механізмами захисту. Основним фактором патогенності є ендотоксин.

Епідеміологія. Головним джерелом зараження є людина, яка виділяє палички протей з випорожненнями; основні шляхи передачі — фекально-оральний і контактно-побутовий. Більшість видів протей мешкає у відкритих водоймах, стічних водах і ґрунті. *Pr. vulgaris* нерідко виявляється в складі мікробіоти кишечника; *Pr. morganii* виділяють при літніх діареях дітей, а *Pr. rettgeri* і *Pr. inconstans* характеризуються як збудники госпітальних інфекцій.

Патогенез і клініка. В основі патогенезу протейних інфекцій лежить здатність збудника спричиняти в організмі людини розвиток осередків гнійного запалення. Відзначаються протейні харчові токсикоінфекції, отит, кон'юнктивіт, пієлонефрит, цистит, у важких випадках септикопіємії з ендотоксичним шоком, що нерідко закінчується летально.

Імунітет. Після перенесеної протейної інфекції формується маловиражений, короткочасний антимікробний імунітет.

Лабораторна діагностика. Однотипна для кишкових інфекцій. Основний метод — бактеріологічний.

Лікування і профілактика. Для лікування використовують поліміксин, гентаміцин, канаміцин, карбеніцилін, фуразолідон, левоміцетин та ін. Можуть використовуватися фаги для місцевого і внутрішнього застосування. Всередину призначають суміш фагів при дисбактеріозах кишечника, ця суміш включає протейний фаг (інтесті-бактеріофаг). Місцево фаги застосовують при гнійних процесах або ураженні сечостатевої системи. Для попередження поширення протейної інфекції слід не допускати мікробного забруднення води і продуктів харчування, дотримуватися санітарно-гігієнічних норм.

Специфічних методів профілактики немає.

Клебсіели

Клебсіельозна інфекція — інфекційне захворювання, що спричиняється бактеріями роду *Klebsiella*, яке характеризується переважним ураженням шлунково-кишкового тракту, дихальної та сечовидільної систем.

Бактерії були відкриті у 1885 р. Е. Клебсом у тканинах хворих, які загинули від пневмонії.

Таксономія. Клебсіели належать до родини *Enterobacteriaceae*, роду *Klebsiella*, який включає види: *K.*

pneumoniae (збудник катаральної пневмонії), *K. rhinoscleromatis* (збудник риносклероми) і *K. ozaenae* (збудник озени).

Клебсієли персистують у хворих і здорових людей на слизовій оболонці носа, зіву і дихальних шляхів. Трапляються також у ґрунті, воді та на рослинах.

Морфологія. Клебсієли мають вигляд товстих, коротких, грамнегативних паличок із закругленими кінцями, довжина яких становить 0,6–6,0, а ширина — 0,3–1,5 мкм. У мазку розташовуються поодинокі, попарно або у вигляді коротких ланцюжків. Нерухомі, спор не утворюють. Об'єднуючою морфологічною ознакою для всіх видів клебсієл є здатність утворювати слизову капсулу, яка найбільш чітко виражена у нещодавно отриманих із організму штамів і втрачається при тривалому культивуванні. *K. pneumoniae* і *K. ozaenae* мають пілі.

Культуральні властивості. Клебсієли — факультативні анаероби, ростуть на простих поживних середовищах з рН 7,2 при температурі 35–37 °С. Ріст на рідких поживних середовищах виявляється інтенсивним помутнінням, на агарі утворюються слизові, каламутні, різні за структурою колонії у вигляді S- і R-форм.

Ферментативні властивості. Клебсієли не володіють протеолітичними властивостями, не продукують індол і сірководень. Цукролітичні властивості також виражені слабо. Диференційно-діагностичне значення має оцінка ферментативної активності видів клебсієл щодо глюкози, дульциту і сечовини. Ці властивості найбільш виражені у *K. pneumoniae*. На середовищах Ендо і Плоскірева утворюють червоні колонії з металевим блиском.

Антигенна структура. Клебсієли містять К-антиген (капсульний), О-антиген (соматичний) і Р-антиген (деградований О-антиген).

Фактори патогенності. Полісахаридна капсула, фімбрії і токсиноутворення.

Токсиноутворення. Для клебсієл пневмонії встановлена здатність продукувати термостабільний екзотоксин, токсичність інших видів пов'язана з дією ендотоксину.

Резистентність. При нагріванні до 60 °С клебсієли гинуть протягом години, чутливі до дії хлораміну, фенолу та інших дезінфікуючих речовин. За кімнатної температури зберігаються протягом декількох місяців.

Клебсієли пневмонії. Збудник виділений у 1882 р. К. Фрідлендером, тому його ще називають паличкою Фрідлендера. Патогенні для багатьох видів тварин: морських свинок, кроликів, собак. Особливо чутливі до них білі миші, у яких при підшкірному або внутрішньочеревному введенні виникає сепсис і спостерігається загибель через одну-дві доби після зараження.

Збудник викликає у людини катаральну пневмонію, що характеризується ураженням однієї або декількох долей легенів у вигляді утворення множинних зливних осередків і абсцесів. Уражена тканина легені містить велику кількість клебсієл і просякнута слизом. У деяких випадках пневмобактерії спричиняють менінгіт, апендицит, піємію, мастоїдит, цистит, септицемію (особливо у дітей), іноді — запальні захворювання сечостатевої системи, нерідко ускладнюють кір, кашлюк та інші інфекції.

Клебсієли озени. Збудник описаний у 1893 р. Р. Абелем, викликає смердючий нежить (озена). Патогенний для собак і білих мишей. При внутрішньочеревному зараженні останніх дозою 0,5–1 млрд мікробних тіл загибель настає на другу-третю добу.

Захворювання у людини носить хронічний характер і виражається в запаленні слизової оболонки носа, глотки, трахеї, гортані, атрофії придаткових порожнин і носових раковин, що клінічно виявляється виділенням смердючого секрету, який після підсихання утворює щільні кірки, що утруднюють дихання. Джерелом інфекції є хвора людина. Захворювання трапляється в Європі і Азії (Індія, Китай, Японія та ін.), переважно серед населення, що живе в несприятливих санітарно-гігієнічних умовах.

Клебсієли риносклероми. Збудник уперше описаний у 1882 р. С. Фрішем. Експериментально риносклерома відтворюється на білих мишах при інтраназальному або внутрішньочеревному зараженні. При розтині загиблих тварин клебсієли виявляються

внутрішньо-, зовнішньоклітинно в інфекційних гранульомах, сформованих у внутрішніх органах і тканинах.

Джерелом інфекції є хвора людина. Мікроорганізм уражає слизову оболонку верхніх дихальних шляхів, носа, глотки, гортані, трахеї, бронхів з утворенням гранулом і наступним їх склерозуванням. Характерна наявність у грануляційній тканині гігантських клітин (клітин Мікулича), що містять у протоплазмі скупчення паличок риносклероми. Хвороба протікає хронічно, з поступовим поширенням хрящоподібних інфільтратів. Смерть зазвичай настає в результаті звуження просвіту дихальних шляхів.

Імунітет. Після перенесеного захворювання формується малонапружений гуморальний імунітет.

Лабораторна діагностика. Виявлення капсульних бактерій має діагностичне значення при риносклеромі і катаральній пневмонії. При озені для постановки діагнозу досить наявності специфічних клінічних ознак.

Матеріалом для дослідження служать мокрота, слиз із носа, біоптати гранулематозної тканини.

Використовують *бактеріоскопію* нативного матеріалу, посів на слабозлужний м'ясо-пептонний або гліцериновий агар із подальшим виділенням чистої культури та її ідентифікацією за культуральними, біохімічними, фаголізабельними й антигенними ознаками.

Серед *серологічних методів* застосовують постановку реакції зв'язування комплементу з сироватками хворих і О-антигеном, а також реакцію аглютинації з безкапсульним антигеном.

Лікування і профілактика. Оскільки клебсієли володіють множинною стійкістю до антибіотиків, то перед призначенням препаратів перевіряють чутливість до них. Для лікування застосовують гентаміцин, стрептоміцин, левоміцетин, канаміцин, тетрациклін. За необхідності проводять вакцинотерапію з використанням капсульних штамів бактерій, знешкоджених нагріванням.

Методи специфічної профілактики відсутні. Профілактика досягається раннім виявленням хворих, відповідним їх лікуванням і попередженням можливості передачі інфекції.

Збудник холери

Холера — гостре карантинне (конвенційне) кишкове захворювання, що характеризується ураженням тонкого кишечника, інтоксикацією, порушенням водно-сольового обміну внаслідок профузної діареї і рясного блювання.

Таксономія. Збудник холери належить до родини *Vibrionaceae*, роду *Vibrio*, виду *Vibrio cholerae*, який містить чотири біовари: *cholerae*, *El-Tor*, *proteus*, *albensis*. Патогенними для людини є два з них: *Vibrio cholerae* біовар *cholerae* і *Vibrio cholerae* біовар *El-Tor*.

Vibrio cholerae (класичний збудник азіатської холери) був відкритий у 1883 р. Р. Кохом і довгий час вважався єдиним збудником холери. У 1906 р. Ф. Готшліх виділив із вмісту кишечника паломників, які померли на карантинній станції Ель-Тор (Синайський півострів), аналогічний збудник, що відрізнявся деякими біологічними властивостями, який згодом (у 1926 р.) також визнали збудником холери, давши йому назву *El-Tor*.

Холероподібні захворювання зрідка можуть спричиняти так звані НАГ-вібріони (вібріони, що не аглютинуються). НАГ-вібріони виділяють із води, морських ракоподібних та інших об'єктів. За морфологічними і біохімічними властивостями ці вібріони не відрізняються від істинно холерних, однак вони не аглютинуються типовими холерними сироватками, звідси назва НАГ-вібріони.

Морфологія і тинкторіальні властивості. Холерний вібріон є короткою, вигнутою у вигляді коми паличкою довжиною 1,5–3 мкм. Біовар *El-Tor* дещо коротший і більш товстий. Під впливом бактеріофага і в старих культурах вібріон може приймати спіралеподібну, кулясту й інші форми. У досліджуваному матеріалі вібріони часто розташовуються у вигляді зграйки риб. Спор і капсул не утворюють, мають полярно розташований джгутик (монотрих), що обумовлює різко виражену рухливість вібріона. Добре забарвлюється аніліновими барвниками, грамнегативний.

Культуральні властивості. За типом дихання холерний вібріон — строгий аероб, оптимальна температура росту 37 °С.

Добре росте на малопоживних лужних середовищах (1% лужна пептонна вода, лужний агар). На рідких середовищах через 6–8 годин утворює помутніння і ніжну блакитнувату плівку; на лужному агарі через 12–14 годин утворює гладкі, плоскі напівпрозорі колонії з блакитним відтінком, опалесцентні в прохідному світлі. Селективними для холерного вібріона є середовища Аронсона, Монсурі, TCBS.

Ферментативні властивості. Холерний вібріон має потужні ферментні системи. Розкладає до кислоти (без газу) сахарозу, мальтозу, маніт, манозу, глюкозу, лактозу. Характерним є відношення до трьох цукрів: розкладання манози і сахарози і відсутність розкладання арабінози. Протеолітична активність виражається в здатності розріджувати желатин (у вигляді воронкоподібного заглиблення по ходу уколу стовпчиком), гідролізувати казеїн, утворювати індол, відновлювати нітрати в нітрити. Сірководень не утворює.

Антигенна структура. Вібріони містять термолабільний H-дугутиковий і термостабільний O-соматичний антигени. H-антиген у всіх вібріонів спільний. За O-антигеном вібріони розділені на шість підгруп. Вібріони холерний класичний і *Ель-Тор* належать до серогрупи O-I, яка в свою чергу ділиться на три серовари: Огава, Інаба і Гікошима. Назви дані на честь японських вчених, які вивчили властивості холерних вібріонів.

У 1990-х рр. у південно-східній Азії (Бангладеш) був відкритий новий вібріон холери — Бенгал (*Vibrio cholerae* Бенгал O139).

Фактори вірулентності. Холерний вібріон утворює два типи токсинів — ендотоксин і екзотоксин. *Ендотоксин* має ліпополісахаридну природу, виділяється при руйнуванні вібріонів і сприяє формуванню антибактеріального імунітету. Однак цей токсин холерного вібріона не відіграє суттєвої ролі у розвитку характерних клінічних проявів. *Екзотоксин* (холероген) має білкову природу та ентеротоксичну дію: йому належить основна роль у зневодненні організму. Крім токсинів холерний вібріон продукує ферменти патогенності — гіалуронідазу, лецитиназу, фібринолізин, плазмокоагулазу, колагеназу.

Резистентність. Холерний вібріон добре переносить низькі температури і заморожування. У льоді зберігається кілька місяців, у морській і річковій воді — кілька тижнів. У воді поверхневих водойм, мулі, організмі деяких гідробіонтів у теплу пору року можливе не тільки тривале збереження, а й розмноження вібріона. Добре виживає в стічних водах. Кип'ятіння вбиває його протягом однієї хвилини, швидко гине під впливом сонячного світла, висушування.

Збудник холери чутливий навіть до слабких концентрацій сірчаної та соляної кислот, а також до дезінфікуючих засобів. Вібріони *El-Tor* відрізняються більшою стійкістю.

Епідеміологія. Холера — антропонозне захворювання. *Джерелом інфекції* є хвора людина і вібріононосії, що виділяють величезну кількість вібріонів у навколишнє середовище. *Механізм передачі* — фекально-оральний. *Шляхи поширення* інфекції — водний, аліментарний, контактнo-побутовий. Провідний шлях передачі — водний.

Холера належить до групи карантинних інфекцій і може приймати характер епідемій і пандемій. Людство пережило шість пандемій холери, збудником яких був *Vibrio cholerae* (класичний). З 1961 р. набула поширення холера *El-Tor*, зумовивши сьому пандемію. Особливостями холери, спричиненої цим біоваром, є можливість тривалого вібріононосійства, часто трапляються стерті форми хвороби.

Патогенез. Зараження холерою відбувається через рот. Потрапивши в шлунок, частина холерних вібріонів гине в його кислому середовищі, вивільняючи ендотоксин. Потрапивши до тонкого кишечника, де лужне середовище і велика кількість продуктів розпаду білків (пептонів), вібріони активно розмножуються, виділяючи екзотоксин (холероген) і так званий фактор проникності, який відіграє певну роль у порушенні проникності судин і клітинних мембран кишкової стінки. Під дією холерогену в епітеліальних клітинах тонкого кишечника активізується фермент аденілциклаза, що сприяє посиленню синтезу аденозинмонофосфату, що призводить до підвищеної секреції електролітів і води з клітини до просвіту кишечника.

У результаті цього слизова оболонка тонкого кишечника починає виділяти величезну кількість ізотонічної рідини, яку не встигає всмоктувати товста кишка. Це служить причиною профузного проносу. Втрата рідини відбувається також внаслідок рясного блювання. Добовий об'єм випорожнень і блювотних мас може досягати 10 л і більше. Значна втрата організмом рідини і солей призводить до згущення крові, підвищення її в'язкості, зменшення об'єму циркулюючої крові, наростання гемодинамічних розладів, порушення тканинних обмінних процесів із розвитком ацидозу і гіпоксії тканин. Через різке зневоднення припиняється сечовиділення, що, в свою чергу, спричиняє уремичні явища. Неправильне лікування або відсутність його призводить до розвитку гострої ниркової недостатності і гіпокаліємії. Остання, в свою чергу, може спричинити атонію кишечника, гіпотонію, аритмію, зміни в міокарді.

Клініка. Інкубаційний період коливається від декількох годин до п'яти діб (частіше дві-три). Клінічна картина відрізняється великою різноманітністю — від найлегших проявів ентериту до тяжких форм, що протікають із різким зневодненням і закінчуються летально на 12 добу хвороби.

Ступінь дегідратації визначає різні клінічні форми холери: легку, середньої тяжкості, тяжку і надтяжку (алгідну).

Легка форма характеризується дегідратацією I ступеня: рідкі випорожнення і блювота у хворих з'являються не частіше п'яти разів на добу, загальна втрата рідини не перевищує 3% маси тіла. Такі хворі почуваються задовільно, скарги зводяться до відчуття слабкості, сухості в роті, спраги.

Середньої тяжкості — характеризується дегідратацією II ступеня (втрата рідини складає до 6% маси тіла): гострий початок з появи рідкого випорожнення, який частішає до 15–20 разів на добу, поступово втрачає каловий характер і набуває вигляду рисового відвару. До проносу приєднується рясне блювання. Швидко наростають явища зневоднення: шкіра суха і бліда, на дотик холодна, тургор її знижений. З'являються короткочасні судоми литкових і жувальних м'язів, м'язів рук, стоп. Виникає ціаноз губ і пальців рук, захриплість.

Тяжка форма — характеризується дегідратацією III ступеня (втрата рідини складає до 9% маси тіла): розвиток всіх симптомів зневоднення в перші 10–12 годин хвороби. Швидко наростає слабкість, ціаноз шкіри, риси обличчя загострюються.

Надтяжка форма — характеризується дегідратацією IV ступеня (втрата рідини доходить до 10% маси тіла і більше), відповідає найбільш тяжкій формі холери (алгідна форма): шкіра, зібрана в складки, які не розправляються («руки пралі»), голос беззвучний, очні яблука запалі, артеріальний тиск знижений, температура тіла 35–34,5 °С. Діурез різко зменшується, припиняється пронос і блювання, хворий втрачає свідомість, розвивається холерна кома. При відсутності лікування хвороба закінчується летально приблизно в 60% випадків.

Крім типової клінічної картини холери, трапляються інші форми захворювання, найбільш тяжкі з них — «суха» холера і блискавична. «Суха» починається раптово з явищ вираженої інтоксикації, підвищення температури тіла. Блювання і проносу немає. З'являється ригідність різних груп м'язів, розвивається судинно-серцева слабкість. Результати при цій формі захворювання часто летальні. Майже так само протікає блискавична холера, за якої крім тяжких загальних проявів виникають виражені кишкові розлади.

У деяких хворих під час реконвалесценції раптово підвищується температура, з'являються головний біль, неспокій, марення. Розвивається надзвичайно тяжке ускладнення — холерний тифоїд, у патогенезі якого відіграють роль підвищення проникності слизової оболонки кишок і активізація нормальної мікрофлори.

Імунітет. Після перенесеного захворювання залишається міцний імунітет: антитоксичний і антибактеріальний. Повторні захворювання бувають рідко.

Лабораторна діагностика. Мікробіологічний діагноз при холері має величезне значення і має бути проведений у найкоротші терміни з метою своєчасної організації санітарно-протиепідемічних заходів у разі виявлення хворих і вібріонотримувачів. У зв'язку з тим, що холера — особливо небезпечна інфекція, дослідження проводяться в спеціалізованих лабораторіях із

дотриманням усіх заходів, що забезпечують безпеку осіб, які виконують цю роботу.

Матеріал для дослідження: випорожнення, блювотні маси, секційний матеріал, а також вода, харчові продукти.

Методи лабораторної діагностики: мікроскопічний, бактеріологічний, серологічний, експрес-діагностика. Основний — бактеріологічний.

Діагностика холери здійснюється поетапно.

1-й етап. *Мікроскопічний метод.* Мікроскопія мазків із доставленого матеріалу. З випорожнень готують мазки, забарвлюють за Грамом або розведеним фуксином. У мазках виявляють вигнуті палички, розташовані у вигляді зграйок риб.

2-й етап. *Бактеріологічний метод.* Проводять посів досліджуваного матеріалу на 1% лужну пептонну воду. Через 6–8 годин на 1% пептонній воді з'являється зростання у вигляді помутніння і ніжної блакитної плівки. Проводять посів на лужний агар.

3-й етап. *Ідентифікація.* Вивчають колонії на лужному агарі: ідентифікують виділену культуру за морфологічними ознаками (в мазку); рухливості в препараті «вісяча крапля»; ферментативними властивостями на середовищах Гісса (відсутність ферментації арабінози), на м'ясо-пептонному желатині (воронкоподібне розрідження) і нітросоїндоловою пробою (рожеве забарвлення внаслідок появи нітросоїндолу під впливом холерного вібріона); антигенними властивостями в реакції аглютинації з 01 аглютинуючою сироваткою.

4-й етап. *Диференціація біоварів.* Для диференціації біовару *V. cholerae* і біовару *El-Tor* досліджують гемолітичні властивості виділеної культури, визначають її чутливість до поліміксину і бактеріофагів. Біовар *V. cholerae* еритроцити барана не гемолізує, чутливий до поліміксину і бактеріофагу Мукерджі четвертого типу. Біовар *El-Tor* спричиняє гемоліз баранячих еритроцитів, стійкий до поліміксину, лізується бактеріофагом

El-Tor II.

Остаточний висновок про виділену культуру надають через 36–48 годин.

Серологічний метод застосовують для ретроспективної діагностики (реакція аглютинації і непрямой гемаглютинації).

Експрес-діагностика: імунофлуоресцентний метод; реакція іммобілізації вібріонів 01 холерною сироваткою.

Лікування. Основними цілями терапії при холері є відновлення об'єму циркулюючої крові, електролітного складу крові, тканин і вплив на збудника.

При холері середньої тяжкості відновлення водно-сольового балансу здійснюється пероральним введенням глюкозосольових розчинів «Регідрон», «Ораліт». При тяжких формах внутрішньовенно вводять полііонні розчини «Дисоль», «Трисоль», «Квартасоль», «Ацесоль», «Хлосоль».

Після припинення блювання поряд із регідратацією проводять етіотропну терапію, призначаючи тетрациклін або левоміцетин.

Профілактика холери включає охорону державних кордонів від можливості проникнення захворювання і комплекс протиепідемічних заходів: виявлення хворих і вібріононосіїв, їх ізоляція, лікування, санація; нагляд за водопостачанням; боротьба із забрудненням водою; санітарно-просвітницька робота та ін.

Для *специфічної профілактики* населення використовують вакцини за епідпоказаннями: холерною вбитою вакциною або холерною комбінованою вакциною (холероген-анатоксин у поєднанні з О-антигеном холерного вібріона).

Збудник хелікобактеріозу

Хелікобактеріоз — інфекційне захворювання, що спричиняється бактеріями *Helicobacter pylori*, для якого характерне ураження шлунка і дванадцятипалої кишки з розвитком гастриту і виразки. Крім того, ці бактерії є додатковим фактором у розвитку раку шлунка.

Уперше *Helicobacter pylori* виділений у 1983 р. австралійськими вченими Б. Маршаллом і Р. Уорреном зі слизової оболонки шлунка хворих на хронічний гастрит, виразкову хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки. У 2005 р. за це відкриття вчені отримали Нобелівську премію. Той факт, що гастрит і виразка можуть мати інфекційне походження, став новою сторінкою в історії медичних досліджень. Виділення цього мікроорганізму

довело неспроможність теорії щодо стерильності слизової оболонки шлунка.

Таксономія. Збудник належить до родини *Campylobacteriaceae*, роду *Helicobacter*, який включає до 10 різних видів мікроорганізмів, але основним збудником захворювання у людини є *Helicobacter pylori*. Назва бактерії «хелікобактер пілорі» походить від «пілорі», що вказує на головне місце проживання — пілоричний відділ шлунка і «хеліко», що означає форму бактерії: гвинтоподібну, спіралеподібну.

Морфологія. Хелікобактер — грамнегативні, короткі, спіралеподібні (S-подібні) бактерії середніх розмірів, рухливі, на одному з кінців мають 4–5 джгутиків (лофотрихи). Старіючі бактеріальні клітини, а також у несприятливих умовах зовнішнього середовища (зміна температури, pH) або неправильному застосуванні антибіотиків бактерії мають здатність перетворюватися зі спіралеподібної у кокову форму. Це сприяє її виживанню і може бути важливим фактором в епідеміології інфекції. Кокоподібні форми бактерії мають здатність до адгезії до клітин епітелію шлунка, втрачають ферментативну і репродуктивну активність, у них редукується обмін речовин, що створює сприятливі умови для їх збереження в кишечнику і в зовнішньому середовищі, звідки вони можуть передаватися людині за допомогою фекально-орального механізму.

Фактори вірулентності. *H. pylori* має широкий набір факторів патогенності, більшість із яких добре адаптовані до умов паразитизму цього мікроорганізму в шлунку, забезпечуючи йому виживання в кислому середовищі і колонізацію слизової оболонки. До них належать джгутики, літичні ферменти, екзотоксини і так звана «інжекційна система». Наявність джгутиків, а також гладкої клітинної оболонки і спіралеподібної форми дозволяє мікроорганізму пересуватися і ховатися в товщі слизу. Секретовані бактерією в зовнішнє середовище літичні ферменти спричиняють розчинення захисного слизу і пошкодження слизової шлунка. Продукція різних екзотоксинів спричиняє ушкодження і загибель клітин слизової шлунка. Спеціальна «інжекційна система» здійснює впорскування в клітини слизової оболонки шлунка

різних ефекторних білків, що спричиняють запалення, підвищення продукції інтерлейкіну-8, пригнічення апоптозу і надмірний ріст певних типів клітин, що в підсумку підвищує ймовірність раку шлунка.

Культуральні властивості. *H. pylori* — мікроаерофіли, в строгих аеробних і анаеробних умовах не ростуть. Вимогливі до температури — оптимальна для їх росту температура 37 °С. Поживні середовища для культивування — кров'яний агар і сироваткові середовища. На щільних середовищах через 48–72 години утворюють дрібні (близько 1 мм), прозорі блискучі колонії, що містять бактерії спіралеподібної форми; по мірі старіння в колоніях починають переважати кокоподібні форми. У рідких середовищах хелікобактер утворює поверхневу блакитно-сіру плівку і незначну зміну середовища.

Антигенна структура. Хелікобактер містять О-антиген, Н-антиген і поверхневі білкові мембранні антигени, за якими визначають типоспецифічність збудника за допомогою моноклональних антитіл.

Резистентність. Будучи мікроаерофілом, хелікобактер здатний нормально функціонувати тільки на поверхні слизової оболонки під шаром слизу. Поза організмом бактерії дуже чутливі практично до будь-якого агресивного впливу (атмосферне повітря, дезінфектанти, підвищена температура). При дії дезінфектантів гинуть протягом декількох хвилин, при кип'ятінні — миттєво.

Епідеміологія. Джерело *H. pylori* — інфікована людина. *Helicobacter pylori* мешкає тільки в шлунку людини. Близько 60% населення земної кулі інфіковані цією бактерією. Далеко не кожна інфікована людина захворює на виразкову хворобу, проте серед хворих у більшості виявляється вказаний збудник. Зараження відбувається при контакті з інфікованою людиною.

Механізми передачі — фекально-оральний (через воду, їжу, брудні руки, посуд), орально-оральний (при поцілунках), контактнo-побутовий (через предмети побуту, засоби особистої гігієни), артифіціальний (через контаміновані бактеріями медичні інструменти, які використовуються при дослідженні шлунка і дванадцятипалої кишки при недотриманні правил їх знезараження).

Патогенез. Хелікобактер спричиняє інтенсивну запальну реакцію в слизовій оболонці шлунка і дванадцятипалої кишки з порушенням цілісності епітеліального шару і утворенням мікроабсцесів. Інтенсивність патоморфологічних проявів і тяжкість клінічного перебігу хронічного гастриту корелюють із масивністю обсіменіння тканин збудником. Після потрапляння в шлунок відбувається адгезія бактерії до клітин шлункового епітелію. Останнє обумовлене хемотаксисом бактерій до місць виходу сечовини і геміну, які використовуються для життєдіяльності мікробів. Розщеплювана уреазою бактерій сечовина перетворюється на аміак і вуглекислий газ, які створюють навколо колоній мікробів захисний шар, що оберігає їх від несприятливого рН у шлунку. Аміак є одним із факторів, що ушкоджують слизову оболонку шлунка. До інших ушкоджуючих шлунковий епітелій факторів належать цитотоксин і ціла низка високоактивних ферментів, що виділяють бактерії. Їх життєдіяльність переважно пов'язана лише з епітелієм шлункового типу. Тому патологія дванадцятипалої кишки (або інших відділів кишечника і стравоходу), обумовлена хелікобактером, можлива лише за наявності в них метаплазії шлункового типу.

Після адгезії бактерій до епітелію шлункового типу можливі два варіанти перебігу інфекційного процесу. *Перший* — виявлення мінімально виражених морфологічних змін слизової оболонки і безсимптомний перебіг. Але при цьому відзначається бактеріовиділення, а в разі розвитку вираженого імунodefіциту — виникнення симптомів хронічного гастриту. *Другий* — гострий гастрит, що супроводжується клінічною симптоматикою і характерною морфологією. Відзначається інфільтрація слизової оболонки шлунка сегментоядерними лейкоцитами і макрофагами, які фагоцитують частину хелікобактерів. Наслідком цього є виділення макрофагами медіаторів імунної відповіді і посилення запальної реакції. Після затухання гострих явищ, як правило, розвивається хронічна форма гастриту. Найбільші морфологічні зміни виявляються в антральній частині шлунка. Хронічний хелікобактеріозний гастрит є не тільки фактором ризику в розвитку виразкової хвороби, але і раку шлунка.

Клініка. У багатьох випадках інфекція може протікати безсимптомно. Типові форми захворювань: гастрит, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, аденокарцинома і лімфома шлунка. Клініка хелікобактеріозної інфекції не має будь-яких особливостей, що відрізняють її від інших гострих і хронічних захворювань шлунка і дванадцятипалої кишки. Інкубаційний період при гострому хелікобактеріозному гастриті становить від 3 до 7 діб. Відзначається диспептичний синдром. Крім болю або відчуття дискомфорту в епігастрії спостерігаються нудота і блювання, відрижка, температура тіла залишається нормальною, рідше субфебрильною. При цьому язик обкладений білуватим нальотом, дещо потовщений, із відбитками зубів по краях. Тривалість захворювання — 7–14 днів.

У більшості людей, які перенесли гостру форму хелікобактеріозної інфекції, спостерігається перехід захворювання в хронічний гастродуоденіт, що протікає із загостреннями, які нагадують картину виразкової хвороби дванадцятипалої кишки. Домінуючими в клініці загострення захворювання є диспептичний і больовий синдроми.

Виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки при хелікобактерній інфекції характеризуються більш тяжким перебігом і частими загостреннями, які провокуються різного виду імунодефіцитами, курінням, зловживанням алкоголем та ін. Серед численних ускладнень захворювання трапляються кровотеча, перфорація виразок, рубцева деформація дванадцятипалої кишки та ін. Летальність в основному пов'язана з ускладненими формами виразкової хвороби.

Лабораторна діагностика. Матеріал для дослідження — біоптати слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки.

Бактеріоскопічний метод — фарбування гістологічних зрізів і мазків — відбитків з біоптатів за Романовським—Гімзою, за Грамом. При мікроскопії хелікобактер має спіралеподібну форму. При темнопольній мікроскопії визначають характерну рухливість збудника.

Бактеріологічний метод (основний в лабораторній діагностиці хелікобактеріозу) — виділення культури бактерії на кров'яному агарі або сироваткових середовищах). Посіви

інкубують в анаеробних контейнерах до 7 діб при 37 °С в атмосфері, що містить 5% кисню і 10% вуглекислого газу. Колонії хелікобактер на поживних середовищах дрібні або достатньо великі, сірі прозорі.

Серологічний метод — виявлення титру антитіл до збудника у сироватці крові в реакціях РП, ІФА, РЗК, РНГА.

Експрес-діагностика — пряма РІФ (специфічне світіння бактерій у препаратах зі слизової оболонки) і *генодіагностика* — застосовують ПЛР для виявлення специфічних фрагментів ДНК *H. pylori* у матеріалі від хворого.

Лікування. Найбільш ефективний метод лікування — комплексне застосування антибіотиків і так званих інгібіторів протонної помпи, що знижують секрецію шлункового соку. Серед антибіотиків найбільш ефективні амоксицилін, кларитроміцин, азитроміцин, тетрациклін, левофлоксацин. Серед інгібіторів протонної помпи — омепразол, пантопразол та ін.

Профілактика. З огляду на значне поширення хелікобактеріозу в родинних осередках, необхідним є не тільки ретельне дотримання правил особистої гігієни в сім'ї усіма членами, а й проведення у них ерадикації збудника. Специфічна профілактика відсутня.

Синьогнійна паличка

Синьогнійна інфекція (піоціанози) — група інфекційних захворювань, що спричиняються умовно-патогенними мікроорганізмами з роду *Pseudomonas*, які протікають по типу пневмонії, менінгіту, ураження шлунково-кишкового тракту, різних гнійних процесів і сепсису.

Виникають вони переважно як госпітальні інфекції в хірургічних, опікових, урологічних, онкологічних та інших відділеннях як гнійно-запальне ускладнення ранового процесу чи інших оперативно-маніпуляційних втручань.

Синьогнійна паличка вперше описана у 1862 р. А. Люкке, а виділена у 1882 р. П. Жессаром.

Таксономія. Родина *Pseudomonaceae*, рід *Pseudomonas*. Серед чималої кількості мікроорганізмів, що входять до роду *Pseudomonas*, найбільшу важливість для медицини пред-

ставляють три види: *Ps. aeruginosa*, *Ps. mallei* (збудник сапу) і *Ps. pseudomallei*.

Морфологія. Синьогнійна паличка — це грамнегативна бактерія довжиною 1–3 і шириною 0,5–1 мкм. У мазках особини синьогнійної палички розташовуються поодинокі, парами або у вигляді коротких ланцюжків. Рухливі, монотрихи, спор не утворюють, при певних умовах культивування продукують капсулоподібну речовину — позаклітинний слиз, що оточує тонким шаром ззовні мікробну клітину. Трапляються *мукоїдні штами* (більш вірулентні), найчастіше виділяються від хворих на муковісцидоз, бронхоектатичну хворобу, рідше — при інших ураженнях бронхолегеневої системи.

Культуральні та ферментативні властивості. Синьогнійна паличка за типом дихання належить до факультативних анаеробів, добре росте на простих поживних середовищах при температурі 30–37 °С, але можливе культивування і при 42 °С.

На рідкому поживному середовищі утворює поверхнево розташовану характерну плівку сірувато-сріблястого кольору. На м'ясо-пептонному агарі формує п'ять різних типів колоній: плоскі неправильної форми; дрібні, прозорі з округлими рівними краями; складчасті («квітка маргаритки»); слизові; карликові, або точкові.

На щільних середовищах у багатьох штамів синьогнійної палички спостерігається *феномен райдужного лізису* (плівка на поверхні колоній, яка переливається всіма кольорами веселки).

Цукролітичні властивості у синьогнійної палички слабо виражені і практично обмежуються ферментацією глюкози. Протеолітична активність висока і виявляється здатністю розріджувати желатин, згорнуту кінську сироватку, а також гідролізувати казеїн. Родова ознака псевдомонад — здатність синтезувати цитохромоксидазу, а на 5% кров'яному агарі — формувати зони гемолізу.

Пігментоутворення. Характерною біологічною ознакою виду *Pseudomonas*, що значно спрощує ідентифікацію 70–80% штамів, є здатність синтезувати водорозчинний феназиновий пігмент — піоціанін, що забарвлює поживне середовище і пов'язки хворих в синьо-зелений колір. Крім того, переважна більшість штамів утворює зелений, флуоресцюючий в УФпроменях пігмент

піввердин, а деякі штами можуть виробляти й інші пігменти — червоний (піорубін), чорний (піомеланін) або жовтий (α -оксифеназин).

Антигенна структура. Синьогнійна паличка містить О-антиген (соматичний), що являє собою ендотоксин ліпополісахаридної структури, і Н-антиген (джгутиковий).

Фактори патогенності. Синьогнійна паличка продукує термолабільний екзотоксин А, ентеротоксин, містить ендотоксин ліпополісахаридної природи, а також ферменти вірулентності: гіалуронідазу, нейрамінідазу, гемолізину.

Резистентність. Синьогнійна паличка чутлива до висушування, дії хлоровмісних дезінфікуючих препаратів і високої температури. Стійка до дії йодоформу, фурациліну, діюциду, в анаеробних умовах життєздатність зберігає до двох тижнів.

Епідеміологія. Особливості поширення та клінічної циркуляції синьогнійної палички відповідають закономірностям епідеміологічних особливостей госпітальних інфекцій.

Патогенез і клініка. Синьогнійна паличка проявляє патогенність лише в ослабленому організмі, при потраплянні на місця з порушеними механізмами захисту або за участю в змішаних інфекціях. Це спостерігається при обсіменінні ранових і опікових поверхонь, проведенні люмбальної пункції, оперативних офтальмологічних втручань, використанні інфікованих респіраторів або іншого медичного інструментарію, катетеризації сечовивідних шляхів.

В основі патогенезу лежить розвиток гнійного запалення, що залежно від осередку ураження або зони інфікування клінічно виявляється менінгітами, некротизуючою пневмонією, уретроциститамі, пієлонефритами тощо. У дітей, ослаблених те онкологічних хворих нерідко розвивається сепсис, що завершується летально.

Імунітет. При синьогнійній інфекції формується маловиражений, короткочасний гуморальний і антимікробний імунітет. **Лабораторна діагностика.** Бактеріологічна діагностика си-

ньогнійної інфекції включає виділення чистої культури, видову ідентифікацію, внутрішньовидову або штамову диференціацію.

Для виділення чистої культури використовують селективні середовища з фурагіном, брильянтовим зеленим, пропонідом, етонієм або пеніциліном. Видову диференціацію здійснюють на підставі цитохромоксидазної проби з використанням набору СІП (система індикаторних папірців). Для ідентифікації безпігментних і слабопігментних штамів синьогнійної палички використовують середовища, що підсилюють пігментоутворення.

Серологічна діагностика включає методи двомірної імунодифузії, імуноелектрофорезу (ІЕФ), РПГА, РЗК, постановку опсонфагоцитарної реакції з використанням еритроцитів або латексу.

Лікування синьогнійної інфекції проводять поліміксинами В і М, гентаміцином, тобраміцином, амікацином, карбеніциліном, азлоциліном та ін. За необхідності застосовують вакцинотерапію хімічною рибосомальною вакциною або вакциною з білкового компонента ендотоксину.

Профілактика. Для попередження циркуляції синьогнійної палички використовують комплекс санітарно-протиепідемічних заходів, розроблених для госпітальних інфекцій.

Збудники зоонозних інфекцій

Зоонозні інфекції — інфекційні захворювання, узагальнена назва природно-осередкових інфекцій, тобто таких інфекційних захворювань, що звичайно поширені у тварин, але здатні іноді передаватися від тварин до людини.

Строгі зоонози — захворювання, властиві лише тваринам (чума великої рогатої худоби і свиней, чума собак та ін.). Зооантропонози — захворювання, при яких джерелом інфекції є тварини, але збудник може передаватися від хворих тварин до людини, тому хворіють і тварини, і люди (сказ, чума, туляремія, бруцельоз та ін.).

Збудник чуми

Чума («чорна смерть», з араб. «джумма» — боб; з лат. *pes - tis* — зараза) — гостре карантинне, природно-осередкове інфекційне захворювання, характеризується ураженням лімфатичної системи, шкірних покривів, слизових оболонок, легень, вираженою інтоксикацією.

Збудник виділений і описаний А. Іерсеном і Ш. Кітазато в 1894 р. під час епідемії чуми в Гонконзі.

Таксономія. Родина *Enterobacteriaceae*, рід *Yersinia*, вид *Yersinia pestis*.

Морфологія. Незважаючи на поліморфізм, типовою формою збудника є паличка овоїдної форми (закруглена з двох сторін, нагадує букву О), грамнегативна, біполярно пофарбована (з двох сторін), спор не утворює, нерухома, має капсулу.

Культуральні властивості. Факультативний анаероб, росте на простих поживних середовищах при знижених температурах (температура 29 °С є оптимальною). На МПБ ієрсинії утворюють осад і плівку, від якої спускаються нитки, що нагадують сталактити, на МПА утворюють R-форму колоній, типову для вірулентних бактерій, які мають ущільнений центр і нерівний фестончастий край, що нагадує мереживну хустинку.

Антигенна структура. Збудник має соматичний О-антиген (неспецифічний, загальний для всіх видів ієрсиній, а не тільки для збудника чуми) і капсульний, специфічний для вірулентних бактерій, що володіє імуногенними властивостями, які враховують при виготовленні вакцин.

Фактори патогенності. Збудник чуми надзвичайно вірулентний. До факторів вірулентності належать екзотоксин, званий мишачим, і безліч різноманітних ферментів агресії: гіалуронідаза, фібринолізин, гемолізін, коагулаза та ін.

Резистентність. Збудник добре переносить низькі температури: навіть у заморожених трупах зберігається до року. Кілька тижнів зберігає життєздатність на продуктах (зерно, хліб, овочі), 2–3 місяці у воді і молоці. Чутливий до високих температур, світла і дезінфікуючих засобів. Гине через хвилину в 2% розчині хлораміну.

Епідеміологія. Джерела чуми в природі — дикі гризуни і зайцеподібні. Під час епідемій сама людина може бути джерелом інфекції. Епідемії виникають при збільшенні популяції будинкових щурів, коли збудник поширюється серед них і може передаватися людині. *Механізми зараження* — трансмісивний, контактний, аліментарний, аерогенний.

При бубонній формі чуми зараження відбувається через укуси інфікованих бліх, особливо щурячих (*Xenopsylla cheopis*). В їх шлунку формується «блок» бактерій чуми, які розмножуються, і, крім того, відбувається селекція найбільш вірулентних варіантів. Зараження можливе і в результаті прямого контакту з інфікованими гризунами, кроликами і домашніми тваринами, особливо кішками. Зазвичай бубонна форма не заразна, якщо немає бліх, паразитуючих тимчасово на людині. При легеневій формі збудник проникає в органи дихання за допомогою повітряно-крапельного механізму від хворих людей або тварин чи при прямому контакті.

Патогенез. Вхідними воротами інфекції є шкіра, слизові оболонки очей, дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту. Поширюючись із вхідних воріт, збудник чуми проникає в регіонарні лімфовузли, де в результаті незавершеного фагоцитозу інтенсивно розмножується, спричиняючи їх збільшення (лімфаденіт), що супроводжується серозно-геморагічним запаленням із некрозом, у результаті чого збудник проникає в кров, спричиняючи першу генералізацію інфекції. Бактеріємія — постійне явище при чумі. З кров'ю збудник заноситься у внутрішні органи, спричиняючи їх запалення.

Клініка. Залежно від механізму зараження і вхідних воріт інфекції розрізняють такі клінічні форми чуми: шкірну, бубонну, шкірно-бубонну, легеневу і септичну.

Інкубаційний період — 2–6 днів при бубонній та 2–4 дні при легеневій формі чуми. Незалежно від клінічної форми особливістю клінічного перебігу чуми є відсутність продромального періоду: хвороба починається раптово, гостро, відразу з ознобу, температури 39–41 °С, головного болю, нудоти, блювоти, м'язового болю. Хворі або збуджені або навпаки — загальмовані. Поведінка нагадує поведінку при алкогольному отруєнні. Обличчя

бліде, що виражає страждання (*facies pestis*), язик потовщений, вкритий білою кіркою, печінка і селезінка збільшені, може бути кривава блювота і рідке криваве випорожнення. Відзначається ціаноз, шкіра суха і гаряча, на шкірі геморагічні ураження (частіше у вигляді петехій (точкові крововиливи), що в результаті проявляється на трупі у вигляді багряно-чорних плям, звідки і назва чуми — «чорна смерть».

Внаслідок інтоксикації в найближчі години уражається серцежно-судинна система. Крім загальних проявів хвороби з'являються симптоми, властиві різним її формам, які можуть бути провідними в клініці чуми.

Шкірна форма характеризується наявністю некрозу в місці укусу блохи, зустрічається рідко.

Бубонна форма — найбільш часта, характеризується збільшенням лімфатичних вузлів (бубони), які стають вкрай болючими, твердими. Бубони частіше бувають поодинокими, рідше — множинними, різної локалізації, але найчастіше вони зустрічаються на нижніх кінцівках (пахові), у паховій і шийній ділянках. Лімфовузли заповнюються гноем і можуть розкриватися.

Шкірна і бубонна форми чуми часто поєднуються (*шкірнобубонна форма*).

Легенева форма характеризується ураженням легень: у хворого проявляється кашель, спочатку прозоре мокротиння незабаром забарвлюється кров'ю.

Септична форма характеризується вираженою інтоксикацією і геморагічним синдромом. Геморагії знаходять на шкірі, слизових оболонках, у внутрішніх органах — нирках, печінці, кишечнику. З'являються гематурія, кривава блювота, кривавий пронос, носові, легеневі кровотечі.

Імунітет. Після перенесеного захворювання імунітет стійкий тривалий.

Лабораторна діагностика. Матеріалом для дослідження є вміст бубонів при бубонній формі, виділення виразок — при шкірній формі, випорожнення — при кишковій формі, слиз із зіву і мокрота — при легеневій формі, кров — при септичній формі. Лабораторна діагностика включає два етапи:

1-й етап — попередній висновок, проводять у спеціальних лабораторіях у протичумних костюмах з дотриманням строгого протиепідемічного режиму в роботі. Використовують методи:

а) *мікроскопічний* — забарвлення мазків, фіксованих у суміші Нікіфорова, забарвлених за Грамом або метиленовим синім за Лефлером. Позитивний результат — біполярно пофарбовані овоїдні палички;

б) *серологічний* — РПГА, РТПГА, РН;

в) *експрес-діагностика* — РІФ.

2-й етап — остаточний висновок, застосовують бактеріологічний і біологічний методи.

Бактеріологічний метод — при вирощуванні на поживних середовищах з метою пригнічення супутньої мікрофлори додають барвник генціановий фіолетовий. Враховують культуральні особливості ієрсиній (на МПА — колонії у вигляді мереживної хусточки, на МПБ — осад і плівка, від якої спускаються нитки, що нагадують сталактити).

Біологічний метод — зараження досліджуванім матеріалом морських свинок. Позитивний результат при чумі — загибель морських свинок на 5–7 день. Для прискорення діагностики заражених тварин вбивають на 2–3 день і з їх органів виділяють культуру збудника чуми.

Проводять фагодіагностику.

Лікування. Етіотропна терапія. Препаратом вибору є стрептоміцин. Ефективні тетрациклін і хлорамфенікол. Для зняття інтоксикації застосовують гемодез, розчин глюкози, плазму, сольові розчини. Специфічна терапія — імуноглобулін і специфічний фаг.

Профілактика. *Специфічна* — вакцинація за епідеміологічними показниками. Вакцинують певні професійні групи людей (геологи, біологи, мандрівники, лабораторні працівники) сухою живою вакциною EV (імунітет до року). *Загальна профілактика* полягає в ізоляції хворих і спостереженні за контактними особами. Система профілактичних заходів включає так звані три Д: дезінфекцію, дератизацію та дезінсекцію.

Збудник бруцельозу

Бруцельоз — зоонозне інфекційно-алергічне захворювання, характеризується лихоманкою, ураженням опорно-рухового апарату, нервової, серцево-судинної, урогенітальної та інших систем. Має схильність до хронічного перебігу.

Виявив і описав збудника у 1886 р. англійський бактеріолог Д. Брюс на острові Мальта, виділивши його з селезінки померлої людини.

Таксономія. Рід *Brucella*. Виділяють шість видів: *Brucella melitensis* (джерела — вівці, кози) — найбільш патогенна для людини, *Brucella abortus bovis* (корови), *Brucella abortus suis* (свині). Інші види трапляються рідко (*Br. canis* — від собак, *Br. ovis* — від овець і *Br. neotomae* — від гризунів).

Морфологія. Бруцели — дрібні бактерії, розміром 0,5– 0,7 мкм, мають форму коків (бруцели свиней — форму дрібних паличок), грамнегативні, нерухомі, не утворюють спор і капсул (деякі штами іноді утворюють капсули).

Культуральні властивості. *Br. melitensis* і *Br. suis* виділяють при звичайному посіві в аеробних умовах, а *Br. abortus* ростуть тільки в присутності 10% CO₂ (капнофіл). Для бруцел переважно використовують печінкові середовища. Їх культивують при температурі 37 °С, рН 6,6–7,4. Бруцели ростуть дуже повільно: на печінковому агарі утворюють круглі гладкі з перламутровим відтінком колонії, на печінковому бульйоні — покаламутнення, осад. Бруцели добре культивуються у жовтковому мішку 10–12-денних курячих ембріонів.

Антигенна структура. У бруцел виявлено два специфічних антигени — А і М, а також неспецифічний, спільний для всіх бруцел О-антиген. Співвідношення антигенів для бруцел різних видів неоднакове. Бруцели мають загальні антигени з холерним вібрионом і туляремійними бактеріями.

Фактори вірулентності. Бруцели виявляють високу інвазію (можуть проникати в організм навіть через непошкоджені шкіру і слизові оболонки), виробляють ендотоксини (гематоксини). Бруцели належать до внутрішньоклітинних паразитів, розмножуються і можуть тривалий час перебувати всередині клітин ретикулоендотеліальної системи.

Епідеміологія. Основні джерела інфекції: дрібна та велика рогата худоба, свині, рідше — олені, коні, верблюди, мули, собаки, кішки тощо. *Механізми зараження:* контактний, фекально-оральний (аліментарний), аспіраційний. Від хворої людини до здорової бруцели не передаються. У поширенні бруцельозу людина є кінцевою ланкою. Людина найчастіше заражається аліментарним шляхом через молоко (від кіз, овець, корів) і молочні продукти, а також контактним шляхом (заражаються в основному ветеринарний і зоотехнічний персонал). В умовах сільського господарства відзначається сезонність захворювання — в період отелення овець і кіз (березень-травень).

Патогенез. Збудник проникає в організм через слизові оболонки (дихальних шляхів, травного тракту, очей), шкіру (пошкоджену, неушкоджену). У місцях проникнення бактерій будь-які зміни відсутні. Подальший розвиток хвороби пов'язаний із надходженням бактерій у кров, при цьому інтенсивність бактеріємії різна. Через кров і лімфу бруцели потрап ляють у лімфатичні органи, де захоплюються фагоцитами або вільно циркулюють у крові. Слідом за первинним надходженням бруцел у кров (фаза первинної генералізації), послідовно настають фаза множинних осередкових локалізацій і фаза екзовогнищового обсіменіння, під час якої розвивається повторна, частіше багаторазова ендогенна генералізація. Таке багаторазове надходження в кров'яне русло збудників, продуктів їх життєдіяльності і розпаду (ендотоксинів) обумовлює характерний комплекс алергічних проявів на фоні сенсibiliзації організму.

Ендотоксин впливає на вегетативну нервову систему, обумовлюючи відповідну симптоматику гострого і хронічного бруцельозу. Алергічні зміни можливі і практично відбуваються в різних ділянках тканин органів і навіть цілих систем. Відзначають активацію ретикулоендотеліальної системи (утворення бруцельозних гранулом у сполучнотканинних прошарках паренхіматозних органів, м'язах, суглобових сумках), причому різні травматичні впливи можуть виявитися факторами, що провокують повторний викид збудника в кров і нову хвилю ендотоксинемії, обумовлюючи відповідну симптоматику гострого і хронічного бруцельозу.

Клініка. Інкубаційний період близько трьох тижнів і відповідає фазі лімфогенного занесення, іноді подовжується до двох і більше місяців. Для захворювання характерний хвилеподібний перебіг із рецидивами. Початок гострого періоду захворювання відповідає фазі гематогенного заносу (первинної генералізації). Цей період характеризується різким, до 39–40 °C підвищенням температури, гарячковим станом, ознобом, різко вираженою пітливістю, блідістю шкірних покривів, іноді — появою розеолезного або геморагічного висипання.

Для лихоманки характерні значна тривалість (кілька тижнів), повторні нападоподібні підвищення температури з ремісіями, а також неправильний тип добової температурної кривої зі значними коливаннями. Відзначається дифузне збільшення лімфатичних вузлів до розмірів горошини. З боку нервової системи в період лихоманки спостерігається збудження, ейфорія, безсоння, в періоди ремісії — м'язова млявість, апатія, пригнічений стан, порушення сну, тягучі болі в кінцівках, адинамія. Потім розвивається фаза полівогнищевих локалізацій, за якою слідує фаза повторної багаторазової генералізації і реактивноалергічних змін. При цьому спостерігаються різні симптоми ураження нервової, опорно-рухової та інших систем організму.

Опорно-рухова, або кістково-суглобова система при бруцельозі уражується яскраво і особливо часто. Відзначаються поліартрити, бурсити, остеоартрити, спондилоартрити тощо. Частота залучення в процес опорно-рухової системи перевищує 90%. Зміни в серцево-судинній системі більш виражені при хронічних формах інфекцій: розвивається дифузне ураження міокарда, підвищується проникність капілярів. У 80% хворих на гострий бруцельоз відзначається збільшення печінки і селезінки. Зміни в нервовій системі при бруцельозі знаходять відображення в усіх фазах хвороби і при всіх її клінічних формах. Можуть бути залучені різні відділи периферичної (ураження сідничного, плечового нервів, поперекові радикулоневрити) і центральної нервової системи (головний біль, безсоння, дратівливість, ейфоричність, депресія).

Імунітет. Як правило, стійкий, нестерильний, перехресний (виробляється після захворювання до всіх видів бруцел).

Лабораторна діагностика. Матеріал для дослідження: кров, спинномозкова і навколосуглобова рідини, сеча, молоко і молочні продукти.

Бактеріологічний метод — виділяють уринокультуру (із сечі), мієлокультуру (зі спинномозкової рідини), але найчастіше — гемокультуру (з крові). Для цього взяті безпосередньо від хворого венозну кров висівають на печінковий бульйон і печінковий агар. Бруцели ростуть дуже повільно, результати відзначають через 30 діб (на агарі круглі гладкі з перламутровим відтінком колонії, на печінковому бульйоні — покаламутнення, осад).

Серологічний метод — РА (реакції аглютинації Райта, Хеддельсона), РПГА, РЗК, реакція Кумбса, РІФ.

Алергічний метод — алергопроба з бруцеліном (реакція Бюрне).

Лікування. Етіотропна терапія — при гострій формі антибіотики широкого спектра дії: тетрациклін, рифампіцин, рідше стрептоміцин і левоміцетин. Патогенетична терапія — антигістамінні (димедрол, супрастин), седативні, протизапальні препарати (вольтарен, індометацин), вітаміни, анальгетики. При хронічній формі антибактеріальні засоби використовують лише в разі рецидиву і загострення.

Профілактика. Специфічну профілактику проводять живою бруцельозною вакциною серед людей загрозливого контингенту.

Загальна профілактика складається з комплексу ветеринарних, господарських та санітарно-медичних заходів, спрямованих на нагляд за сільськогосподарськими тваринами, знезараження об'єктів зовнішнього середовища, продуктів, сировини тваринного походження.

Збудник туляремії

Туляремія — природно-осередкова інфекційна хвороба, якій притаманні лихоманка, лімфаденіт, доброякісний перебіг.

Збудник туляремії відкритий у 1912 р. Г. Мак-Коєм і Ш. Чепінім у районі Туляре (Каліфорнія).

Таксономія. Збудник туляремії — *Francisella tularensis*.

Морфологія. Збудник туляремії — дрібні (0,3–0,5 мкм), грамнегативні кокобактерії, нерухомі, не утворюють спор, мають

капсулу. За Романовським–Гімзою забарвлюються в бузковий колір.

Культуральні та ферментативні властивості. За типом дихання належать до строгих аеробів. Не ростуть на простих поживних середовищах, вимагають додавання цистину, яєчного жовтка, печінки, селезінки, мозку; оптимальний температурний режим — 36–37 °С, рН 7,0–7,2. На цистеїновому агарі утворюють колонії молочно-білого кольору.

Туляремійні бактерії також добре ростуть у жовтковому мішку курячого ембріона.

Фактори вірулентності. Виробляють токсини (ендотоксин), ферменти агресії (фібринолізин) і фактор дифузії, природа якого повністю не з'ясована.

Резистентність. У зерні збудник зберігається до 130 днів, у ґрунті — 10, в трупах гризунів — 90, за низьких температур — більш трьох місяців. Чутливий до формаліну, спирту, нагрівання, прямих сонячних променів (гинуть через 30 хвилин).

Епідеміологія. *Резервуаром* у природі і *джерелом інфекції* є дикі і домашні тварини (вівці, верблюди, кішки, собаки, свині). Найбільшу небезпеку становлять гризуни (ондатри, піщанки, кроти, ховрахи, лісові та будинкові миші, щури). *Механізми передачі* збудника — трансмісивний (через укуси кліщів, бліх, комарів, гедзів), контактний (при контакті з хворою твариною), фекально-оральний (аліментарний) при вживанні в їжу заражених продуктів), аерогенний (повітряно-пиловий при вдиханні інфікованого пилу).

Людина практично на 100% сприйнятлива до цієї інфекції, причому збудник може проникати через мікротріщини шкіри, неущожені слизові оболонки шлунково-кишкового тракту і дихальні шляхи. Хвора людина є незаразною для здорових.

Патогенез. При безлічі механізмів зараження і шляхів передачі туляремії входними воротами інфекції служать шкіра, слизові оболонки очей, рота, дихальних шляхів, ШКТ, але первинні запальні зміни тут виникають рідко. Подальше поширення збудника відбувається з потоком лімфи.

Незалежно від форми у патогенезі туляремії виділяють кілька стадій: проникнення і первинна адаптація збудника; фаза

лімфогенного занесення; фаза первинних регіональновогнищевих і загальних реакцій (первинні бубони); фаза бактеріємічного прориву, гематогенних метастазів і генералізації; фаза вторинної полівогнищевості (вторинні бубони); фаза реактивно-алергічних змін; фаза зворотного метаморфозу і одужання. Перелічені стадії не є обов'язковими в кожному конкретному випадку, важливе значення має імунобіологічний стан організму. Інфекційний процес може зупинитися на перших етапах, що відіграє певну роль при проведенні раціональної терапії.

Патогенетично в основі утворення туляремійних бубонів лежать реактивні запальні зміни в лімфатичних вузлах у результаті лімфогенного занесення бактерій, які затримуються там при фільтрації лімфи і в процесі фагоцитозу, розмножуються, частково гинуть, вивільняючи ендотоксин, що спричиняє аденіт. Туляремійний бубон являє собою регіональний поліаденіт. Вторинні бубони виникають гематогенно і територіально не пов'язані з локалізацією вхідних воріт інфекції. Будь-яка форма туляремії є хворобою всього організму, в основі її проявів лежить специфічна ендотоксинемія і сума реактивних проявів із боку серцево-судинної, нервової систем, обміну речовин та ін.

Клініка. Інкубаційний період складає від трьох до семи діб, іноді — до трьох тижнів. Основні клінічні форми туляремії: бубонна, виразково-бубонна, очно-бубонна (при зараженні через шкіру і слизові очей); ангінозно-бубонна і абдомінальна (кишкова, при зараженні через рот); легенева (при зараженні через дихальні шляхи); генералізована (первинно-септична — при будь-якому шляху зараження, особливо в ослаблених осіб).

Розрізняють легкі, середньої тяжкості, тяжкі форми хвороби. При цьому до категорії легких відносять атипові, стерті, афебрильні і абортівні випадки. За тривалістю перебігу — гостра і затяжна форми (до шести місяців і довше).

При будь-якій формі туляремія починається гостро, як правило, без продромального періоду. Виявляється багатоповторюваним ознобом, високою температурою, головним і м'язовим болем, запамороченням, загальною перевтомою, в більш тяжких випадках — блюванням, кровотечею з носа, затьмаренням свідомості і маренням. Тривалість лихоманки може коливатися від

п'яти-семи до 30 і більше днів, але частіше обмежується двома-трьома.

Бубони бувають поодинокі і множинні. Їх результати — різні: розсмоктування, нагноєння, виразка з подальшим рубцюванням або склеротизація (стійке ущільнення внаслідок заміни тканини вузла сполучною тканиною). Розсмоктування бубонів йде повільно і хвилюподібно — поліпшення змінюється загостреннями. Загальна тривалість бубонної форми може становити три-чотири і більше місяців. Оскільки туляремія належить до інфекційно-алергічних захворювань, можуть спостерігатися вторинне висипання алергічного характеру, еритеми, папули, везикули, петехії різноманітної локалізації.

Імунітет. Стійкий і тривалий, за характером — клітинний і гуморальний

Лабораторна діагностика. Внаслідок спільності симптомів з бруцельозом, чумою, сибіркою, грипом, малярією та ін. вирішальна роль належить лабораторним дослідженням.

Матеріал для дослідження: пунктат бубону, гнійні виділення слизової очей, вміст шкірної виразки, слиз із зіву, кров.

Методи діагностики:

» *серологічний* — РА (реакція аглютинації). Вона вважається позитивною при титрі 1:100 і вище, аглютиніни виявляються з другого тижня захворювання. До прискорених методів орієнтовної серологічної діагностики відносять крово-крапельну реакцію аглютинації. Можна використовувати мікросерореакцію. Вона стає позитивною з дев'ятого-десятого дня хвороби і полягає у випаданні пластівців при змішуванні краплі сироватки крові хворого з нерозведеним туляремійним діагностиком;

» *біологічний* — зараження патологічним матеріалом білих мишей або морських свинок із подальшою ідентифікацією мікроорганізмів за допомогою туляремійної аглютинуючої сироватки;

» *алергічний* — внутрішньошкірна алергічна проба з тулярином належить до високоспецифічного і раннього тесту, дає позитивну відповідь на третій-п'ятий день хвороби;

» *бактеріологічний* — посів матеріалу на цистейновий агар з глюкозою, на середовища з мозкової, печінкової тканини.

Лікування. Етіотропне — антибіотики широкого спектра дії: тетрациклін, аміноглікозиди, левоміцетин.

Профілактика. *Специфічна* — проводять вакцинацію живою вакциною, наскірною, одноразово в межах площі епізоотичного району. Імунітет зберігається до п'яти років. *Загальна профілактика* — контроль за природними осередками інфекції, зокрема знищення гризунів і переносників, оранка, осушення території діючого осередку.

Збудник сибірки

Сибірка — гостре інфекційне захворювання, що характеризується лихоманкою, ураженням шкірних покривів, лімфатичного апарату, інтоксикацією.

Збудник уперше описаний у 1849 р. А. Поллендером. У Росії ця хвороба була названа у зв'язку з великою епідемією на Уралі в 1786–1788 рр.

Таксономія. Родина *Bacillaceae*, рід *Bacillus*, вид *Bacillus anthracis* (*anthracis* — чорний, вуглевик, при шкірній формі формується карбункул чорного кольору).

Морфологія. Великі, грампозитивні, нерухомі палички, розташовуються у вигляді ланцюжків, утворюють капсули і спори.

Культуральні властивості. Збудник — факультативний анаероб, росте на простих поживних середовищах при 35–37 °С. На МПБ відзначають зростання у вигляді грудки вати, при цьому сам бульйон залишається прозорим. На МПА виростають колонії у вигляді R-форми (нагадують гриву лева або голову медузи). При додаванні пеніциліну до бульйонної культури з наступною мікроскопією мазка бацили сибірки розпадаються на кулясті форми, що нагадують намисто з перлів.

При висіві на м'ясо-пептонний желатин зростання сибіркових паличок нагадує перекинуту ялинку.

Ферментативні властивості. Значно виражені цукролітичні, меншою мірою — протеолітичні властивості.

Антигенна структура. Представлена трьома антигенами: соматичним, капсульним і протективним. Останній входить до складу не самого збудника, на відміну від двох інших антигенів, а є компонентом сибіркового токсину. Вагомість антигенів неоднозначна. Соматичний складається з полісахаридів,

термостабільний, не володіє імуногенними властивостями, але має важливе діагностичне значення, на його виявленні в трупному матеріалі базується діагностична реакція — реакція термопреципітації (за Асколі). Протективний — володіє, з одного боку, імуногенними властивостями, з іншого — сприяє прояву активності сибіркового токсину.

Фактори вірулентності. Капсула і екзотоксин. *Капсула* пригнічує захисну функцію фагоцитів макроорганізму. *Токсин* складається з трьох компонентів: летального, набрякового факторів і протективного антигену, позбавленого токсичності, але активізує перші два.

Резистентність. Вегетативні форми збудника чутливі до високих температур, світла, дезінфікуючих засобів. Спори збудника досить стійкі в зовнішньому середовищі і трупному матеріалі, зберігають життєздатність у ґрунті до десятків років, стійкі до високих температур і дезінфікуючих засобів, витримують автоклавування при 110 °C протягом 10 хвилин.

Епідеміологія. *Джерела інфекції* — хворі або загиблі від сибірки тварини (велика рогата худоба, коні, свині, свійська птиця, рідше шури, кішки). Різні предмети (ляльки, іграшки, прикрашені інфікованим волоссям або шкурами) можуть бути факторами передачі збудника інфекції. Як правило, шкірна форма сибірки — результат контакту людини з інфікованими тваринами, тушами, волоссям, іграшками, ґрунтом. Легенева форма — результат вдихання спор. Шлунково-кишкова — результат вживання зараженого м'яса. Мухи-джигалки і гедзі можуть бути механічними переносниками збудника. Випадкова інфекція може бути і у лабораторних працівників.

Механізми передачі збудника сибірки: контактний, аерогенний, повітряно-пиловий, фекально-оральний (аліментарний), трансмісивний.

Патогенез. Вхідні ворота інфекції — шкіра, слизові оболонки дихальних шляхів, рідше шлунково-кишкового тракту. Залежно від механізму зараження розрізняють шкірну, кишкову, легеневу і септичну форми. Незалежно від вхідних воріт на першій стадії хвороби відбувається захоплення спор макрофагами і занесення їх лімфатичними шляхами до найближчих лімфатичних вузлів, де

спори проростають, перетворюються на вегетативні форми. Останні активно розмножуються, спричиняючи стан бактеріємії. При цьому виділяється екзотоксин, з чим пов'язаний розвиток другої стадії — токсемії, яка супроводжується серцево-судинними розладами (зниження концентрації кисню в крові, підвищена проникність кровоносних судин), набряком легенів.

Клініка. Розрізняють локалізовану і генералізовану форми сибірки. Генералізована може виникати первинно, або як наслідок локалізованої форми.

Локалізована форма. Може виявлятися у вигляді шкірної і вісцеральної (легеневої і кишкової) форм. Інкубаційний період — 2–7, рідше 12 днів.

Шкірна форма характеризується утворенням сибіркового карбункула — виразки чорного кольору на відкритих частинах тіла (обличчя, шия, кисті рук) (див. вкл. VIII). Спочатку з'являється плямочка червоного кольору, що схожа з укусом комах. Подальша еволюція — папула (вузлик), потім пухирець завбільшки з горошину, заповнений кров'яною рідиною, після розтину — виразка з чорним дном (типовий карбункул), що послужило приводом назвати хворобу вуглевиком. Центральна ділянка карбункула оточена намистом із дрібних пухирців. Характерною особливістю сибіркового карбункула є його безболісність. Ця форма супроводжується лімфаденітом, підвищенням температури до 40 °С, слабкістю серцевої діяльності. По мірі одужання на місці карбункула формується струп, який до четвертого тижня відторгається.

Легенева форма протікає у вигляді тяжкої бронхопневмонії. Супроводжується слабкістю серцевої діяльності, задишкою, кашлем з кров'яним мокротинням.

Кишкова форма супроводжується крововиливами з осередками некрозу в кишечнику, проносом, блюванням, лихоманкою.

Генералізована форма супроводжується ураженням легень, селезінки, кишечника, кісткового мозку. Захворювання починається гостро з лихоманки, головного болю, слабкості, блювання. Бактеріємія і токсикоз призводять до гіпоксії, шоку,

набряку головного мозку, що закінчується летально на третій день хвороби.

Імунітет — стійкий клітинний (фагоцитарний) і гуморальний (антитіла виробляються до протективного антигену).

Лабораторна діагностика. Залежно від клінічної форми сибірки матеріал для дослідження: вміст карбункула, мокротиння, фекалії, сеча, кров.

Методи діагностики: *бактеріоскопічний* — мазки з патологічного матеріалу забарвлюють за Грамом, Рома новським—Гімзою. Позитивний результат — великі грампозитивні палички, розташовані ланцюжками.

Експрес-діагностика — реакція імунофлуоресценції (РІФ). Проводять люмінесцентну мікроскопію мазків — відбитків, оброблених специфічною флуоресцюючою сироваткою. При позитивній реакції виникає зеленувате світіння.

Бактеріологічний — посів на МПА, МПБ. Проводять тест на «перлове намисто».

Біологічний — зараження білих мишей, морських свинок патологічним матеріалом. Відзначають їх загибель на 2–3 добу на фоні генералізації процесу

Серологічний — реакція ELISA, виявлення чотирикратного підвищення титру антитіл у сироватці хворих. Трупний матеріал, хутряна і шкірна сировина, з яких важко виділити сибіркові бацили, піддають серологічному дослідженню (реакція Асколі).

Шкірно-алергічна проба. Введення антраксину під шкіру в разі позитивної реакції спричиняє гіперемію й інфільтрат.

Лікування. Етіотропна терапія. Препаратом вибору є пеніцилін. При тяжких формах поєднують пеніцилін і цепорин, ефективні стрептоміцин, еритроміцин. Специфічна терапія — протисибіркова сироватка або імуноглобулін.

Профілактика. *Специфічна:* жива вакцина СТІ (розроблена санітарно-технічним інститутом, Росія), строго за епідеміологічними показниками. Вакцину застосовують для щеплення як свійських тварин, так і людей, які належать до груп ризику. Тривалість імунітету — три роки. *Загальна профілактика* — ветеринарний контроль, знезараження загиблих від інфекції тварин.

Збудники кампілобактеріозу

Кампілобактеріоз — зоонозна гостра кишкова інфекція, що супроводжується лихоманкою і ураженням шлунково-кишкового тракту.

Збудник кампілобактеріозу великої рогатої худоби відкритий у 1918 р. Ш. Смітом. Уперше ці мікроорганізми були виділені від людей Р. Вінцентом у 1947 р.

Таксономія. Родина *Spirillaceae*, рід *Campylobacter* (означає кручена, крива бактерія). У природному резервуарі існує понад 10 патогенних видів. У патології людини мають значення види *C. fetus*, *C. coli*, *C. lari*, *C. concisus* і *C. sputorum*.

Морфологія. Кампілобактери — тонкі, спіральні зігнуті палички розмірами $0,2\text{--}0,5 \times 0,5\text{--}8$ мкм), що мають форму коми або S-подібну, іноді в мазку нагадують букву «З», у вигляді «крил метелика» при з'єднанні двох клітин у короткий ланцюжок. Грамнегативні, спор і капсул не утворюють, рухливі (моно- або амфітрихи). Завдяки джгутикам здійснюють штопороподібні або гвинтові поступальні рухи. Часто в складі присутні плазмиди, з якими пов'язана стійкість до антибіотиків.

Культуральні властивості. Кампілобактери — мікроаеро- і капнофіли, тобто для росту їм необхідна підвищена концентрація CO_2 . Ростуть на складних поживних середовищах (м'ясні, печінкові, кров'яні) з додаванням селективних антибіотиків, температурний оптимум культивування становить 42°C . На щільних середовищах кампілобактери утворюють дрібні колонії двох типів — такі, що «розповзаються», з нерівними краями або блискучі опуклі, з рівними краями.

Антигенна структура. Мають О-, Н- і К-антигени, для серотипування має значення О-антиген.

Фактори вірулентності. Ентеропатогенність пов'язана з інвазивною здатністю і продукцією ентеротоксинів, схожих на холероген (токсин, що виробляється холерним вібрионом), який спричиняє діарею, пошкодження слизової товстого кишечника. Інфекційна доза для людини становить усього 500 бактерій; для людини може бути небезпечною навіть контамінація близько 4 КУО (колонієутворюючих одиниць) на 1 г м'яса тварин.

Резистентність. Сприйнятливі до дії високих температур, гинуть при нагріванні до 60 °С протягом 1–15 хвилин; при пастеризації (71–77 °С) — протягом 15 секунд; при кип'ятінні — протягом декількох секунд. Бактерії чутливі до висушування, УФ-і прямих сонячних променів, низьких і високих значень рН, дезінфікуючих засобів.

Епідеміологія. *Джерела інфекції:* основні — сільськогосподарські тварини, додаткові — домашні тварини, хворі люди, міські птахи (в тому числі водоплавні), гризуни.

Механізми передачі — фекально-оральний (аліментарний, водний), контакт но-побутовий, іноді вертикальний. Випадки захворювання реєструються протягом усього року, але частіше в літньо-осінні місяці. Факторами передачі інфекції служать різноманітні харчові продукти (м'ясо птиці, яловичина, свинина, молоко та ін.), які не пройшли достатньої термічної обробки або вдруге контаміновані внаслідок порушення технології приготування, недотримання умов і термінів зберігання та реалізації продукції.

Вакуумна упаковка харчових продуктів, напівфабрикатів і готових страв сприяє виживанню кампілобактерів і навіть (за певних умов) їх розмноженню. Кампілобактерії погано витримують аерацію і нагрівання, найбільшу небезпеку представляють свіжа харчова сировина і контаміноване молоко. Іноді джерелом інфекції виступають хворі люди та бактеріоносії. У вагітних жінок можлива трансплацентарна передача інфекції, що призводить до загибелі плода. Інтенсивне виділення збудників із фекаліями зберігається протягом шести-семи тижнів. Носійство виявляється у 1–15% людей.

Патогенез. Вхідними воротами інфекції є слизові оболонки травного тракту. Кампілобактерії потрапляють до травного тракту, спричиняючи ураження тонкого і товстого кишечника у вигляді абсцесів, виразок, крововиливів. Потім відбувається фаза бактеріємії з подальшим інфікуванням внутрішніх органів.

Клініка. Інкубаційний період коливається від двох до семи діб. Продромальний період короткий — до 24 годин: відзначаються загальна слабкість, млявість, анорексія. Клінічний період характеризується гострим початком — підвищення

температури до 38 °С і вище. Типова загальна інтоксикація, болі в м'язах і суглобах, головний біль, нудота і блювання. Діарейний синдром розвивається з перших годин захворювання: часті випорожнення, фекалії з домішкою крові і слизу, тенезми. Тривалість захворювання — від доби до трьох тижнів. У дітей і ослаблених дорослих може розвинутися септична форма з тяжкими ураженнями печінки і селезінки. Найчастішим ускладненням після перенесеної інфекції є реактивний артрит, що розвивається через один-два тижні після зникнення симптомів діареї; можливі також ускладнення у вигляді пневмонії, тромбофлебиту, ендокардиту, менінгіту.

Імунітет нестійкий. Після спонтанного одужання у 25% реконвалесцентів через 7–12 днів можливий рецидив захворювання.

Лабораторна діагностика. Матеріал для дослідження: випорожнення, кров, вода, молоко, змиви з предметів тощо.

Методи діагностики:

» *експрес-діагностика* (ПЛР);

» *мікроскопічний* (орієнтовний) — забарвлення мазка з матеріалу 1% водним фуксином протягом 10–20 секунд. Тоді як для фарбування більшості інших бактерій потрібно 2–5 хвилин, у мазку за цей короткий час (10–20 секунд) встигають змінити колір тільки кампілобактери. Звертають увагу на характерне у вигляді крил метелика, рідше С-подібна форма розташування в мазку;

» *бактеріологічний* (основний) — особливістю методу є максимально швидкий посів матеріалу (фекалій) на багаті амінокислотами поживні середовища: кров'яний, залізо-еритритний агар. Ідентифікацію проводять за морфологічними і біохімічними особливостям збудників;

» *серологічний* — РА (реакція аглютинації), реакція мікроаглютинації, НПГА.

Лікування. Одужання зазвичай настає без застосування антибактеріальної терапії; для лікування середньотяжких і тяжких форм — етіотропна терапія (антибіотики: еритроміцин, тетрациклін, левоміцетин). Ці збудники чутливі до налідиксової кислоти, на відміну від мешканців слизової шлунка *Helicobacter*

pylori, що відіграють етіологічну роль у виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки.

Профілактика. *Специфічна* — не розроблена. *Загальна* — дотримання санітарно-гігієнічних норм зберігання і кулінарної обробки продуктів харчування.

Збудники бактеріальних респіраторних інфекцій

Збудники туберкульозу

Туберкульоз (бугорчатка, сухоти, фтиза) (лат. *tuberculum* — горбок, рос. — чахотка) — різноманітне за своїми проявами тяжке інфекційне захворювання, у патоморфологічній основі якого лежить утворення специфічних горбків з їх подальшою казеозною еволюцією.

У 80–90% випадків туберкульоз вражає органи дихання (легені, бронхи, плевру, гортань), але можливе також ураження головного мозку (туберкульозний менінгіт), кишечника, сечостатевої системи (нирок, сечового міхура, яєчників, яєчок), надниркових залоз, кісток, суглобів, шкіри, тобто практично всіх органів і тканин.

Збудник відкрив у 1882 р. німецький вчений Роберт Кох, який згодом отримав за це відкриття Нобелівську премію з фізіології і медицини 1905 р., тому бактерія відома як «паличка Коха».

Історія. Туберкульоз відомий з глибокої давнини. Сліди туберкульозного ураження виявлено в останках кісток стародавніх людей, а також в єгипетських муміях. Опис хвороби знаходили в єгипетських ієрогліфах, старих перських книгах, індійських Ведах. Перший опис хвороби, яку ми називаємо туберкульоз, можна знайти в працях давньогрецького лікаря Гіппократа (460–377 до н. е.). Лікар-вчений середньовіччя Абу Алі Ібн-Сіна (Авіценна) (980–1037), якого називали «глава лікарів», відносив туберкульоз до спадкових хвороб. Про заразність туберкульозу вперше повідомив у 1546 р. відомий в історії культури фізик, астроном, поет і лікар Джироламо Фракасторо. Основні клінічні та патоморфологічні характеристики туберкульозу були детально описані на початку XIX ст. французьким ученим Рене Лаеннеком.

Французькі бактеріологи й імунологи Альбер Кальметт і Жан-Марі Каміль Герен вперше розробили протитуберкульозну вакцину, відому нині як вакцина БЦЖ (BCG — *Bacille de Calmette et de Gueren*). Це була одна з перших живих бактеріальних вакцин з ослабленого штаму мікобактерій туберкульозу. Вчені протягом 13 років вирощували культуру мікобактерій бичачого типу на картоплі з жовчю. За 13 років вони провели 230 пасажів мікобактерій з інтервалами в два тижні, в результаті чого штам втратив початкову вірулентність. Цей штам застосували для вакцинації морських свинок і кроликів, пізніше великої рогатої худоби і мавп. Таким чином, вони встановили, що вирощений ними штам мікобактерій має імуногенні властивості проти туберкульозу. Кальметт і Герен разом із Б. Вайль-Алле в 1921 р. уперше застосували вакцину БЦЖ у новонародженої дитини. У 1924 р. у Франції було вакциновано вже більше 300 немовлят, матері яких хворіли на туберкульоз.

В Україні вакцинація новонароджених застосовувалася з 1925 р., а з 1948 р. впроваджена обов'язкова ревакцинація неінфікованих мікобактеріями дітей.

У 1943 р. американський вчений родом з української Вінниччини Зельман Ваксман відкрив стрептоміцин — перший препарат, який знищував мікобактерії туберкульозу. У 1952 р. був відкритий ефективніший антимікобактеріальний препарат ізоніазид (з групи гідразидів ізонікотинової кислоти ГІНК). У 1957 р. був відкритий третій антимікобактеріальний препарат — рифампіцин.

Таксономія. Збудник туберкульозу належить до родини *Mycobacteriaceae*, рід *Micobacterium*, порядок *Actinomycetae*. До цього роду також належать близько 200 інших видів мікобактерій. Найчастіше туберкульоз у людини спричиняє *M. tuberculosis* (людський вид), рідше — *M. bovis* (бичачий вид). Нетуберкульозні мікобактерії спричиняють захворювання, які називаються мікобактеріозами.

Морфологія. Типові за формою туберкульозні бактерії мають вигляд тонких паличок, прямих або злегка вигнутих, нерідко з потовщеннями на кінцях, і містять одне або декілька кислотостійких включень (зерна Муха). Для мікобактерій

характерний поліморфізм — залежно від впливу факторів зовнішнього середовища, наявності та вираженості вірулентності вони можуть мати не тільки типову паличкоподібну, але і ниткоподібну, гіллясту, кокоподібну форми, утворювати *L*-форми і форми, які фільтруються.

Туберкульозні бактерії є грампозитивними за будовою клітинної стінки, але погано фарбуються за Грамом, оскільки містять значну кількість ліпідів, у зв'язку з чим використовується спеціальний метод забарвлення Циля—Нільсена. При мікроскопії мазків із культур, що вирости на поверхні поживного середовища, визначають так звані «коси» або сплетення (джуги), в яких мікробні клітини зчеплені між собою особливою кислотостійкою ліпідною речовиною — *корд-фактором*, що має відношення до вірулентності мікобактерій (див. вкл. VII).

Хімічний склад. У клітинній стінці є високий вміст ліпідів (жирні кислоти, воски, фосфатиди). Мікобактерії туберкульозу містять до 40,8% ліпідів. Саме туберкулоліпіди, як основний компонент хімічної структури, визначають морфологічні, тинкторіальні, біохімічні, біологічні та патогенні властивості мікобактерій туберкульозу, а також їх резистентність. Мікобактерії туберкульозу володіють значною кислото-, спирто- і лугостійкістю, а також їм притаманне явище незавершеного фагоцитозу.

Структурну основу туберкулоліпідів визначають міколові кислоти — поліланцогові кислотостійкі жирні кислоти, сконцентровані переважно в клітинній стінці мікобактерій. Також значну роль у формуванні патогенних властивостей відіграють тригліцериди, туберкулофосфатиди, туберкуловоски (А, В, С і D).

Так званий корд-фактор — основний токсичний компонент туберкульозних бактерій входить до складу воску С. Його кількісний вміст корелює з вірулентністю, а також зі швидкістю розмноження збудників у макрофагах, які перетворюються в епітеліодні клітини. Разом з тим корд-фактор має й імунобіологічні властивості — при введенні в чутливий організм здатний забезпечити ефект, що наближається до вакцини БЦЖ.

Білки і нуклеїнові кислоти складають до 56% сухої мікробної маси. Одним із найбільш вивчених видів мікобактеріальних білків

є туберкулін — продукт метаболізму мікобактерій, широко використовуваний у діагностиці туберкульозної інфекції.

Антигенна структура. Патогенні для людини туберкульозні бактерії (людський і бичачий види) мають однотипну антигенну структуру. Саме тому для специфічної профілактики туберкульозу у людини з високою ефективністю використовується вакцина БЦЖ, отримана А. Кальметтом і К. Гереном із високовірулентного штаму *Valle* (бичачий вид). Антигени складаються з білкових фракцій, ліпідів, фосфатидів і полісахаридів.

Фактори патогенності. Справжні екзо- і ендотоксини у туберкульозних бактерій відсутні. Вірулентність мікобактерій значною мірою пов'язана з вищезгаданими ліпідами клітинної стінки. Це корд-фактор, що складається з міколових кислот і спирту фтіоцеролу; фосфатиди; фтіонова, туберкулостеаринова і туберкулопальмітинова кислоти, воски С і D.

Резистентність. Ліпіди відіграють важливу біологічну роль у забезпеченні резистентності мікобактерій до несприятливих впливів навколишнього середовища і макроорганізму. Завдяки їм мікобактерії стійкі до дії кислот, лугів, антисептиків, висушування. У шлунковому соку вони зберігають життєздатність протягом 6 годин, у проточній воді — більше року, в дистильованій — до місяця, в ґрунті — до 6 місяців, у висушеному мокротинні, на сторінках книг — 2–3 місяці. У зовнішньому середовищі вони здатні зберігати життєздатність при температурі 23 °С до 7 років, при –76 °С до 180 днів. Туберкульозні палички чутливі до нагрівання (гинуть при 60 °С протягом 30–50 хвилин, при 80 °С — протягом 5 хвилин, при кип'ятінні протягом 5 хвилин). Сухий жар (100 °С) інактивує бацилу протягом години. У молоці мікобактерії гинуть протягом 15–20 хвилин при температурі 60 °С. Прямі сонячні промені спричиняють загибель мікобактерій через 60 хвилин, ультрафіолетові – через 3–5 хвилин. 5% розчин фенолу вбиває їх протягом 5–6 годин.

Культуральні властивості. Туберкульозні бактерії за типом дихання належать до облигатних аеробних, оптимум зростання — при 37,5 °С і рН середовища 6,0–8,0.

Особливості ліпідного складу туберкульозних бактерій визначають їх відмінні культуральні потреби — прояв ростових

якостей на поживних середовищах, до складу яких входить гліцерин.

«Золотим стандартом» поживного середовища, офіційно визнаним у багатьох країнах для вирощування мікобактерій, є яєчне середовище Левенштейна—Йєнсена. Елективними поживними середовищами для туберкульозних бактерій можуть служити гліцериновий агар, гліцеринова картопля, м'ясо-пептонно-гліцериновий бульйон, гліцерино-яєчні середовища Петроньяні, Дерсу, Петрова, Виноградова та середовище Сотона.

На щільних поживних середовищах ріст відбувається в *R*-формі, колонії з'являються через 3–8 тижнів, на вигляд шорсткі, з потовщеною, зморшкуватою поверхнею і тонкими, нерівними краями, які за формою нагадують цвітну капусту, крихти хліба. На рідких поживних середовищах ріст виявляється через 10–14 діб у вигляді тонкої, ніжної, блакитної плівки, яка потім потовщується, набуває брудно-сірого або брудно-жовтого кольору, зморщується, намокає і опускається на дно.

У мікобактерій туберкульозу виявлені протеолітичні ферменти, що розщеплюють білок (у лужному і кислому середовищах), ліпази, фосфатази, каталази, дегідрогенази, а також ферменти, що розщеплюють алкоголь і гліцерин.

Епідеміологія. У багатьох економічно розвинених країнах захворюваність на туберкульоз та смертність від нього значно знизилися. Однак туберкульоз залишається дуже поширеним захворюванням. Зараз боротьба з туберкульозом ускладнилася через зростання ВІЛ-інфекції та поєднання її з туберкульозом, а також у зв'язку з розвитком полі- і мультирезистентних форм туберкульозу.

Джерелом інфекції головним чином є хвора людина, можливе інфікування від хворих тварин — великої та дрібної рогатої худоби.

Механізми передачі. Основний механізм передачі (90–95%) — аерогенний. Менш значимі — фекально-оральний (харчовий) — в основному через молочні та м'ясні продукти, контактно-побутовий і внутрішньоутробний. Є також дані про контактний шлях передачі при проникненні збудника через шкіру, кон'юнктиву очей, мигдалини.

Основний *фактор передачі* — інфекційний (бактеріальний) аерозоль. При кашлі, чханні, сміху, розмові в повітря викидаються дрібні крапельки слини, що містять мікроорганізми. Таким чином у повітрі утворюється інфекційний аерозоль з розмірами частинок 3–5 мкм, що досягає альвеол. Ці крапельки можуть довго утримуватися в повітрі, а також переноситись його потоками на різні відстані. При цьому вірулентність мікобактерій в аерозолі зберігається протягом 6 годин. Мікобактерії можуть бути рознесені з повітрям від хворого при кашлі на відстань 2 м, при чханні на 9 м. Найбільш небезпечний інфекційний аерозоль повітря закритих непровітрюваних приміщень.

Патогенез. Доля збудника в організмі визначається якістю та кількістю мікобактерій туберкульозу, масивністю інфекції, а також станом макроорганізму, його імунологічною компетентністю, реактивністю. Природна резистентність людини до туберкульозу добре виражена. Вона може бути знижена факторами як ендогенного, так і екзогенного характеру.

Туберкульоз тривалий час розвивається в організмі людини без будь-яких зовнішніх ознак. У цей період мікобактерії туберкульозу починають розмножуватися в легенях або інших органах, а імунна система намагається зупинити або сповільнити цю агресію. Коли ступінь ураження органу досягає значних розмірів, людина починає відчувати нездужання.

Потрапляючи в організм, мікобактерії туберкульозу поширюються гематогенним, лімфогенним, бронхогенним або іншим шляхом, після чого фіксуються в органах і тканинах. У зоні фіксації через розмноження збудника виникають специфічні інфільтрати, що складаються з епітеліоїдних і гігантських клітин, а потім формується специфічний горбок, що складається з фагоцитуючих елементів.

Вірулентні *M. tuberculosis* після фагоцитозу макрофагами не руйнуються, а розмножуються в них і можуть спричиняти загибель самих фагоцитів. У своєму розвитку туберкульозні горбки можуть піддаватися сирнистому розкладанню (*казеозний некроз*). У результаті розплавлення такого осередку в ураженому органі утворюються порожнини (*каверни*).

Клініка. Ознаками туберкульозу можуть бути кашель тривалістю більше двох тижнів, рясне нічне потовиділення, слабкість, безпричинна втрата ваги, підвищення температури тіла до 37 °С і більше без видимої причини, тривалістю більше тижня, в деяких випадках можливі кровохаркання, болі в грудній клітці, задишка. При наявності хоча б декількох із перелічених симптомів необхідно провести обстеження на туберкульоз.

Розрізняють первинний і вторинний туберкульоз. *Первинний* туберкульоз, як правило, виникає в дитячому або підлітковому віці, характеризується гострим перебігом, вираженими лімфаденопатіями, наявністю тенденції до зворотного розвитку. *Вторинний* туберкульоз у дорослих розглядають як реінфекцію. Для нього характерне ураження верхівок легень, невиражена лімфаденопатія, хронічний затяжний перебіг.

Серед клінічних форм виділяють первинний туберкульозний комплекс, туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, туберкульозну інтоксикацію, міліарний, гематогеннодисемінований, вогнищевий, інфільтративний, фіброзно-кавернозний, циротичний туберкульоз, туберкульозний плеврит, казеозну пневмонію.

Первинний туберкульозний комплекс має досить різноманітні клінічні вияви. Іноді виявляється тільки з нечіткими показниками інтоксикації. Він може протікати безсимптомно, і тільки виявлення петрифікованих осередків (осередок Гона) у легенях свідчить про те, що було захворювання. Осередок Гона є невеликою (розміром від шпилькової головки до вишні) капсулою зі сполучної тканини, в якій відкладаються солі кальцію. Це зарубцоване місце можна виявити на рентгенограмі грудної клітки.

Імунітет при туберкульозі є нестерильним, забезпечується системою клітинного імунітету, для свого прояву потребує наявності в організмі життєздатних мікобактерій. Протитуберкульозний імунітет завжди проявляється через алергічні реакції, що відображають рівень відповідних захисних реакцій клітинного імунітету на збудник.

Лабораторна діагностика. Основні методи: бактеріоскопічний і бактеріологічний, молекулярно-генетичний,

серологічний та алергологічний (туберкулінодіагностика). Диференціювати екзогенний та ендогенний характер зараження дозволяє фаготипування мікобактерій. Матеріали для дослідження: мокротиння (найчастіше), гній, спинномозкова або плевральна рідина, сеча, випорожнення, виділення ран, пунктати лімфатичних вузлів.

Бактеріоскопічний метод — забарвлення за методом Циля—Нільсена дозволяє виявити в мазку мікобактерії. З доставленого матеріалу на предметному склі готують мазок розміром 1×2 см і такої товщини, щоб через нього можна було бачити газетний шрифт на відстані 10–15 см. У препаратах, забарвлених за методом Циля—Нільсена, мікобактерії туберкульозу мають вигляд яскраво-рожевих довгих тонких паличок на синьо-блакитному фоні.

Бактеріологічний метод — виділення чистої культури збудника захворювання, його ідентифікація і визначення чутливості до протитуберкульозних препаратів. Матеріал перед посівом піддають спеціальній обробці (деконтамінації) з метою пригнічення росту неспецифічної мікрофлори, яка може в ньому знаходитися, і, разом з тим, максимального збереження життєздатності *M. tuberculosis*. Обробку матеріалу проводять лужними розчинами, фосфатом натрію або сірчаною кислотою.

Після обробки матеріал засівають на щільне поживне середовище Левенштейна—Йєнсена для виділення чистої культури. Позитивний результат можна отримати не раніше, ніж через три тижні. Ідентифікацію отриманої чистої культури проводять за культуральними, біохімічними і серологічними властивостями.

Сучасні технології дозволяють використовувати для діагностики туберкульозу автоматичні і напівавтоматичні системи на основі рідких поживних середовищ із застосуванням спеціальних індикаторів зростання. Це скорочує терміни отримання позитивного результату аналізу, що дозволяє своєчасно призначити адекватне лікування і провести протиепідемічні заходи.

Молекулярно-генетичний метод. Для прискореного виявлення випадків туберкульозу використовують два технологічних

підходи: полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) у режимі реального часу і метод гібридизації (технологія ДНК-стріп). Ці методи дозволяють визначити наявність у досліджуваному матеріалі збудника і визначити його чутливість до основних протитуберкульозних препаратів протягом декількох годин.

Серологічний метод — РЗК (реакція зв'язування комплементу), РНГА (реакція непрямой гемаглютинації з еритроцитами барана, навантаженими полісахаридом або туберкуліном), призначені для виявлення специфічних антитіл у сироватці хворих на туберкульоз.

Алергічний метод — шкірна туберкулінова (алергічна) проба Манту в основному застосовується для діагностики активного туберкульозу у дітей. При внутрішньошкірному введенні туберкуліну алергічна реакція виявляється розвитком папули через 24, 48, 72, 96 годин і дозволяє оцінити наявність або відсутність інфікованості, стан імунітету після щеплення, а також може бути ознакою захворювання на туберкульоз. Відсутність папули — показник неінфікованості і необхідності проведення вакцинації; папула розміром 5–7 мм — слабо позитивний результат, який свідчить про наявність достатнього протитуберкульозного імунітету; 8–12 мм — позитивний результат і 13–20 мм — різко позитивний результат, вимагає диференціації інфікованості і розвитку туберкульозного процесу. Останнє досягається урахуванням *віражу* туберкулінових реакцій двох або багаторазових постановок внутрішньошкірних туберкулінових проб з інтервалом 30–45 днів. Якщо при повторному введенні туберкуліну розміри папули зберігаються, віраж ураховується як негативний, що виключає наявність та розвиток туберкульозного процесу; при збільшенні розмірів папули підтверджується діагноз туберкульозу.

Лікування. Тактика лікування хворих на туберкульоз органів дихання залежить від морфологічних змін у легенях і виявлення мікобактерій у мокротинні. У хворих із деструктивним процесом і бактеріовиділенням вона більш інтенсивна у порівнянні з хворими на туберкульоз без бактеріовиділення і деструктивних змін у легенях.

Повний курс лікування туберкульозу триває не менше шести місяців і включає в себе два етапи. *Перший етап* — це інтенсивне лікування. Його проводять чотирма препаратами I ряду в стаціонарі протягом чотирьох місяців для припинення розмноження мікобактерій туберкульозу і значного зменшення бактеріальної популяції в організмі хворого. Проведена терапія усуває гострі прояви хвороби, припиняє бактеріовиділення і у більшості хворих приводить до загоєння каверн у легенях. *Другий етап* — це підтримуюча терапія, яка проводиться для закріплення досягнутих результатів двома препаратами I ряду амбулаторно. Мета лікування на другому етапі полягає у забезпеченні сталого клінічного ефекту і попередженні загострення процесу.

Найбільш поширені дві класифікації протитуберкульозних препаратів: за показаннями до їх призначення (I і II ряд) і за антимікобактеріальною активністю.

Протитуберкульозні препарати I ряду (ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, етамбутол) мають високий рівень протитуберкульозної дії, але до них збудник швидко набуває стійкість. Їх призначають хворим з уперше виявленим туберкульозом і рецидивами захворювання, що виділяють мікобактерії, чутливі до даних препаратів.

Протитуберкульозні препарати II ряду (канаміцин, амікацин, офлоксацин (ципрофлоксацин), етіонамід (протіонамід), ПАСК, циклосерин, капреоміцин, тіоацетазон та ін.) — менш активні, проте здатні чинити бактеріостатичну дію на мікобактерії туберкульозу, стійкі до протитуберкульозних препаратів I ряду. Їх призначають тільки в індивідуалізованих схемах хіміо терапії тим хворим, у яких визначено медикаментозну резистентність мікобактерій до препаратів I ряду або погану їх переносимість.

Розподіл протитуберкульозних препаратів на препарати I і II ряду забезпечує дотримання стандартних схем хіміотерапії туберкульозу для профілактики розвитку медикаментозної резистентності мікобактерій туберкульозу.

За *активністю* протитуберкульозні препарати поділяють на три групи: *найбільш ефективні* (ізоніазид, рифампіцин), *помірно ефективні* (канаміцин, амікацин, етамбутол, піразинамід,

офлоксацин, ципрофлоксацин, етіонамід, протіонамід, капреоміцин, циклосерин), *менш ефективні* (ПАСК, тіоацетазон).

Медикаментозна резистентність МБТ є одним із факторів, які знижують ефективність антибактеріальної терапії.

Профілактика. Займає важливе місце в комплексі заходів, спрямованих на боротьбу з туберкульозом, і включає специфічну профілактику (вакцинація і ревакцинація БЦЖ) і неспецифічну (соціальну, санітарну, хіміопрофілактику).

Специфічна профілактика. Особливе місце в епідеміологічному контролі поширення туберкульозу належить профілактичній вакцинації, яка здійснюється за допомогою живої ослабленої (атенуйованої) вакцини ліофільно висушеної культури апатогенного штаму мікобактерій туберкульозу бичачого типу. Вона має вигляд білої висушеної маси. Вакцина БЦЖ має визначальну імунобіологічну властивість «залишкової вірулентності», тобто здатність приживатися в організмі, спричиняти локальні, специфічні для туберкульозу патоморфологічні зміни у вигляді формування туберкульозних горбків із безказеозним розвитком, алергізувати організм і надавати йому специфічну несприйнятливість до туберкульозу. В СРСР протитуберкульозну вакцинацію почали проводити з 1929 р., коли в Харківському НДІ вакцин і сироваток була підтверджена безпека та ефективність вакцини.

З введенням обов'язкових планових щеплень туберкульоз став епідеміологічно контрольованим захворюванням. Календар щеплень розроблений з урахуванням того, що життєздатність вакцинного штаму зберігається в організмі п'ять років, і складається з вакцинації та ревакцинації, які проводять в Україні в пологовому будинку на третій день після народження, а ревакцинація — в сім років. Ревакцинації підлягають діти з негативною реакцією туберкулінової проби Манту. Дітям, яким не була проведена вакцинація в першу добу життя, щеплення проводять протягом перших двох місяців у дитячій поліклініці без попередньої туберкулінодіагностики. Дітям старше двох місяців перед щепленням проводять проби Манту з туберкуліном. *Неспецифічна профілактика* захворювання полягає в проведенні широких загальних санітарно-оздоровчих заходів, спрямованих на

зміцнення здоров'я населення і підвищення опірності організму до туберкульозної інфекції; посилення специфічної профілактики туберкульозу шляхом розширення протитуберкульозної вакцинації і ревакцинації; поліпшення оздоровчої роботи в осередках туберкульозної інфекції; виявлення туберкульозу на ранніх стадіях захворювання; підвищення ефективності лікування хворих на туберкульоз; оптимізація роботи протитуберкульозних закладів (диспансерів, лікарень, санаторіїв, санаторних шкіл-інтернатів); проведення заходів по боротьбі з туберкульозом великої рогатої худоби, свиней, птахів у частині недопущення інфікування людини.

Соціальна профілактика спрямована на оздоровлення умов зовнішнього середовища, підвищення матеріального добробуту населення, зміцнення здоров'я населення, поліпшення харчування та житлово-побутових умов, розвиток фізичної культури і спорту, проведення заходів по боротьбі з алкоголізмом, наркоманією, курінням та іншими шкідливими звичками.

Санітарна профілактика переслідує мету попередити інфікування мікобактеріями туберкульозу здорових людей, зробити безпечним контакт із хворим на туберкульоз в активній формі (особливо з бактеріовиділенням) оточуючих його людей у побуті і на роботі. Важливою складовою частиною санітарної профілактики є проведення соціальних, протиепідемічних та лікувальних заходів у осередку туберкульозної інфекції (в сім'ї і будинку хворого на туберкульоз, який виділяє мікобактерії). Особлива увага приділяється гігієні кашлю — хворому слід носити маску в приміщенні, мати спеціальну плювальницю, прикривати при кашлі рот і ніс хусткою.

Критеріями епідемічної небезпеки осередку туберкульозної інфекції є масивність і сталість виділення хворим мікобактерій, сімейно-побутові умови проживання хворого, поведінка хворого, загальна культура і санітарна грамотність хворого та оточуючих його людей. На основі цих критеріїв осередки туберкульозної інфекції за ступенем епідемічної безпеки розподіляють на три групи. Залежно від групи визначають обсяг і зміст профілактичних заходів у осередку.

Хіміопрофілактика — застосування протитуберкульозних препаратів із метою попередження туберкульозу в осіб, що піддаються найбільшій небезпеці зараження і захворювання на туберкульоз. Виділяють первинну і вторинну хіміопрофілактику. *Первинна хіміопрофілактика* проводиться для запобігання захворювання на туберкульоз неінфікованих осіб, які не реагують на туберкулін, але знаходились у контакті з хворими на туберкульоз, що виділяють мікобактерії. *Вторинна хіміопрофілактика* проводиться інфікованим особам, які позитивно реагують на туберкулін і не мають клініко-рентгенологічних проявів туберкульозу.

Для хіміопрофілактики застосовують ізоніазид щодня або протягом не менше двох місяців особам, які не хворіли на туберкульоз і знаходяться в контакті з хворим, що виділяє мікобактерії у осередках туберкульозної інфекції. Особам, які вилікувалися від туберкульозу, рекомендовано проводити хіміопрофілактику двома хіміопрепаратами — комбінація ізоніазиду і етамбутолу або піразинаміду. Тривалість курсу хіміопрофілактики становить 2–3 місяці, а при збереженні епідемічної небезпеки її повторюють два рази на рік.

У осіб, вилікуваних від хіміорезистентного туберкульозу, та у осередках туберкульозної інфекції, де хворі виділяють хіміорезистентні мікобактерії, хіміопрофілактику проводять препаратами, до яких збережена чутливість мікобактерій.

Збудник дифтерії

Дифтерія — гостре інфекційне захворювання, яке характеризується утворенням нальотів у місці інвазії збудника, частіше на слизових оболонках ротоглотки та дихальних шляхів, загальною інтоксикацією, ураженням серцево-судинної, нервової систем і нирок. Шкідлива дія на органи і тканини обумовлена токсином, виділеним збудником у місці його локалізації.

Збудник дифтерії — *Corynebacterium diphtheriae* відкритий Е. Клебсом і Ф. Леффлером. Е. Клебс у 1883 р. виявив збудник у плівках з ротоглотки, через рік Ф. Леффлер виділив його в чистій культурі. Через кілька років було виділено специфічний дифтерійний токсин (Е. Ру та А. Єрсен, 1888).

Захворювання відоме з часів глибокої давнини, про нього згадують у своїх працях Гіппократ, Гомер, Гален. Протягом багатьох століть неодноразово змінювалась назва хвороби: «смертельна виразка горлянки», «сирійська хвороба», «петля ката», «злоякісна ангіна», «круп».

На Україні з кінця 70-х рр. і особливо в 90-х рр. ХХ ст. на фоні зниження колективного антитоксичного імунітету, перш за все у дорослого населення, збільшилася захворюваність на дифтерію. Цю ситуацію зумовили дефекти вакцинації і ревакцинації, зміна біоварів збудника на більш вірулентні і погіршення соціально-економічних умов життя населення. У 1994–1996 рр. щодня реєструвалися смертельні випадки. Але за допомогою масової вакцинації спалах захворювання вдалося звести нанівець. У роки найвищого підйому захворюваності показник бактеріологічного підтвердження клінічного діагнозу дифтерії перевищував 80%. У 1994 р. в Україні на дифтерію захворіло 3003 людини, що в 27,55 разу перевищує рівень захворюваності в 1990 р. З 1995 р. почалося поступове зниження цього показника і в 1998 р. зареєстрований найнижчий рівень захворюваності за всі роки епідемії.

Таксономія. Родина *Actinomycetaceae*, рід *Corynebacterium*, вид *Corynebacterium diphtheriae*.

Морфологія. Коринебактерії дифтерії — злегка зігнуті невеликі тонкі палички, розмірами від 1 до 6 мкм завдовжки і від 0,3 до 0,8 мкм в діаметрі, з невеликими булавоподібними потовщеннями на кінцях, в яких знаходяться зерна волютину. Не утворюють спор, капсул, джгутиків, грампозитивні.

Незважаючи на виражений поліморфізм (можуть бути короткі, розгалужені, грушоподібної форми), типова форма — в мазках розташовуються попарно, під прямим або гострим кутом один до іншого (у вигляді латинської V), що пояснюється своєрідним типом поділу клітин шляхом зламу («клацаючий тип» поділу), на відміну від несправжньопозитивних паличок (палички Гофмана), для яких характерне паралельне розташування в мазку у вигляді частоколу. Часто за розташуванням дифтерійні палички нагадують вигляд розчепіrenих пальців.

На кінцях дифтерійних паличок — здуття, що надають їм схожість із булавою, звідки і назва роду (*coryna* — булава). Для

дифтерійних бактерій характерна метахромазія — нерівномірне забарвлення палички у зв'язку з більш інтенсивним фарбуванням зерен волютину, які зосереджені на кінцях паличок і сприймають будь-який аніліновий барвник інтенсивніше, ніж цитоплазма. При фарбуванні спеціальними методами — за Леффлером або Нейссером — сама паличка забарвлюється в темножовтий, а зерна волютину — в темно-синій або синьо-чорний колір.

Культуральні властивості. Збудник дифтерії — аероб або факультативний анаероб. Температурний оптимум 37 °С, рН 7,6–7,8. Гетеротроф, тобто належить до групи бактерій, які потребують для свого росту органічні речовини. На простих поживних середовищах росте погано. Поживні середовища, використовувані для вирощування коринебактерій, повинні містити як джерела вуглецю і азоту амінокислоти — аланін, цистин, метіонін та ін. У зв'язку з цим селективними середовищами для культивування є ті, які містять тваринний білок: кров, сироватку, асцитичну рідину. Для вирощування використовують елективні сироваткові середовища (Ру і Леффлера) і середовища з телуритом калію: крово-телуритове (середовище Клауберга), сироватко-телуритове (середовище Тиндаля) та ін.

Колонії на середовищах Ру і Леффлера опуклі, блискучі, їх ріст нагадує шагреневу шкіру, на телуритових середовищах внаслідок відновлення металевого телуру з телуриту калію колонії набувають темного кольору.

За культуральними, ферментативними та іншими властивостями розрізняють три біовари коринебактерій дифтерії: *gravis*, *mitis*, *intermedius*. На телуритовому середовищі бактерії типу *gravis* утворюють колонії пласкі, великі, з радіальною смугастістю і зубчастими краями, сірувато-чорного кольору. Токсигенні штами коринебактерій дифтерії відносять до цього біовару.

Колонії коринебактерій дифтерії типу *mitis* більш дрібні, опуклі, блискучі, гладкі, чорного кольору. Штами цього типу, як правило, менш токсигенні та інвазійні, ніж коринебактерій біовару *gravis*. Тип *intermedius* займає проміжне положення.

Ферментативну активність коринебактерій дифтерії вивчають за трьома тестами — наявністю ферментів цистинази, уреазы та

нітратредуктази. Середовища Гісса застосовують у скороченому варіанті: глюкоза, сахароза, крохмаль. Додатково можна використовувати тест на піразинамідазу.

Антигенна структура. У *Corynebacterium diphtheriae* виділяють О- і К-антигени. Ліпідні і полісахаридні термолабільні фракції О-антигену представлені міжвидовими антигенами, а поверхневі термолабільні К-антигени (нуклеопротейни, білки) забезпечують видову специфічність і виявляють виражену імуногенність.

Фактори патогенності. Екзотоксин і ферменти вірулентності — нейрамінідаза, гіалуронідаза, некротизуючий і дифузійний фактори. Основним фактором патогенності дифтерійних бактерій є сильний екзотоксин, який в організмі вибірково вражає серцевий м'яз, надниркові залози і периферичну нервову систему. Цей токсин належить до сильнодіючих бактеріальних токсинів і поступається тільки ботулінічному і правцевому.

Механізм дії токсину пов'язаний із тим, що він пригнічує білковий синтез, у тому числі і в міокарді, призводячи до структурних та функціональних порушень, здатний спричиняти загибель клітин і смерть хворого від дифтерійної інфекції. Результат дії токсину дифтерії на нервову тканину — демієлінізація нервових волокон, часто призводить до паралічів і парезів.

Однак здатність до токсиноутворення виявляють лише лізогенні штами *Corynebacterium diphtheriae*, тобто ті з них, які інфіковані бактеріофагом (профаг), що несе ген токсичності, який позначається як TOX^+ . При інфікуванні дифтерійної палички профагом відбувається приєднання TOX^+ до ДНК мікробної клітини, що і зумовлює утворення токсину.

Дифтерійний токсин нестійкий, легко руйнується при 60 °С під дією сонячного світла і різних хімічних речовин. Під впливом 0,3–0,4% формаліну і витримування при 40 °С протягом місяця перетворюється в анатоксин. Анатоксин зберігає імуногенні властивості і його використовують для імунізації людей.

Резистентність. Бактерії стійкі у зовнішньому середовищі, добре витримують заморожування. У краплях висохлого слизу зберігають свою життєздатність до двох тижнів, у воді і молоці —

до 20 днів. Бактерії чутливі до дезінфікуючих розчинів: 10% перекис водню вбиває їх за 10 хвилин, 60° спирт — за хвилину, при нагріванні до 60 градусів гинуть через 10 хвилин. Для боротьби з дифтерійною паличкою ефективні і препарати, що містять хлор.

Епідеміологія. *Джерела дифтерії:* хворий, починаючи з останніх днів інкубаційного періоду і до того моменту, як він перестає виділяти бактерії, та бактеріоносії.

Головним чином на дифтерію хворіють діти. Однак за останні 30 років дифтерія «подорослішала». У дорослих дифтерія протікає важко і може закінчитися летально.

Епідеміологічне значення і роль джерела інфекції у реалізації механізму зараження визначається головним чином інтенсивністю передачі інфекційного початку (збудника). Природно, чим більше обсіменіння слизових оболонок верхніх дихальних шляхів, тим імовірніше можливість викиду збудника в масових дозах у навколишнє середовище при розмові, кашлі, чханні. Найбільш небезпечні в цьому відношенні хворі на дифтерію і бактеріоносії.

Щільність заселення слизових оболонок коринебактеріями дифтерії різко зростає у людей із запальними захворюваннями верхніх дихальних шляхів, ангінами, туберкульозом. Поширеність бактеріоносійства коринебактерій дифтерії варіює від 0 до 60%, що свідчить про вплив стану організму на процес носійства. Оскільки хворий виділяє збудника дифтерії в навколишнє середовище протягом всього захворювання, слід особливо підкреслити заразність хворого на дифтерію в період одужання. Звичайна тривалість носійства збудника у дифтерійних реконвалесцентів становить 2–7 тижнів, однак описані випадки тривалості до 90 днів; у середньому в 73% випадків виділення збудника закінчується до 20–25 дня хвороби.

Механізм передачі збудника — аерогенний (повітряно-крапельний). Однак через стійкість дифтерійної палички в зовнішньому середовищі можливий контактно-побутовий (через різні предмети, що були у вжитку хворого, іграшки, посуд, білизну, книги тощо або через третіх осіб). Не можна виключити і участь дуже рідкісного харчового шляху передачі, що має місце при інфікуванні харчових продуктів, на яких відбувається розмноження дифтерійної палички (молоко, креми та ін.).

Найбільшу захворюваність на дифтерію відзначають восени, що пояснюється збільшенням скупченості населення в цю пору року і зниженням опірності організму під впливом охолодження.

Патогенез. Сприйнятливність до дифтерійної інфекції, розвиток хвороби обумовлені низкою факторів, основними з яких треба вважати імунологічний стан організму, вік, резистентність тканин у місці проникнення збудника, стан нервової системи і загальної реактивності.

Реакція організму на потрапляння бактерій буває місцевою та загальною, ступінь і характер її залежать в основному від захисних сил організму. Місцева реакція виявляється у точці проникнення мікроба. Перш ніж починає діяти токсин, збудник має пройти стадію приживлення (адгезія, колонізація) і розмноження на слизовій оболонці рото- і носоглотки або шкірі. Потрапивши в сприятливе середовище, збудник розмножується, виробляє екзотоксин, який фіксується на клітинних мембранах, а потім проникає вглиб тканин і впливає на нервові закінчення, закладені в стінках судин, що призводить до застійної гіперемії і формування ексудату.

На місці проникнення збудника дифтерії (зів, ніс, трахея, кон'юнктива ока, шкіра, вульва піхви, ранова поверхня) утворюються плівки з великою кількістю дифтерійних коринебактерій та інших мікробів. Фібринові плівки міцно фіксуються на багат шаровому епітелії зів і глотки, але легко знімаються зі слизової оболонки, вкритої одношаровим епітелієм, у гортані, трахеї і бронхах. Продукується екзотоксин, що спричиняє некроз і запалення слизових оболонок і шкіри. Всмоктуючись, він уражає нервові клітини, серцевий м'яз, паренхіматозні органи, обумовлює явища загальної важкої інтоксикації. Глибокі зміни відбуваються в серцевому м'язі, судинах, надниркових залозах, а також у центральній і периферичній нервовій системі.

Клініка. Інкубаційний період при дифтерії триває 2–10 днів, захворювання розвивається гостро. За локалізацією процесу найбільш часто спостерігається дифтерія ротоглотки, гортані, трахеї, бронхів (дифтерійний круп), носа. Порівняно рідко трапляється дифтерія носа, очей, вух, статевих органів, шкіри. На

дифтерію зів (ротоглотки) припадає понад 90% всіх захворювань, друге місце займає дифтерія носа.

Захворювання починається гостро, підвищена температура тіла від субфебрильної до високої зберігається 2–3 дні. Інтоксикація помірна: головний біль, нездужання, зниження апетиту, блідість шкіри, тахікардія. При зниженні температури тіла місцеві прояви в ділянці вхідних воріт зберігаються і навіть можуть наростати. Інтенсивність болю в горлі при ковтанні відповідає характеру змін у ротоглотці, де відзначають неяскраву застійну розливу гіперемію, помірний набряк мигдалин, м'якого піднебіння і дужок. Нальоти локалізуються тільки на мигдаликах і не виходять за їх межі, розташовуються окремими островцями або у вигляді плівки (осередковий або плівчастий варіанти).

При дифтерійному крупі відразу ж з'являється кашель — спочатку сухий, грубий «гавкаючий», він потім втрачає звучність, стає хриплим. На гортані з'являються дифтерійні плівки, вона набрякає, звужується. Фібринозні нальоти в перші години хвороби виглядають як желеподібна маса, потім — як тонка павутиноподібна плівка, проте вже на другу добу хвороби вони стають щільними, гладкими, сіруватого кольору з перламутровим блиском, знімаються із зусиллям, при їх знятті шпателем слизова оболонка кровоточить.

Потім розвивається друга — стенотична стадія: шум при диханні свистячого характеру, нагадує звук пилки в сирому дереві; він настільки сильний, що його можна почути в сусідній кімнаті. Дихання супроводжується втягуванням поступливих місць грудної клітки, напругою допоміжної дихальної мускулатури.

Третя стадія — асфіксична — триває від декількох хвилин до десятків годин і характеризується такими симптомами, як виражене занепокоєння, зміна кольору шкіри. Вона вкривається потом, губи, обличчя, кінцівки синіють. З'являється парадоксальний пульс, виникають судоми, настає смерть.

Імунітет. Імунітет при дифтерії носить антитоксичний і антибактеріальний характер, при цьому антитоксичний імунітет відіграє визначальну роль у протиінфекційному захисті.

Дифтерійні антитоксичні антитіла, що передаються трансплацентарно, захищають новонароджених від захворювання

протягом першого півріччя життя. Антитоксичний імунітет, що розвивається після перенесеної дифтерії, не завжди захищає від можливості повторного захворювання. Антитоксичні антитіла виявляють захисний ефект у титрах не менш ніж 1:40.

Лабораторна діагностика. Матеріал для дослідження — слиз і плівки з ротоглотки і носа, в тому числі при дифтерії незвичайних локалізацій (око, вухо, рана, шкіра, піхва).

Бактеріоскопічний метод. Для первинної бактеріоскопії матеріал беруть окремим тампоном або частину вилученої плівки ретельно розтирають між стеклами. Взятий матеріал слід доставляти в лабораторію не пізніше ніж через три години. Мазки забарвлюють за Грамом, Леффлером і Нейссером. Однак забарвлення за Грамом не є специфічним, тому що бактерії порівняно погано сприймають барвники, але метод Грама дозволяє побічно ідентифікувати непатогенні коринебактерії, які розташовуються у вигляді частоколу (паралельно).

Забарвлення за Нейссером дозволяє виявити характерні зерна Бабеша—Ернста (зерна волютину) і відрізнити дифтерійну паличку від непатогенних коринебактерій.

Бактеріологічний метод — виділення чистої культури та ідентифікація збудника за культурально-морфологічними, біохімічними і токсигенними властивостями. Відібраний матеріал висівають на середовище Клауберга або кров'янотелуризований агар. Перелічені середовища містять 0,04% телуриту калію, який пригнічує ріст супутньої мікрофлори (стафілококи, стрептококи).

При ідентифікації *C. diphtheriae* необхідно використовувати в першу чергу визначення токсигенності (основної ознаки збудника захворювання) в агарі за методом Оухтерлоні. Він базується на здатності дифтерійного екзотоксину вступати в сполуку з антитоксином і утворювати преципітати у вигляді стрілвусиків.

Серологічний метод — кількісне визначення титрів антитоксину в крові — застосовують для вивчення колективного імунітету. Він включає: РПГА, реакцію Шика; реакцію нейтралізації цитотоксичної дії дифтерійного токсину в культурі тканини; РІА; імуноферментний аналіз (ІФА).

Зокрема, для встановлення протидифтерійного імунітету ставлять внутрішньошкірну пробу з дифтерійним токсином

(алергопроба Шика). Для її постановки 1/40 DLM (смертельна доза токсину), відтитрованого на морській свинці, вводиться в долонну поверхню передпліччя. Через 72–96 годин враховують результат реакції. У людей, які не мають антитіл проти дифтерійного токсину, на місці введення утворюються гіперемія й інфільтрат (позитивна реакція); у людей, що мають антитоксини, інфільтрат не розвивається або він менше 1 см (негативна реакція).

Лікування. Головним напрямом у тактиці лікування всіх форм дифтерії є нейтралізація дифтерійного токсину антитоксичною протидифтерійною сироваткою. Етіотропна терапія — антитоксична протидифтерійна сироватка «Діаферм».

Також призначається антибактеріальна терапія. При легких формах — еритроміцин, рифампіцин перорально, при середньотяжких і тяжких — парентеральне введення напівсинтетичних антибіотиків пеніцилінового і цефалоспоринового ряду.

Профілактика включає ранню діагностику, негайну госпіталізацію, повноцінну дезінфекцію приміщення і предметів, виявлення носіїв. *Специфічна профілактика:* єдиним ефективним масовим протиепідемічним заходом у всіх країнах світу є вакцинація (на лікування одного дифтерійного хворого потрібно стільки сил і засобів, скільки потрібно для вакцинації 50 тисяч чоловік).

Застосовують вакцини АКДП (адсорбована кашлюк-дифтерійно-правцева) трикратно в 2, 4, 6 місяців, потім — у 18 місяців, ревакцинація — у 6 і 16 років, і далі кожні 10 років для дорослих. Крім АКДП (Біолік, Україна) для імунізації дітей і дорослих застосовують також вакцини АД-М, АДП-М, АДП та інші, до складу яких входить дифтерійний анатоксин: Пентаксим (Авентіс), Інфанрікс Гекса (Глаксо) та ін.

Збудник кашлюку

Кашлюк — гостре інфекційне захворювання переважно дитячого віку, що характеризується тривалим своєрідним спазматичним кашлем з ураженням дихальної, серцево-судинної і нервової систем.

Паличка кашлюку (бактерія Борде—Жангу) — була виявлена у 1906 р. Ж. Борде і О. Жангу в мазках з крові дитини, хворої на кашлюк.

Таксономія. Належить до роду *Bordetella*, вид *Bordetella pertussis*. Крім *B. pertussis* респіраторні інфекції у людей можуть спричиняти *B. parapertussis* і *B. bronchiseptica*.

Морфологія. Бактерії грамнегативні, мають вигляд паличок довжиною до 2 мкм, овоїдної форми; нерухомі, не утворюють спор; слабо забарвлюються аніліновими барвниками; при спеціальному забарвленні виявляється ніжна капсула.

Культуральні та ферментативні властивості. Аероби. Бактерії кашлюку не ростуть на простих середовищах, культивуються на картопляно-гліцериновому агарі з додаванням 25% крові людини (середовище Борде—Жангу) і казеїново-вугільному агарі (КВА). На середовищі Борде—Жангу бактерії утворюють колонії — дрібні, блискучі, опуклі, що нагадують крапельки ртуті, на КВА — сірувато-кремового кольору.

Бордетели не ферментують білки, вуглеводи, сечовину, утворюють каталазу.

Фактори патогенності. Бактерії кашлюку утворюють термолабільний екзотоксин, гемаглютинін, гістамінсенсibiliзуючий фактор.

Антигенна структура. Бактерії містять загальний термостабільний О-антиген і різні специфічні аглютиногени. У бордетел виявлено 14 антигенних компонентів.

Резистентність. У зовнішньому середовищі бактерії малостійкі. У висохлому мокротинні зберігаються кілька годин, від дії прямого сонячного світла гинуть протягом години, при температурі 56 °С — через 10–15 хвилин, чутливі до 3% розчину фенолу.

Патогенез і клініка. Джерела зараження — хворі, а також носії. Механізм зараження — аерогенний (повітряно-крапельний).

Протягом типового кашлюку виділяють чотири періоди: інкубаційний; катаральний; спазматичний; зворотного розвитку, або завершення. Розрізняють легкі, середньої тяжкості, тяжкі та стерті форми кашлюку.

До *легких форм* типового кашлюку відносять захворювання, при яких число нападів кашлю не перевищує 15 на добу. Інкубаційний період триває 14 днів, катаральний — 7–21, основний симптом — кашель, який мало чим відрізняється від ГРЗ. Температура залишається нормальною, самопочуття дитини не змінюється. Поступово кашель посилюється, набуває нападоподібного характеру, характерною його рисою є швидко наступаючі один за іншим видихальні поштовхи, що змінюються судорожним свистячим вдихом — репризом.

Під час нападу кашлю обличчя дитини червоніє, напружується. Закінчується напад виділенням в'язкого мокротиння, іноді з білковою. Постійний симптом — набряклість обличчя, особливо повік.

Середня форма тяжкості характеризується почастишанням кашельних нападів від 16 до 25 разів на добу. З'являються зміни поведінки і самопочуття хворого, відзначається підвищення психічної збудливості, дратівливість, слабкість, порушення сну. Напади кашлю затяжні, супроводжуються ціанозом обличчя. Дихальна недостатність зберігається і поза нападами.

Для *тяжких форм* характерна значна вираженість і різноманітність клінічних симптомів. Частота нападів кашлю досягає 30 і більше на добу, можлива поява температури. У дітей перших місяців життя може виникнути зупинка дихання — апное, пов'язане із перезбудженням дихального центру і спастичним станом дихальної мускулатури.

Стерта форма кашлюку характеризується нетиповим покахиванням, відсутністю послідовної зміни періоду хвороби. Кашель сухий, нав'язливий, спостерігається, як правило, вночі. Іноді з'являються поодинокі напади кашлю при хвилюванні дитини, під час їди. З інших особливостей стертої форми слід відзначити різке підвищення температури і слабку вираженість катарів слизових носа і горла. Вирішальне значення в діагностиці стертих форм кашлюку мають епідеміологічні дані і особливо виявлення мікроба в посівах.

Імунітет. Після перенесеної хвороби виробляється міцний і тривалий імунітет. У крові накопичуються антитоксин, аглютиніни, преципітини, комплементи зв'язуючі антитіла.

Лабораторна діагностика. При бактеріологічному дослідженні матеріалом є мокротиння хворих або виділення зі слизової оболонки носоглотки. Матеріал забирають натщесерце спеціальними тампонами. Користуються середовищами КВА, Борде— Жангу. Для пригнічення супутньої мікрофлори в середовище КВА додають антибіотик (0,3–0,6 ОД на 1 мл середовища). Хороший результат дає метод «кашльових» пластинок. Для цього під час кашлю знімають кришку з чашки Петрі із середовищем і підносять чашку до рота кашляючого на відстані 10–12 см, щоб окремі дрібні крапельки слизу з дихальних шляхів потрапили на поверхню поживного середовища. Чашки тримають протягом 5–6 кашельних поштовхів. У зв'язку з повільним зростанням збудника кашлюку бактеріологічне дослідження триває протягом п'яти-семи діб. На середовищах з'являються типові дрібні колонії, блискучі, схожі на перламутр або краплі ртуті. Виділену культуру ідентифікують за морфологічними, культуральними, біохімічними та антигенними властивостями.

Серологічний метод використовується для ретроспективного підтвердження діагнозу. Він базується на виявленні в досліджуваній сироватці специфічних антитіл. Застосовується РА, РЗК, РТГА. Дослідження крові слід починати на другий-третій тиждень. Діагностичний вміст антитіл 1:80–1:320.

При проведенні алергічної проби хворому під шкіру вводять 0,1 мл алергену. На місці введення через 16–20 годин утворюється почервоніння діаметром 2 см та інфільтрат.

Лікування. Застосовують антибіотики (ампіцилін), імуноглобулін, антигістамінні препарати, еуфілін, вітаміни. У зв'язку з розвитком при кашлюку гіпоксії боротьба з дихальною недостатністю є однією з головних. Необхідні часті прогулянки і провітрювання приміщення. Під час нападу кашлю потрібно взяти дитину на руки, злегка опустити її голову і звільнити рот від слизу.

Профілактика. Планова вакцинація проти кашлюку проводиться кашлюк-дифтерійно-правцевою вакциною (АКДП) триразово, з інтервалом у 1–1,5 місяця. Щеплення призначають із чотиримісячного віку, ревакцинація — через два роки.

Протиепідемічні заходи в осередку полягають у ранньому виявленні і 25-денною ізоляцією хворих на кашлюк дітей. Дезінфекція приміщення й іграшок у зв'язку з малою стійкістю збудника не застосовується. Контактним ослабленим дітям із профілактичною метою вводять імуноглобулін.

Збудники легіонельозу

Легіонельоз (хвороба легіонерів) — гостре респіраторне інфекційне захворювання, що характеризується лихоманкою і ураженням органів дихальної системи; супроводжується ускладненнями з боку центральної нервової системи, травного тракту і нирок.

Таксономія. Родина *Legionellaceae*, рід *Legionella*, вид *Legionella pneumophila*. Крім найбільш відомого виду *L. pneumophila* існують і інші представники цього роду — *L. bozemanii*, *L. dumofii*, *L. micdadei*, *L. gormanii* та ін.

Історично назва збудників пов'язана зі значним спалахом респіраторних захворювань серед учасників з'їзду легіонерів у Філадельфії в 1976 р. Ретроспективно були визначені інші спалахи, що спостерігалися в 1965 р. і раніше, а також спорадичні клінічно виражені і безсимптомні інфекції, що виникали повсюдно протягом багатьох років, аж до 1947 р. Випадки захворювання легіонельозною інфекцією зареєстровані в більшості країн Європи, Південної та Північної Америки, в Африці, Азії, Австралії.

Морфологія. Легіонели — це грамнегативні палички довжиною 2–3 і шириною 0,5–0,7 мкм, які мають організацію, типову для прокаріотів; не утворюють спор і капсул, нерухливі. У чистій культурі представлені кокоподібними, ниткоподібними, бацилярними формами. У патологічному матеріалі представлені як факультативні паразити, розташовані як поза-, так і внутрішньоклітинно.

Культуральні та ферментативні властивості. Легіонели культивуються в курячих ембріонах або на складних середовищах, збагачених біологічними рідинами, а також на вугільно-дріжджовому агарі.

Ферментативну активність легіонел визначають желатиназна, оксидазна, β-лактамазна активність, нездатність утилізувати

вуглеводи (крім крохмалю), а також використання амінокислот як головного джерела вуглецю та енергії.

Антигенна структура складна. Виділено основні антигени — типоспецифічний (складний ліпідно-білковий вуглеводний комплекс) і групо-специфічний (білковий). *L. pneumophila* підрозділяється на сім серогруп.

Фактори патогенності. Вірулентність легіонел пов'язують із наявністю у збудника ендотоксину, а також з гемолітичною, протеолітичною активністю (щодо білків сироватки крові людини) і цитотоксичною дією.

Резистентність. Легіонели високочутливі до дії багатьох хімічних агентів (хлораміну, фенолу, розчину четвертинного амонію, формаліну тощо); добре зберігаються протягом декількох років при -70°C , а у водопровідній воді — близько року.

Епідеміологія. До резервуарів інфекції можуть бути віднесені води замкнутих систем охолодження, технологічних циклів, термальних водойм, промислових і енергетичних об'єктів, водопровідного і лабораторного обладнання. Дослідження показують, що найчастіше місцем розмноження легіонел є кондиціонери, компресорні пристрої, душеві установки, медичне обладнання для респіраторної терапії.

Дані про механізми і шляхи передачі легіонельозу досить обмежені. Є доведеним повітряно-крапельний шлях зараження при епідемічних спалахах, більшість яких пов'язана з водними системами охолодження, при їх функціонуванні утворюється дрібнодисперсний аерозоль, що містить легіонели.

При групових і спорадичних захворюваннях можливе поширення збудника з аерозолем звичайного душу, побутових зволожувачів повітря, медичного та лабораторного обладнання. При внутрішньолікарняних спалахах спостерігається передача інфекції при респіраторній терапії або аліментарним шляхом.

На сьогодні відсутні дані, що підтверджують контагіозність легіонельозу, тому ізоляція контактних осіб та медичного персоналу є недоцільною.

Легіонели є природними мешканцями прісноводних водойм. Позитивний симбіоз з деякими бактеріями, синьозеленими водоростями, а також здатність легіонел до внутрішньоклітинного

паразитизму в найпростіших (амеби, джгутикові) сприяють розмноженню і збереженню легіонел у водоймах.

Патогенез хвороби маловивчений. Вхідними воротами інфекції є слизові оболонки дихальних шляхів. У результаті загибелі легіонел вивільняється ендотоксин; живі легионели і продукти їх розпаду потрапляють у кров, гематогенним шляхом поширюються по організму, зумовлюючи симптоми інфекційно-токсичного шоку.

Клініка. Відомі такі клінічні форми легіонельозу:

» *хвороба легіонерів* — тяжка, гостра пневмонія, описані спорадичні випадки, спалахи захворювань, у тому числі і внутрішньолікарняні; при етіотропному лікуванні смертність досягає 10–12, при внутрішньолікарняних спалахах — 30–40%;

» *гострий альвеоліт*, що протікає так само гостро, як і пневмонія, але без вогнищево-інфільтративних і плевральних змін;

» *респіраторна лихоманка* (лихоманка Понтіак) — більш рідкісна форма, з різною тяжкістю вияву, без летальних випадків, відрізняється високою частотою ураження (60–100%); завдає значних соціально-економічних збитків, оскільки всі відомі спалахи мали місце на промислових підприємствах або в установах.

Основний клінічний синдром легіонельозної інфекції обумовлений ураженням респіраторного тракту і представлений трьома формами: гостра пневмонія, гострий альвеоліт і гострий бронхіт.

Інкубаційний період триває від двох до десяти днів. Хвороба починається гостро. Різке погіршення загального стану супроводжується нездужанням, ознобом, головним болем, інтенсивними болями в м'язах, підвищенням температури до 39–40 °С. При тяжкому клінічному перебігу лихоманка може набути затяжного характеру і зберігатися до двох і більше тижнів. Найбільш частим симптомом є кашель, з'являється в перші дватри дні хвороби у 80–90% хворих. Проявом тяжкої інтоксикації організму можуть бути порушення з боку м'язів, кістково-суглобового апарату, ураження нирок, що призводять до гострої ниркової недостатності; часто відзначаються розлади шлунково-кишкового тракту (у 23% хворих — блювання); порушення з боку

центральної нервової системи (запаморочення, безсоння, токсична енцефалопатія, що супроводжуються явищами психозу з порушенням свідомості, маренням, галюцинаціями).

Імунітет. Гуморальний імунітет формується у процесі хвороби. Збільшення титру специфічних антитіл реєструється на шостий день. Серологічним підтвердженням діагнозу є збільшення в чотири і більше разів титру специфічних антитіл у парних сироватках. Рецидиви хвороби не зареєстровані.

Лабораторна діагностика легіонельозу базується на трьох методах.

Серологічний — реакція імунофлуоресценції, пасивної гемаглютинації, мікроаглютинації, імуноферментний та радіоімунний аналіз;

Діагноз встановлюють на значному підвищенні титрів антитіл до легіонел або виявленні методом флуоресцентних антитіл збудників у легеневій тканині при біопсії або аутопсії і дуже рідко — на підставі виділення легіонел при житті хворого.

Бактеріологічний — виділення культури збудника з крові, мокротиння, сечі та інших біологічних матеріалів.

Для виділення збудника використовують плевральну рідину, мокротиння, кров. Їх безпосередньо засівають на агар Мюллера—Хінтона (з додаванням *L*-цистеїну і пірофосфату заліза), на якому утворюються протягом трьох-п'яти днів характерні колонії. Збудник зростає в присутності 5% вуглекислоти.

Біологічний — зараження морських свинок із подальшим інфікуванням курячих ембріонів.

Лікування і профілактика. Провідним препаратом для етіотропної терапії при всіх клінічних формах легіонельозу є еритроміцин. Перспективними вважають й інші антибіотики групи макролідів і похідні оксихінолінової кислоти: спіраміцин, офлоксацин, пефлоксацин. Альтернативним препаратом є доксициклін, а при тяжкому перебігу хвороби ефективно поєднання його з рифампіцином. Відсутність ефекту від лікування пеніциліном та його напівсинтетичними дериватами, а також цефалоспоринами може бути непрямою діагностичною ознакою легіонельозу.

Профілактичні заходи спрямовані на зниження концентрації збудників у водних системах шляхом хімічної (хлорування) і фізичної (нагрів води до 80 °С протягом доби) дезінфекції. При цьому допустимий рівень концентрації легіонел не повинен перевищувати 10 КУО/л. На промислових підприємствах, атомних і теплових електростанціях, у лікарнях і готелях при наявності систем замкнутого водопостачання їх очищення необхідно проводити не менше двох разів на рік. Специфічна профілактика легіонельозу відсутня.

Гемофільна паличка

Гемофільна паличка (паличка інфлюєнці) спричиняє гостру інфекційну хворобу, що характеризується переважним ураженням органів дихання, центральної нервової системи та розвитком гнійних осередків у різних органах. Хворіють частіше діти. Гемофільна паличка — одна з найнебезпечніших, оскільки вражає дітей і дорослих людей з ослабленим імунітетом.

Уперше гемофільна паличка інфлюєнці була виділена Ріхардом Пфайффером під час пандемії грипу в 1889 р. і була помилково прийнята за етіологічну причину грипу, що й визначило її назву (бацила Пфайффера). У 1920 р. В. Вінслоу з колегами, які відкрили необхідність для росту мікроорганізму еритроцитарних факторів, була перейменована в *Haemophilus* («любяча кров»). У 1933 р. була відкрита вірусна природа грипу, проте назва *influenzae* збереглася.

Таксономія. Родина *Pasterellaceae*, рід *Haemophilus*, вид *H. influenza*.

Морфологія. Це прямі, дрібні (0,3 мкм у діаметрі) палички (кокобацили), не утворюють спори, нерухомі, грамнегативні, розташовуються поодинокі, парно або скупченнями. В організмі утворюють капсулу.

Антигенні властивості. *H. influenzae* поділяють на 6 серотипів — *a*, *b*, *c*, *d*, *e* та *f*. Штами серотипу *b* спричиняють найбільш тяжкі інфекції.

Культуральні властивості. За типом дихання — факультативні аероби. Для культивування потрібні поживні середовища, що містять прогріту кров (кров'яний агар,

шоколадний агар), на яких утворюють маленькі, непрозорі пласкі колонії S- і R-типу. Для гемофільних бактерій характерний так званий феномен сателіта, який проявляється в їх здатності рости на кров'яному агарі навколо колоній стафілококів або інших бактерій, що спричиняють гемоліз. Для самих гемофільних паличок здатність спричиняти гемоліз не характерна. Дрібні райдужні колонії гемофільних бактерій можуть бути виявлені на кров'яному агарі тільки в зоні гемолізу, утвореною іншими мікроорганізмами, наприклад стафілококами.

Фактори патогенності. Ендотоксин, капсула, що володіє антифагоцитарною активністю.

Епідеміологія. Джерелом і резервуаром інфекції є тільки людина. Механізм передачі збудника — аерогенний (повітрянокрапельний), рідше контактний (користування інфікованими іграшками, білизною, предметами побуту). Захворюваність різко зростає навесні і наприкінці зими.

Групи ризику для даного захворювання: діти до двох років, особливо ті, які знаходяться на грудному вигодовуванні, діти, що відвідують дошкільні заклади; люди похилого віку; особи з низьким соціально-економічним статусом; які страждають на алкоголізм, особи з різними видами імунodefіциту; хворі на лімфогранулематоз (хвороба Ходжкіна), серпоподібно-клітинну анемію; особи, що зазнали спленектомії (видалення селезінки).

Збудник локалізується на слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів. Його можна виділити з носоглотки 90% здорових людей, причому на більш вірулентний тип *Haemophilus influenzae* — тип *b* припадає близько 5% всіх виділених штамів. Здорове носійство може тривати від кількох днів до кількох місяців. Носійство зберігається навіть при високому титрі специфічних антитіл і навіть при призначенні високих доз антибіотиків.

Інфекція, що спричиняється *Haemophilus influenzae*, є серйозною медичною проблемою через значне поширення її різних клінічних форм, часту генералізацію, тяжкий перебіг захворювань з частим розвитком ускладнень і летальністю до 30%.

Нині в європейських країнах реєструється 26–43 випадки захворювань на 100 000 дітей, смертність становить 1–3%.

Показники захворюваності на гемофільну інфекцію типу *b* в тисячі разів вище у дітей сприйнятливих вікових груп (75–85% випадків захворювань — у віці до двох років, пік — 6–12 місяців).

Патогенез. Воротами інфекції є слизова оболонка носоглотки. Збудник може тривалий час персистувати на ділянці воріт інфекції у вигляді латентної безсимптомної інфекції. У деяких випадках, в основному в осіб, що входять до групи ризику, латентна форма переходить у маніфестну. Ризик переходу носійства в маніфестну форму посилюється за наявності супутньої вірусної інфекції та підвищення мікробної маси.

Також важлива роль вторинних контактів. Розрізняють *первинне захворювання*, яке виникає внаслідок контакту зі здоровим носієм, і *вторинне*, що виникає при контакті з хворим у маніфестній формі. Інфекція поширюється по навколишніх тканинах, обумовлюючи розвиток синуситів, отитів, бронхітів, пневмоній, запалення підшкірної жирової клітковини, або шляхом гематогенної дисемінації вражає суглоби та інші органи, протікаючи за типом сепсису. Штами гемофільної палички, що не мають капсули, вражають лише слизові оболонки.

Системні захворювання спричиняють тільки збудники, що володіють капсулою, в 95% випадків це гемофільна паличка типу *b*. Унікальною властивістю бактерій даного типу є їх здатність проникати в кровоносне русло шляхом розривання міжклітинних з'єднань. Також більш виражена патогенність цих штамів пов'язана з тим, що капсула здатна пригнічувати фагоцитоз. Збудник може протягом кількох діб персистувати в кровоносному руслі безсимптомно до тих пір, поки маса мікробних тіл не стане критичною. Потім бактерія проникає до ЦНС, спричиняючи інфільтрацію і гнійне запалення м'яких мозкових оболонок.

Клініка. Інкубаційний період не має чітко визначених меж за часом і залежить повністю від ступеня патологічного процесу, що розвивається. Найбільш часто *Haemophilus influenzae* спричиняє розвиток гнійних менінгітів, пневмоній, епіглотитів, отитів, артритів, целюліту, пієлонефритів, кон'юнктивітів. Кожному випадку характерні індивідуальні прояви. Менінгіту властива симптоматика ГРЗ, яка швидко переходить у клінічні симптоми. Хвороба стрімко розвивається, з'являються інші клінічні форми.

Супутниками пневмонії вогнищевого або часткового характеру стають запальні процеси в середньому вусі або гнійний плеврит. Виявляється недуга на обличчі, а саме на щоках і очницях (шкіра стає ціанотичного відтінку, гіперемійована). Загальні симптоми слабо виражені. В ослаблених осіб захворювання нерідко набуває генералізованого характеру.

Імунітет. У осіб, що перенесли захворювання, розвивається стійкий імунітет.

Діагностика. Матеріал для дослідження — гній, мокротиння, цереброспінальна рідина, матеріал, взятий зі слизових оболонок. Методи дослідження:

Мікроскопічний — при фарбуванні за Грамом виявлення грамнегативних, овоїдної форми дрібних паличок.

Бактеріологічний — посів на поживний агар, збагачений кров'ю, виявлення характерних непрозорих дрібних колоній.

Серологічний — застосовують реакції латекс-аглютинації і реакцію преципітації для виявлення антитіл.

У цереброспінальній рідині (а іноді й сечі) можна виявити капсульний антиген гемофільної палички за допомогою реакції зустрічного імуоелектрофорезу. У клінічно важливих випадках проводять тест на антибіотикорезистентність.

Лікування. Без етіотропної терапії деякі форми гемофільної інфекції (менінгіт, епіглотит) майже завжди закінчуються смертю хворого. Необхідно якомога раніше почати етіотропну терапію (ампіцилін, цефалоспорины в комбінації з левоміцетином, амоксиклав і азитроміцин). Однак слід враховувати, що штами гемофільної палички швидко виробляють резистентність практично до всіх класів антимікробних препаратів.

Профілактика. Специфічна профілактика здійснюється за допомогою *Hib*-вакцини. За рекомендаціями ВООЗ, щеплення проти гемофільної інфекції показане всім дітям. Нині ефективність вакцинації оцінюється на рівні 95–100%. Вакцина проти *Hib*-інфекції може входити до складу комбінованих вакцин або використовуватися у вигляді окремого препарату. До складу вакцини входять полісахариди гемофільної палички типу *b* (*Haemophilus influenzae* — скорочено *Hib*). Вакцинація проводиться дітям починаючи з трьох місяців і до п'яти років. Діти

старше п'яти років такої процедури не потребують, оскільки їх імунна система здатна самостійно боротися зі збудником.

Вакцинацію здійснюють також за індивідуальними показаннями особам з частими ГРВІ, ураженням центральної нервової системи, показаннями до видалення селезінки (в такому випадку імунізацію здійснюють перед хірургічним втручанням).

Неспецифічна профілактика — виявлення носійства у людей похилого віку та призначення їм адекватного лікування, зміцнення імунітету (збалансоване харчування, прийом полівітамінів) та ін.

Патогенні клостридії

Патогенні клостридії — це численна група анаеробних бактерій, значно поширених у природі (грунті, водоймах). До них належать збудники газової гангрени, правця і ботулізму.

Клостридії живуть у кишечнику людини і тварин, тому їх спори часто трапляються в екскрементах. У клітинах клостридій присутні спори, що мають діаметр більший, ніж діаметр самої клітини, через що клітина «роздувається» і набуває веретеноподібної форми, звідси назва роду (від лат. *closter* — веретено).

Клостридіози — хвороби, що спричиняються патогенними клостридіями, трапляються на всій Земній кулі, причому в умовах мирного часу спостерігаються тяжкі спорадичні захворювання. Тільки від правця щорічно гине 160 000 осіб, тобто більше, ніж від холери, чуми і сказу разом узятих.

Патогенні клостридії належать до родини *Bacillaceae*, роду *Clostridium*. Їх об'єднують морфологія (наявність термінально або субтермінально розташованої спори), тинкторіальні властивості (забарвлення за Грамом позитивне), тип дихання (облігатні анаероби), токсиноутворення (одні з найбільш сильних токсинопродукуючих бактерій).

Специфічна профілактика (вакцинація) розроблена тільки проти правця. Уперше клостридії описані в 1880 р. польським вченим-мікробіологом А. Пражмовським.

Збудники газової анаеробної інфекції

Газова гангрена (від грец. *gangraina* — виразка, що роз'їдає) — ранова полімікробна інфекція, що виникає при забрудненні ран ґрунтом, із якого надходять збудники інфекції, характеризується некрозом тканин у результаті зменшення або повної відсутності кровопостачання і загальними септичними проявами.

Таксономія. Родина *Bacillaceae*, під *Clostridium*. Найчастіше збудниками є *Cl. perfringens*, *Cl. novyi*, *Cl. septicum*, *Cl. histolyticum*, *Cl. sordelli*, *Cl. fallax*. Кожен вид цих клостридій може стати причиною розвитку газової гангрен, проте в природних умовах вона в 80% випадків викликається асоціаціями анаеробних і аеробних бактерій. Основне значення має *Cl. perfringens*.

Уперше це захворювання описав М. І. Пирогов (1864). *Cl. perfringens* відкрили американські патологи У. Уелч і Г. Наттелл (1892). Чисту культуру отримали французькі бактеріологи А. Вейон і Ж. Жубер (1893), що дали йому назву *perfringens* (від лат. *perfringo* — проламуватися).

Морфологічні та тинкторіальні властивості. Усі клостридії — збудники анаеробної ранової інфекції — грампозитивні палички з центрально або субтермінально розташованими спорами.

Cl. perfringens не має джгутиків, в організмі людини і тварин утворює капсулу, яка втрачається при пересіві на поживні середовища. *Cl. novyi* — перитрих, капсули не утворює. *Cl. septicum* — поліморфна паличка, зустрічаються ниткоподібні форми до 50 мкм в довжину, перитрих, капсули не утворює. Решта клостридій — збудників анаеробної ранової інфекції — невеликі палички, перитрихи.

Культуральні властивості. Культивують клостридії в середовищах для анаеробних мікроорганізмів (середовище Кітта—Тароцці, Вільсона—Блера, молоко, цукрово-кров'яний агар, тіогліколеве та інші середовища). *Cl. perfringens*, *Cl. histolyticum*, *Cl. sordellii* можуть рости в присутності невеликої кількості кисню (мікроаерофіли), а *Cl. novyi* і *Cl. septicum* не переносять навіть малої кількості кисню (строгі облігатні анаероби).

Біохімічні властивості. *Cl. perfringens* ферментує багато вуглеводів до кислоти і газу, розріджує желатину і згорнуту сироватку, при розщепленні білків виділяється H_2S і NH_3 .

Cl. novyi ферментує невелику кількість вуглеводів, розріджує желатину, не утворює H_2S .

Cl. septicum володіє вираженою сахаролітичною активністю і розріджує желатину, розкладає білки з виділенням H_2S і NH_3 , індолу не утворює.

Cl. histolyticum не ферментує вуглеводи, але володіє вираженою протеолітичною активністю, утворюючи велику кількість

H_2S .

Cl. sordellii ферментує деякі вуглеводи, розріджує желатину, згорнуту сироватку, утворює індол.

Фактори патогенності. Клостридії газової гангрени утворюють *екзотоксин* (а-токсин), що викликає гемотоксичну, некротоксичну, нейротоксичну, лейкотоксичну, летальну дію, і *ферменти агресії* — гемолізину, колагеназу, нейрамінідазу, гіалуронідазу і ДНК-азу, які чинять руйнівну дію на клітини сполучної тканини і м'язи. Екзотоксини специфічні для кожного виду клостридій газової гангрени.

Епідеміологія. Природним середовище існування є кишечник тварин, особливо свиней, рідше людини (*Cl. perfringens* 25–30%). *Механізм передачі збудників:* контактний, *фактори передачі:* ґрунт, особливо оброблюваний; вода. Фактори, які сприяють розвитку газової гангрени: масивне забруднення рани ґрунтом; бактеріальні асоціації клостридій з іншими мікроорганізмами (стафілококи, протей, псевдомонади та ін.); руйнування глибоких м'язів; брак кисню в рані (колоті, вогнепальні рани); порушення кровообігу в рані (накладення джгута); одночасне потрапляння анаеробів і аеробів.

Класичний опис клініки газової гангрени здійснив М. І. Пирогов під час Кримської кампанії 1854–1855 рр. У мирний час зустрічається у вигляді спорадичних випадків.

Причиною розвитку інфекції можуть бути також операції, взяття крові, вливання різних препаратів, кримінальні аборти.

Патогенез. Провідна роль у механізмі захворювання належить екзотоксину. Патогенез інфекції включає дві фази.

I фаза — *інфекційна*: спори, потрапляючи в тканини рани, проростають, перетворюючись у вегетативні форми, останні продукують токсини і ферменти агресії, які розширюють зону некрозу, руйнуючи м'язову і сполучну тканини; при цьому ферментується м'язовий глікоген, виділяється молочна кислота, вуглекислий газ, водень, з'являються симптом крепітації, некроз судинної стінки, набряк, почорніння і деструкція шкіри.

II фаза — *токсична*, характеризується інтоксикацією, некрозом тканин, набряком, гемоглобінурією, нирковою недостатністю (обумовлено токсинами). Летальність настає від гіпотонії периферичних судин (судинний шок).

Клініка. Виділяють кілька форм газової гангрени. Характер розвитку захворювання залежить від різновидів збудника інфекції. *Інкубаційний період*: від кількох годин до 5 днів, тривалість захворювання 5–6 днів, летальність — у 60% випадків.

Класична форма характеризується наявністю великої кількості газу, відсутністю гнійних виділень і помірним набряком. Зі збільшенням ураження м'язів кінцівка набуває бурого кольору. Наростання інтоксикації викликає зникнення пульсу на місцевих периферичних артеріях.

Набряково-токсична форма. Набряк розвивається моментально, газових виділень мало, гнійні виділення відсутні. Підшкірна клітковина набуває зеленуватого відтінку, зникає пульс на місцевих периферичних артеріях.

Флегмонозна форма є найлегшою. Відрізняється невеликим набряком, виділенням гною з бульбашками газу. М'язи на ділянці пошкодження рожеві, з невеликими ділянками некрозу. Шкіра тепла без зміни забарвлення, пульс збережений.

Путридна (гнильна) форма. Назва виникла через приєднання до збудника інфекції гнильних мікроорганізмів. Характеризується високим ступенем ураження, бурхливим перебігом — миттєво поширюється на клітковину і м'язи, розвивається обширний некроз. З гноєм із рани виділяються шматки некротичних тканин. Руйнування артерій супроводжується кровотечею.

Імунітет. Після перенесеного захворювання виробляється нестійкий і нетривалий антитоксичний імунітет.

Лабораторна діагностика. Матеріалом для дослідження служать шматочки некротичної тканини, набрякова рідина, перев'язувальний та інший інфікований матеріал.

Бактеріоскопічний метод — мазки-відбитки забарвлюють за Грамом. Наявність у пробі великої кількості великих грампозитивних паличок служить орієнтовною ознакою для підозри на клостридіальну інфекцію. Для виявлення капсул (*Cl. perfringens*) мазки-відбитки фарбують за методом Буррі—Гінса.

Бактеріологічний метод — виділення чистої культури та її ідентифікація. Матеріал для посіву попередньо подрібнюють і гомогенізують. Кров центрифугують і використовують осад. Посів роблять на щільні (кров'яний агар, агар Вільсона—Блера і бензидиновий агар) і рідкі (Кітта—Тароцці) середовища. Посіви інкубують в анаеробних умовах при 37 °C до 7 діб для виділення підозрілих колоній. Виразні колонії, що викликають гемоліз на кров'яному агарі, перевіряють на чистоту і наявність грампозитивних паличок (шляхом мікроскопії) і потім відсівають на середовище Кітта—Тароцці, на якому відзначають помутніння і газоутворення.

Біологічний метод — внутрішньом'язове або внутрішньочеревне зараження патологічним матеріалом або чистою культурою білих мишей. Паралельно заражають мишей, яким вводять матеріал, оброблений антитоксичною сироваткою (реакція біологічної нейтралізації).

Лікування. Обробка рани — посічення тканин у межах здорової їх частини. Оброблена рана має залишатися відкритою, накладення глухих швів неприпустиме (за винятком рани обличчя). Одночасно вводять полівалентну антитоксичну сироватку, а також антибіотики (стрептоміцин, пеніцилін, граміцидин). Використовується фагопрофілактика. Фаги до *Cl. perfringens* і *Cl. novyi* вносять у рану. Іноді показана ампутація (у разі повного незворотного змертвіння великих ділянок м'яких тканин цілого органа, частіше кінцівок).

Профілактика. Правильна і своєчасна обробка забруднених ран, коректне хірургічне лікування відмерлих ділянок. Ретельна

стерилізація інструментарію і постільної білизни після хворих на газову гангрену. Хворі на газову гангрену мають бути ізольовані.

Збудник правця

Правець (лат. *tetanos* — заціпеніння, судоми) — ранова анаеробна інфекція, що характеризується ураженням рухових клітин центральної нервової системи і розвитком тонічних і клонічних судом попереочносмугастих м'язів.

Збудник правця — *Clostridium tetani*, відкритий у 1883 р. М. Д. Монастирським, а в 1884 р. він був виділений А. Ніколайєром від заражених садовою землею тварин.

Морфологія. *Cl. tetani* — це розташовані поодинокі або ланцюжками грампозитивні палички довжиною 4–8 і завтовшки 0,3–0,8 мкм. Їх джгутики знаходяться по периферії, причому розмірами перевищують розміри самої палички. Спори розташовані термінально, тому морфологічно збудник має вигляд тенісної ракетки чи барабанної палички.

Культуральні та ферментативні властивості. Строгий анаероб, рН 7,0–7,9, зростає при 37 °С (межі росту 14–45 °С). На звичайних поживних середовищах росте спочатку у вигляді ніжних нальотів, з часом через 48 годин утворюються сірувато-жовті колонії з нерівною поверхнею, компактним центром і ниткоподібними відростками.

На кров'яному агарі навколо колоній утворюються зони гемолізу. На напіврідкому агарі його колонії набувають форми пушинок (S-форма) або зерен сочевиці (R-форма). На рідкому середовищі Кітта—Тароцці внаслідок розщеплення білків з'являється помутніння і виділяється газ.

Ферментативні властивості *Cl. tetani* виявляються здатністю повільно розріджувати желатин і згортати молоко з утворенням дрібних пластівців, виявляти фібринолітичну активність.

Антигенна структура. *Cl. tetani* містять О- (соматичний, груповий) і Н- (джгутиковий специфічний) антигени.

За Н-антигеном збудників правця поділяють на десять сероварів.

Резистентність. Спори стійкі до фізичних і хімічних впливів: при кип'ятінні гинуть через 30 хвилин — 1 годину, в 1% розчині сулеми і 5% фенолі — через 8–10 годин.

Фактори вірулентності. Токсин правцевих бактерій складається з двох фракцій:

» *тетаноспазмін*, вибірково діє на нервову систему і спричиняє основні ознаки захворювання — тонічні скорочення поперечно-смугастих м'язів;

» *тетанолізін* — спричиняє гемоліз еритроцитів, некроз тканин, руйнування фагоцитів.

Обидві фракції термолабільні, мають надзвичайно сильну біологічну активність. У дозі 0,0000005 мл вбивають білу мишу масою 20 г; сухий токсин, посаджений сульфатом амонію, в дозі 0,000000005 є смертельним для білих мишей. При обробці правцевого токсину формаліном із подальшим нагріванням токсин переходить в анатоксин.

Епідеміологія. Правець трапляється в усьому світі не тільки у воєнний, але й у мирний час, як ускладнення побутових і виробничих травм. На його інфекційну природу вперше вказав М. І. Пирогов. 80–86% хворих становлять жителі сільської місцевості, працівники сільського господарства; 47–70% — це діти від одного року і юнаки до 20 років. Із загальної кількості захворілих у віці до 14 років у 79,5% захворювання настає внаслідок травми при ходьбі босоніж. Характерною особливістю правця є сезонність, із ростом захворюваності у весняно-літній і зниженням в осінньо-зимовий період.

Патогенез і клініка. Збудник правця — некропаразит, він не володіє інвазивністю і розмножується у відмерлих ділянках тканин, тому провідна патогенетична роль при цьому захворюванні належить токсинам, перш за все тетаноспазмину, що є нейро токсином.

На місці потрапляння спор відбувається перетворення їх на вегетативні форми, які виділяють екзотоксин, що надходить у кров і лімфу і подразнює організм — від периферичних нервових розгалужень до рухових центрів спинного мозку, довгастого мозку і варолієвого моста. Токсин спричиняє вогнищеві перезбудження

нервових клітин, у результаті чого рефлекторно уражаються групи м'язів. Настають спочатку клонічні, а потім — тонічні судоми.

Поширюючись по спинному мозку, токсин вражає нові групи мотонейронів, у результаті чого настає генералізований правець.

Він може бути низхідним і висхідним. *Висхідний* спостерігається у білих мишей, морських свинок, кроликів, собак і мавп, *низхідний* — у людини і непарнокопитних. Останній характеризується початковою ригідністю м'язів голови і ший, скутістю, потім ураженням м'язів усього тулуба і кінцівок і, нарешті, загальними судомами.

Залежно від тяжкості захворювання розрізняють три клінічні форми:

- *легку*, при якій конвульсії відсутні;
- *середньої тяжкості*, при якій конвульсії легко настають при найменшому зовнішньому подразненні;
- *тяжку*, зі спонтанними конвульсіями, що важко піддаються контролю.

Інкубаційний період триває 7–20 днів. У клінічному перебігу правця у людини розрізняють такі етапи: тризм; опістотонус; тонічні судоми; загальне підвищення рефлекторної збудливості; рефлекторні судоми глоткової мускулатури; асфіксію, різке підвищення температури, паралічі нижньої щелепи, смерть.

Захворювання починається з головного болю, нездужання, болю, що тягне в усьому тілі. Потім настає тонічне скорочення жувальних м'язів (тризм) і мимічної мускулатури. Формується маска «*Risus sardonicus*» (*сардонічний сміх*), яка характеризується розширенням рота, як при сміху, з одночасною складкою на чолі, як при гніві, тобто «верхня частина обличчя сердиться, а нижня сміється».

Слідом за ригідністю потиличних м'язів розвивається опістотонус із прогином хребта вперед (див. вкл. IX). Хворий згинається в дугу, торкаючись ліжка потилицею і п'ятами. Судоми м'язів спини бувають настільки сильними, що можуть призвести до перелому хребта.

Через деякий час після ригідності м'язів настають загальні судоми, частота, тривалість та інтенсивність яких у міру розвитку захворювання все наростають. Судоми виникають раптово, при

найменшому зовнішньому роздратуванні. Тривалість нападу від декількох секунд до хвилини, у тяжких випадках вони виникають через кожні 3–5 хвилин.

Під час нападів обличчя хворого виражає страждання і жах, язик прикушений. Якщо напад триває більше хвилини, то настає асфіксія і без надання медичної допомоги хворий гине.

При сприятливому перебігу судомний період триває до 15 днів. Якщо до кінця цього періоду напади стають рідше або припиняються — прогноз сприятливий. Тонічне напруження м'язів триває ще 22–25 днів. Ще повільніше проходить тризм.

Імунітет антитоксичний, нестійкий.

Лабораторна діагностика. В основі діагностики — виявлення збудника або його токсину. Матеріалом служать взяті з рани шматочки омертвілої тканини, просочені рановим ексудатом тампони, мокрота або слиз із дихальних шляхів, рубці, що залишилися після поранення. Методи діагностики:

» *бактеріоскопічний* (мазки-відбитки);

» *бактеріологічний* — посіви на поживні середовища. Перед посівом досліджуваний матеріал (шматочки тканини) гомогенізують у подвійному об'ємі фізіологічного розчину і висівають на середовище Кітта—Тароцці. Для усунення супутньої мікрофлори інфіковані посіви 20 хвилин прогрівають при 80 °С;

» *біологічний* — реакція нейтралізації, спрямована на виявлення токсину. Для постановки реакції біологічної нейтралізації розтертий у ступці досліджуваний матеріал (або культуральну рідину) витримують при кімнатній температурі одну годину, після чого змішують із протиправцевою сироваткою. Суміш витримують 40 хвилин і вводять внутрішньом'язово білим мишам. Контрольним тваринам досліджуваний матеріал вводять без сироватки. Якщо в матеріалі був присутній правцевий токсин, спостерігається загибель контрольних мишей. Ті тварини, яким вводили матеріал, оброблений протиправцевою сироваткою, виживають внаслідок нейтралізації токсину.

Лікування і профілактика. В основі специфічного лікування лежить застосування антитоксичної протиправцевої сироватки або імуноглобуліну. В інкубаційному періоді для профілактики поєднують введення сироватки і анатоксину.

Специфічна профілактика здійснюється введенням вакцини АКДП (асоційована кашлюково-дифтерійно-правцева) і вакцини ТАВТе (хімічна сорбована тифо-паратифозно-правцева) і ДП-анатоксину (дифтерійно-правцевий).

Збудник ботулізму

Ботулізм (від лат. *botulus* — ковбаса) — харчове отруєння, що протікає у вигляді токсикоінфекції та супроводжується ураженням ядер довгастого мозку.

Таксономія. Збудник ботулізму — *Clostridium botulinum* належить до родини *Bacillaceae*, роду *Clostridium*.

Морфологія. Великі грампозитивні палички довжиною 4–9 і шириною 0,3–1,5 мкм, із закругленими кінцями; не мають капсул; утворюють субтермінально розташовані спори, що надають паличці вигляду тенісної ракетки. Рухливі, мають перитрихіально розташовані джгутики.

Культуральні та ферментативні властивості. Для культивування використовують спеціальні поживні середовища: кров'яні, печінкові, цукрові. Основним середовищем для виділення і зберігання чистої культури є середовище Кітта—Тароцці, на якому спостерігається помутніння і газоутворення із запахом прогірклої олії. На щільних середовищах утворюються невеликі прозорі колонії з рівними або порізнаними краями; на кров'яному агарі колонії оточені зоною гемолізу.

За типом дихання клостридії ботулізму належать до облігатних анаеробів, оптимальний температурний режим зростання для них — 28–35 °С.

Мають широкий спектр ферментативної активності: розкладають багато цукрів (глюкозу, мальтозу, гліцерин — до кислоти і газу), ферментують білки, розріджують желатин, зсідають молоко, руйнують лецитиназу; серовари збудника розрізняються за протеолітичними властивостями — найбільш активні бактерії сероварів *A* і *B*.

Антигенна структура та токсиноутворення. В антигенній структурі збудника ботулізму виділяють Н- і О-антиген, загальний для всіх сероварів. Для ідентифікації в лабораторній діагностиці вивчають не антигенну структуру бактеріальних клітин, а тільки

антигенну специфічність утворених ними екзотоксинів у реакціях нейтралізації з діагностичними антитоксичними сироватками. Відомі сім антигенних варіантів токсину — *A, B, C, D, E, F* і *G*. Із захворюваннями людей найчастіше пов'язані типи *A, B* і *E*. Тип *C* викликає ураження шийних м'язів у домашньої птиці, тип *F* — ботулізм у великої рогатої худоби.

Токсин утворюється під час росту й автолізу бактерій в анаеробних умовах; за хімічною природою він є білком, причому надзвичайно токсичним: в 1 мг токсину міститься до 100 млн смертельних доз для білих мишей, а для людини летальна доза складає не більше 1 мкг. Сьогодні має місце погляд, що всі серовари утворюють токсин у вигляді протоксину, який активізується під дією протеаз шлункового соку.

Основним типом токсину, що визначає картину інтоксикації, є нейротоксин, який продукують усі серовари *Cl. botulinum*. Ботулінічний токсин стійкий до дії сонячного світла, висушування, заморожування, руйнується після прогрівання при 100 °С упродовж 20 хвилин.

Уражаюча дія токсину пов'язується з високою тропністю до нервової системи, вивільненням ацетилхоліну або його утворення в синапсах і нейром'язових сполученнях, у результаті чого розвивається параліч.

Резистентність. Збудники ботулізму виявляються в ґрунті та воді у вигляді спор. У зовнішнє середовище потрапляють із фекаліями різних видів тварин, насамперед травоядних, а також риб, ракоподібних, молюсків, кишечник яких є природним для них середовищем існування. Спори клостридій резистентні до високої температури і витримують кип'ятіння протягом 1–5 годин, їх термостійкість знижується в кислому середовищі або при високому вмісті солей.

Патогенез. Ботулізм — це інтоксикація, що виникає в результаті вживання в їжу продуктів, в яких росли і продукували токсин клостридії ботулізму. Найчастіше причиною захворювання є консервовані продукти з лужною реакцією, уживані в їжу без попередньої кулінарної обробки. Потрапивши в анаеробні умови, спори клостридій перетворюються у вегетативні форми, які продукують екзотоксин, що є основним патогенетичним фактором

при ботулізмі. Зі шлунково-кишкового тракту токсин потрапляє в кров, уражаючи нервову систему, діючи на мотонейрони спінальних моторних центрів і довгастого мозку, порушуючи передачу збудження з нерва на м'яз. Крім цього, токсин викликає ураження судин.

Клініка. За 12–96 годин після вживання токсичних продуктів з'являються симптоми захворювання: зорові розлади (птоз — порушення координації очних м'язів, диплопія — двоїння в очах), утруднення ковтання і розлад мови; потім ознаки бульбарного паралічу наростають, і смерть настає в результаті паралічу дихальних м'язів або зупинки серця. Підвищення температури не спостерігається, симптоми з боку шлунково-кишкового тракту мають місце не завжди, хворий не втрачає свідомості. Летальність дуже висока.

Імунітет. Антитоксичний імунітет не формується, можливі повторні захворювання.

Лабораторна діагностика. Мета лабораторних досліджень — виявлення типу ботулінічного токсину і збудника ботулізму в матеріалах, узятих від хворого. Ними можуть бути блювотні маси, промивні води шлунка, кров. Досліджуються харчові продукти, що спричинили отруєння; при постмортальному дослідженні використовується трупний матеріал.

Бактеріологічний метод — виділення чистої культури на середовищі Кітта—Тароцці, кров'яному і цукровому агарі з подальшою ідентифікацією за ферментативними й антигенними властивостями.

Біологічний метод — постановка реакції біологічної нейтралізації токсину відповідною специфічною антитоксичною сироваткою, при цьому встановлюють антигенний тип токсину. Білі миші, захищені специфічним типом антитоксину, залишаються живими після введення відповідного токсину, тоді як контрольні тварини без такого захисту гинуть.

Лікування. Для специфічного лікування використовують антитоксичні протиботулінічні сироватки або імуноглобуліни. Оскільки тип токсину, що викликав кожне окреме захворювання, звичайно невідомий, у максимально короткий термін уводять чотиривалентну антитоксичну сироватку (проти токсинів *A, B, C*,

Е), одночасно вводять як потенціювальну речовину гуанідингідрохлорид і проводять штучне дихання.

Для формування активного штучного імунітету хворим вводиться також поліанатоксин (А, В, С, Е). Після уточнення типу токсину використовують моновалентну антитоксичну сироватку і відповідний анатоксин.

Профілактика. Заходи загальної профілактики полягають у строгому контролі за виробництвом консервів, особливо в домашніх умовах. Токсичні продукти можуть мати зіпсований або «протухлий» вигляд, а консервні банки бути роздутими, але не виключається, що зовнішній вигляд консервів може бути і нормальним.

ПАТОГЕННІ СПІРОХЕТИ

Патогенні спірохети належать до родини *Spirochaetaceae* (від грец. *sperira* — спіраль і *choite* — волосся), об'єднані в три роди — *Treponema*, *Borrelia*, *Leptospira*. До роду *Treponema* належать збудники сифілісу, фрамбезії, пінти і беджеля; до роду *Borrelia* — збудник вошивого епідемічного поворотного тифу і збудники кліщового ендемічного поворотного тифу; до роду *Leptospira* — збудники лептоспірозу.

Усі захворювання, що викликаються спірохетами, називаються спірохетози. Спірохети являють собою тонкі, довгі, покручені рухливі мікроорганізми, що відрізняються один від одного за розмірами, глибиною спіралі, амплітудою і кількістю завитків. Відрізняються по відношенню до забарвлення. За методом Романовського добре фарбуються борелії (в синьо-фіолетовий колір), гірше — лептоспіри (в рожево-сірий колір) і дуже слабо — трепонеми (в блідо-рожевий колір). У живому стані патогенні спірохети можна виявити тільки при мікроскопії досліджуваного матеріалу в темному полі зору.

Спірохетози мають низку загальних ознак у патогенезі, клініці й епідеміології. Так, для спірохетозів характерний циклічний перебіг хвороби, збудник виявляється в крові і тканинах. Поворотний тиф є типовою кров'яною інфекцією, передача якої можлива тільки через комах (воші, кліщі). При сифілісі спірохети

розмножуються в основному в тканинах, а в деякі періоди хвороби знаходяться в крові. При лептоспірозі спірохети також виявляються в крові і тканинах.

Збудник сифілісу

Сифіліс (лат. *lues* — зараза, хвороба) — венеричне антропонозне хронічне інфекційне захворювання з циклічним перебігом, що характеризується первинним афектом, висипаннями на шкірі і слизових оболонках з подальшим ураженням різних органів і систем.

Збудник сифілісу — *Treponema pallidum* — відкритий у 1905 р. Ф. Шаудіном і Е. Гофманом.

Таксономія. Збудник належить до родини *Spirochaetaceae*, роду *Treponema*, вид *Tr. pallidum*.

Захворювання відоме за кілька тисячоліть до нашої ери. Імовіріше, сифіліс з'явився на землі майже одночасно з людиною.

Морфологія, хімічний склад і тинкторіальні властивості. Трепонема мають вигляд тонких, ніжних спіралеподібних ниток довжиною 4–12 мкм із 8–12 рівномірними вузькими і крутими завитками, висота яких до кінця спірохети трохи зменшується.

За несприятливих для їхньої життєдіяльності умов (дія занижених доз трепанемацидних препаратів, підвищення імунологічної опірності організму) вони здатні утворювати *L*-форми, цисти і перетворюватися в зернисті форми. У такому стані збудник сифілісу багато років зберігає життєздатність і в подальшому при зниженні природних захисних сил організму знову набуває своєї звичайної спіралеподібної форми, стає патогенним.

Розмножуються за допомогою поперечного розподілу. Спор не утворюють. Джгутиків не мають, але дуже рухливі за рахунок фібрил. Трепонема здатні здійснювати чотири види руху: гвинтоподібний, коливальний, поступальний і згинальний.

Свою назву *Treponema pallidum* (бліда трепонема) збудник одержав унаслідок негативного відношення до анілінових барвників. Ця властивість значною мірою обумовлена його хімічною структурою. У ній переважають ліпіди, схожі за своєю хімічною природою з ліпідами людини. Це в деяких випадках також є причиною псевдопозитивних серологічних реакцій на сифіліс. Трепонема не фарбуються за Грамом, для їх забарвлення застосовують метод Романовського—Гімзи (патогенні спірохети забарвлюються в біло-рожевий колір).

Культуральні властивості. *Tr. pallidum* — анаероб, вимоглива до поживних середовищ. Її культивують на сироваткових середовищах зі шматочками мозкової або ниркової тканини під шаром вазелінової олії.

Тривале культивування трепонем на штучних поживних середовищах супроводжується втратою вірулентності, зміною антигенних властивостей, а також морфології (клітини грубі, з нерівномірними завитками). У тканинах організму трепонеми ніжніші, тонші і високовірулентні.

Резистентність. У зовнішньому середовищі ці мікроорганізми нестійкі і швидко гинуть, особливо при висиханні. При температурі 56 °С бліді трепонеми гинуть через 15 хвилин, у вологому ж середовищі зберігають життєздатність тривалий час (до 100 годин у вологій білизні).

Епідеміологія. Типовий антропоноз. У тварин сифіліс можна викликати лише експериментальним шляхом, сприйнятливі мавпи, кролики і хом'яки. Вірулентні штами зберігають, пасажуючи їх на кроликах (зараження в яєчко).

Джерело інфекції — хвора людина. Для проникнення в організм необхідно порушення цілісності шкіри або слизових оболонок (мікротравми).

Механізми і шляхи передачі збудника — контактний статевий, значно рідше контактний побутовий (через посуд, рушники, зубні щітки, мундштуки та інші предмети особистого користування), гематрансфузійний (при переливанні інфікованої крові або її препаратів), вертикальний (зараження плода в утробі хворої матері через пупкову вену або пошкоджену плаценту). Медичний персонал може заразитися при огляді хворого, через інструменти, при розтині трупів.

Патогенез і клініка. Звичайно інкубаційний період триває три-чотири тижні, але може бути і коротшим (10–15 днів) або тривалішим (три-шість місяців). Спірохети з місця проникнення потрапляють у лімфатичні вузли, звідси — у кров і поширюються по всьому організмові. Установлено, що бліді трепонеми після проникнення в організм уже через кілька хвилин можуть бути виявлені в лімфатичних вузлах, крові, тканині мозку.

У перебігу хвороби розрізняють чотири періоди: первинний, вторинний, третинний і четвертинний.

Первинний. На місці проникнення збудника з'являється безболісна виразка, так званий твердий шанкр, чи первинна сифілома (див. вкл. Ха). Виразка невелика за розміром, має округлі або овальні обриси, гладке рівне дно червоного кольору, хрящоподібну консистенцію. Наприкінці первинного періоду збільшуються, залишаючись безболісними, лімфатичні вузли, що пов'язано з їх бар'єрною функцією на шляху поширення інфекції. Тривалість первинного періоду — шість-сім тижнів, і виразка рубцюється навіть без лікування.

Первинний період підрозділяється на *первинний серонегативний* (перші три тижні), коли серологічні реакції негативні, та *первинний серопозитивний* (наступні чотири тижні), коли серологічні реакції стають позитивними. Це ускладнює ранню діагностику сифілісу.

Вторинний період пов'язують із генералізацією інфекції, оскільки спірохети проникають у кров. На шкірі та слизових оболонках з'являються множинні елементи висипання — сифіліди (розеоли, папули, пустули). Вони мають червонясто-бурий, мідний колір. Ці висипання дуже заразні. Хворі починають скаржитися на загальне нездужання, болі в кістках, головний біль. З'являється гарячка з підвищенням температури. Під час вторинного сифілісу, що продовжується без лікування 2–3 роки, але може бути від 4 до 6 років, спостерігаються ураження кісток, внутрішніх органів і нервової системи.

Третинний період сифілісу характеризується появою гум у вигляді інфільтратів, бугрів, вузлів (див. вкл. Хб). На місці гум нерідко утворюються виразки. Гуми можуть бути в шкірі, кістках, печінці, нирках, легенях, серці. Це призводить до руйнування носової перегородки (сідлоподібний ніс), голосових зв'язок (сиплий голос), розвитку глухоти, сліпоти.

Четвертинний період може розвиватися без лікування через дев'ять-десять років, який характеризується тяжкими ураженнями нервової системи з локалізацією процесу в судинах головного і спинного мозку (прогресивний параліч, спинна сухотка (нейросифіліс)).

При внутрішньоутробному зараженні (від хворої матері) розвивається так званий *уроджений сифіліс*, при якому первинний період відсутній, оскільки спірохети проникнули в організм плода через пупкову вену безпосередньо в кров. Відсутній первинний період і при зараженні через переливання зараженої на сифіліс донорської крові. У випадку уродженого сифілісу ушкодження плода відбувається на рівні генного апарату в період бласто- або ембріогенезу. Бліді трепонеми проникають у ядра різних клітин, що призводить до появи популяцій з новими властивостями.

Клінічні прояви сифілісу у народженої дитини можуть бути ранні (відразу після народження) або пізні (у віці від 5 до 15 років). У дитини з уродженим сифілісом мала маса тіла, кінцівки худі і синюшні, нігті не повністю сформовані, шкіра бліда, зморшкувата, обличчя зі старечим виразом; зустрічаються каліцтва — вовча паша, заяча губа.

Імунітет. Природного імунітету до сифілісу не існує. До нього сприйнятливі люди всіх рас і будь-якого віку. Перенесений сифіліс не гарантує від повторного зараження. При сифілісі часто відзначається явище суперінфекції — при повторному зараженні відбувається нашарування нової сифілітичної інфекції на вже наявну.

Лабораторна діагностика складається з двох методів — бактеріоскопічного і серологічного залежно від періоду захворювання.

Бактеріоскопічний — проводять при первинному сифілісі і в період висипань при вторинному сифілісі. Матеріалом для дослідження служать виділення твердого шанкра, пунктати лімфатичних вузлів, матеріал із шкірних висипань. Застосовують темнопольну і фазово-контрастну мікроскопію, де бліда трепонема виявляється в живому вигляді. Діагностично враховують морфологічні особливості збудника, включаючи характерну рухливість трепонем.

Серологічний — комплекс серологічних реакцій, серед яких розрізняють відбіркові неспецифічні тести (використовують кардіоліпіновий антиген), які застосовуються для обстеження населення на сифіліс і *діагностичні тести* (застосовується специфічний трепонемний антиген) для підтвердження діагнозу.

До відбіркових тестів належить РЗК (реакція Вассермана), реакція мікропреципітації або її аналоги: VDRL (англ. — *veneral disease research laboratory*) та RPR (англ. — *rapid plasma reagin*) — флокуляційні тести. Відбіркові тести з кардіоліпіновим антигеном у кількісному варіанті використовують для контролю ефективності лікування.

Крім РЗК (реакція зв'язування комплементу — реакція Вассермана) ставлять дві осадові реакції: Кана, Закса—Вітебського (цитохолієву); реакцію іммобілізації трепонем (РІТ). Вона вважається позитивною, якщо рухливість утратили 50% трепонем, і негативною, якщо менше 20%; реакцію імунофлуоресценції (РІФ).

Лікування необхідно починати якомога раніше. Воно має бути інтенсивним, регулярним, комплексним. Застосовуються препарати групи пеніциліну (калієва і натрієва сіль бензилпеніциліну, ампіцилін, біцилін), вісмутові препарати (бісмоверол, бійохінол) для лікування більш пізніх форм сифілісу. Хіміотерапія поєднується з піротерапією (уведення пірогеналу).

Профілактика. Специфічних методів немає. Велика роль належить виявленню джерел зараження і контактів, особливо статевих. Велике значення мають профілактичні огляди, особливо вагітних, донорів, працівників дитячих дошкільних закладів, харчових підприємств.

Збудники лептоспірозу

Лептоспіроз (хвороба Васильєва—Вейля) — гостре інфекційне зооантропонозне захворювання, яке характеризується ураженням капілярів, печінки, нирок, м'язів, явищами інтоксикації, хвилеподібною лихоманкою.

Таксономія. Збудник належить до родини *Spirochaetaceae*, роду *Leptospira*, виду *Leptospira interrogans*.

Морфологія і хімічний склад. Лептоспіри (від лат. *leptos* — ніжна і *spira* — спіраль) являють собою тонкі спіралеподібно закручені клітини довжиною 7–14 і діаметром 0,1–0,3 мкм.

Завитки їх настільки тісно стиснуті, що при звичайному збільшенні майже непомітні. Завдяки загнутим кінцям лептоспіра має форму літер С або S.

При дослідженні будови лептоспір за допомогою електронного мікроскопа встановлено три основні структурні елементи: зовнішня оболонка, що складається з трьох-п'яти шарів, осьова нитка і гвинтоподібно закручений навколо неї цитоплазматичний циліндр. Клітинна оболонка лептоспір нагадує капсулу бактерій, але не ідентична їй. Осьова нитка складається із двох елементів, незалежних один від іншого, що виникають з протилежних частин клітини. Осьові нитки прикріплюються до цитоплазматичного циліндра за допомогою дисків або стовщень. За структурою і хімічним складом осьова нитка аналогічна джгутикам бактерій.

Характерним для лептоспір є їх різноманітність у рухах: поступальний, згинальний, розгинальний, змієподібний, буравлячий, хвилеподібний.

Відмітною ознакою є високий вміст ліпідів (18–26%). Грамнегативні, але не сприймають забарвлення. При прямій мікроскопії найкраще виявляються у темному полі. За методом Романовського фарбуються в рожево-сірий колір.

Культуральні властивості. Лептоспіри — строгі аероби, їх культивують, як правило, в рідких водно-сироваткових середовищах при 28–30 °С. Особливістю зростання лептоспір є те, що рідкі поживні середовища під впливом росту культур не змінюються, залишаючись прозорими або слабо опалесціють. Ростуть повільно.

Лептоспіри можуть бути вирощені і в щільних поживних середовищах (на сироватковому агарі), де утворюють напівпрозорі круглі колонії з гладкими рівними краями, іноді з нерівними краями і неоднаковою структурою.

Резистентність. Лептоспіри належать до малостійких мікроорганізмів, теплова дія їх швидко убиває. При нагріванні до 45–50 °С вони гинуть упродовж 30, а при 60 °С — через 10 хвилин. Разом із цим лептоспіри добре переносять вплив низької температури. У замороженому стані живуть місяцями. Погано переносять звичайне висушування і гинуть протягом короткого

часу. Прямі сонячні й ультрафіолетові промені діють на них згубно, так само як кислоти і луги, навіть у мінімальних концентраціях. У воді відкритих прісних водойм зберігають життєздатність протягом місяця, а в сирому або перезволоженому ґрунті — до 279 днів, не втрачаючи при цьому патогенності.

Епідеміологія. Лептоспіроз — типова зоонозна інфекція. Основним її *резервуаром* у природі є різні види дрібних ссавців, у першу чергу гризуни, а також сільськогосподарські тварини, хворі і перехворілі на лептоспіроз, дикі і промислові тварини. Для лептоспірозу характерна сезонність (з червня до вересня).

Тварини-носії виділяють лептоспір із сечею, забруднюючи воду, ґрунт, харчові продукти. *Механізми передачі* збудника — фекально-оральний, контактний. Основним фактором передачі збудника від тварин до людини є вода. Зараження людини може відбутися при питті води, купанні у водоймах, використанні води для господарських потреб, при різних видах сільськогосподарських робіт у заболочених місцевостях.

Розрізняють такі типи спалахів лептоспірозу:

- *водний* — захворювання виникає в результаті купання у водоймах («купальні» спалахи), інфікованих зараженими тваринами, використанні води з них для господарських і побутових цілей;
- *сільськогосподарський* — групові захворювання пов'язані із сінокосінням, рисосінням у зволжених біотопах, а також із меліоративними й іригаційними роботами;
- *тваринницький* — інфікування відбувається при догляді за хворими тваринами або носіями лептоспір, їх забої та обробці сировини.

Патогенез і клініка. Збудник проникає в організм крізь ушкоджену шкіру і слизові оболонки порожнини рота, стравоходу, кон'юнктиву очей. Навіть не завжди помітні ушкодження шкіри можуть бути входними воротами інфекції. Перебіг лептоспірозу складається з двох фаз, відділених одна від іншої короткою ремісією — лептоспіремії і токсемії. Будучи рухливими, лептоспіри оминають захисні бар'єри організму і відразу ж проникають у кров. Концентрація їх там швидко знижується,

оскільки вони в цей час проникають у різні органи, головним чином у печінку, нирки, селезінку, легені.

Початок захворювання пов'язаний із повторним виходом лептоспир у кров, де концентрація їх швидко зростає. З потоком крові, а можливо і лімфи, збудник знову проникає в різні органи і тканини й осідає на поверхні клітин, особливо в нирках, надниркових залозах, печінці й оболонках мозку. Клінічно ця генералізація процесу виявляється різким підвищенням температури, нерідко з вираженим ознобом, швидко наростаючими симптомами загальної інтоксикації, геморагічного синдрому і міалгії.

З кінця першого або початку другого тижня захворювання настає токсична, або токсемічна фаза, під час якої продуктами розпаду і метаболізму лептоспир уражаються кровоносні капіляри, що виражається в підвищенні їх проникності. У зв'язку з цим виникають множинні геморагії у внутрішніх органах і на шкірних покриттях, нерідко спостерігаються зовнішні і внутрішні кровотечі. Інкубаційний період — 7–14 діб.

Захворювання починається звичайно гостро, без продромальних явищ. Відзначаються озноб, підвищення температури до 39–40 °С. Хворі скаржаться на головний біль, загальну розбитість, різку слабкість, болі в м'язах, відсутність апетиту, безсоння, запаморочення. М'язові болі досягають інтенсивності, не відміченої при жодній іншій хворобі. Болі в ікроножних, поперекових, шийних та інших м'язах тіла є характерним симптомом лептоспірозової інфекції.

Захворювання може проходити в жовтяничній (пожовтіння шкіри і склер) і безжовтяничній формах.

Імунітет. Після перенесення лептоспірозової інфекції формується міцний і тривалий імунітет. Провідна роль у захисті організму належить факторам гуморального імунітету.

Лабораторна діагностика. Матеріалом для лабораторних досліджень служать кров, спинномозкова рідина, сеча. Протягом перших п'яти днів застосовують метод мікроскопії крові, посіви крові та зараження лабораторних тварин. З п'ятого дня і пізніше проводять серологічні дослідження за допомогою реакції мікроаглютинації. З десятого дня мікроскопіюють сечу.

Метод прямої мікроскопії. Оскільки лептоспіри забарвлюються важко, для виявлення їх у нативному стані здійснюють мікроскопування крові, спинномозкової рідини і сечі із застосуванням контрастного темного поля. У позитивних випадках у препаратах виявляють активно рухливі сріблястого кольору лептоспіри.

Бактеріологічний метод. Для виділення чистої культури лептоспір застосовують водно-сироваткове поживне середовище з додаванням кролячої сироватки. Лептоспіри ростуть повільно, не змінюючи зовнішнього вигляду поживного середовища, тому посіви, що зберігаються в термостаті не менше двох місяців, перевіряють багаторазово, через кожні п'ятьсім днів, мікроскопуючи в темному полі.

Біологічний метод. Найкращою експериментальною моделлю для лептоспірозної інфекції є морські свинки, кролячата і золотаві хом'яки. Зараження роблять внутрішньоочеревинно або підшкірно, а також нанесенням матеріалу на скарифіковану шкіру. У позитивних випадках тварини через тиждень реагують підвищенням температури, зменшенням маси тіла, адинамією. При тяжкому перебігові захворювання в них з'являється жовтяниця і тварини гинуть.

Серологічний метод. Класичним і специфічним методом розпізнавання лептоспірозу є реакція мікроаглютинації (РМА) з живими культурами лептоспір. Крім цього, застосовуються реакція зв'язування комплементу, реакція пасивної гемаглютинації, імуноферментний метод (ІФА). Розроблено реакцію імуноадгезивної гемаглютинації (ІАГА).

Лікування має бути комплексним — етіотропним і патогенетично обґрунтованим, початим у можливо більш ранні терміни з урахуванням тяжкості клінічного перебігу, наявності ускладнень і супутніх захворювань.

Етіотропна терапія включає антибіотики (пеніцилін, стрептоміцин, тетрациклін, напівсинтетичні пеніциліни (ампіцилін, ампіокс), цефалоспорини). Специфічна терапія — протилептоспірозний гамма-глобулін.

Профілактика. Велика увага має приділятися епідемічному нагляду за осередками інфекції: найбільш повне виявлення

лептоспірозу як у людей, так і у різних тварин, постійне спостереження за потенційними джерелами інфекції. Величезну роль відіграє захист природних і штучних водойм (особливо тих, які є джерелами водопостачання) від забруднення сечею гризунів і сільськогосподарських тварин. *Специфічна профілактика* полягає в тому, що в районах, неблагополучних щодо лептоспірозу, проводяться щеплення убитою нагріванням вакциною, до складу якої входять лептоспіри кількох серогруп.

Збудник

епідемічного поворотного тифу

Поворотний тиф епідемічний — гостра інфекційна хвороба, що передається вошами і характеризується циклічним перебігом, загальною інтоксикацією, збільшенням печінки і селезінки.

Збудник — *Borrelia recurrentis*, відкритий О. Обермейером у 1868 р. Хвороба поширилася на континенти з Африки, що є її давнім осередком. Цьому сприяли війни, стихійні лиха, міграція населення.

Морфологія і тинкторіальні властивості збудника. Велика спірохета довжиною 20–40 і шириною 0,3–0,4 мкм з п'ятьмадесятьма великими, нерівномірними завитками. Є вторинні завитки. Кінці клітини загострені. Дуже рухлива. Добре забарвлюється аніліновими барвниками, оскільки багата на нуклеопротейди, грамнегативна. При забарвленні за Романовським—Гімзою набуває синьо-фіолетового кольору.

Культуральні властивості. За типом дихання борелії анаероби. Культивують їх у рідких поживних середовищах з додаванням тваринних білків, шматочків тканин під шаром вазелінової олії, а також на курячому ембріоні.

Резистентність. Борелії швидко гинуть при нагріванні і висушуванні, заморожування до -8°C переносять протягом декількох місяців.

Епідеміологія. Епідемічний поворотний тиф належить до антропонозів. *Джерелом інфекції* є хвора людина. Збудник передається вошами, що заражаються від хворих на тиф у пропасному періоді, коли спірохети знаходяться в крові. Воша стає заразною з 6 по 28 день після ссання крові хворого. Зараження

людини відбувається тільки при роздавлюванні комахи, оскільки спірохети знаходяться в замкнутій системі гемолімфи. Найбільшу роль у передачі вошивого поворотного тифу відіграють головна й особливо одежна воша.

Патогенез і клініка. За наявності ушкоджень шкіри спірохети після роздавлювання вошей потрапляють в організм, проникають у клітини ретикулоендотеліальної системи, розмножуються, потім надходять у кров, розвивається спірохетемія. Значна частина збудників під дією антитіл руйнується, у кров потрапляє ендотоксин, що зумовлює напад ознобу, підвищення температури та інші симптоми інтоксикації.

Під впливом антитіл у капілярах внутрішніх органів спірохети утворюють агрегати з тромбоцитами, що руйнують капіляри. Виникають порушення місцевого кровообігу. Напад закінчується через загибель більшої частини збудника.

Частина спірохет, що знаходяться в ЦНС, кістковому мозку та селезінці, зберігається і дає початок новій расі, що відрізняється від вихідної в антигенному відношенні. Надходячи у кров, нова раса обумовлює виникнення другого нападу. Після кількох нападів утворюються захисні антитіла до деяких рас спірохет і хвороба закінчується, настає видужання.

Розрізняють легку, середньої тяжкості і тяжку форми. Інкубаційний період триває від 3 до 14 днів, частіше сім-вісім.

Хвороба може початися з короточасних провісників нападу — слабкості, болю в суглобах, головного болю, однак частіше напад виникає раптово, на другий день хвороби з тряського ознобу, швидкого підвищення температури до 40–41 °С.

Хворі скаржаться на сильний головний біль, болі в попереку, ікроножних м'язах, у ділянці лівого підребер'я; нерідко виникають блювання і носові кровотечі, можуть бути менінгіальні явища. На третій-четвертий день хвороби з'являється жовтяниця. Напад продовжується сім-вісім днів. Потім температура різко знижується і настає швидке поліпшення самопочуття.

На шостий-восьмий день безпропасного періоду (апірексії) знову настає напад, але менш тривалий. Звичайно протягом хвороби їх буває два-три, кожний наступний коротший за попередній, а періоди апірексії між ними стають більш тривалими.

Імунітет нестійкий і нетривалий.

Лабораторна діагностика. *Мікроскопічний метод* ґрунтується на виявленні збудника в крові. Під час нападу лихоманки наготовлюють мазок і товсту краплю крові, забарвлюють їх за методом Романовського—Гімзи. Забарвлені спірохети легко розпізнаються за характерною формою. Спірохету, завдяки її рухливості, можна побачити й у незабарвлених мазках свіжих препаратів крові, використовуючи після розведення фізіологічним розчином метод висячої краплі, або при дослідженні препарату в темному полі зору.

Серологічні методи дослідження (реакція аглютинації, реакція зв'язування комплементу) мають менше значення.

Лікування. Сьогодні використовуються антибіотики (пеніцилін, левоміцетин, тетрациклін); за показаннями призначаються дезінтоксикаційні, серцеві та інші засоби.

Профілактика. Основна роль належить заходам у осередку: якомога більш ранньому виявленню й ізоляції (госпіталізації) хворого, санітарній обробці всіх контактних осіб. За осередком установлюється спостереження протягом 25 днів з моменту ізоляції хворого, що полягає у вимірюванні температури в осіб, які контактували з хворим, огляді їх на педикульоз.

Збудники ендемічного поворотного тифу

кліщового

Поворотний тиф ендемічний — гостра природно-осередкова хвороба країн жаркого клімату, що передається кліщами і клінічно характеризується повторюваними нападами гарячки, які чергуються із періодами апірексії.

Збудниками є *Borrelia duttoni*, *B. persica*, *B. caucasica*.

Морфологія та тинкторіальні властивості. Збудники мають вигляд спіралі з чотирма-дванадцятьма завитками, іноді півкола, довжиною 8–40 і товщиною 0,25–0,4 мкм. Рухливі, грамнегативні. За методом Романовського—Гімзи забарвлюються в синьо-фіолетовий колір.

Культуральні властивості. Культивування роблять при температурі 35 °С на рідких поживних середовищах, які містять інактивовану кролячу сироватку з домішкою курячого білка.

Резистентність. Паразит здатний існувати тільки в організмі біологічного хазяїна. У зовнішньому середовищі він швидко гине, але при заморожуванні зберігається протягом восьми діб, при 0 °С — 30 хвилин.

Епідеміологія. Природні джерела спірохет кліщового поворотного тифу в природі — холоднокровні (жаби, агами), рукокрилі (кажани), гризуни, хижаки, мавпи.

Людина як джерело інфекції не має істотного значення. Переносником і основним хазяїном борелій є аргасові кліщі — орнітодорини. Людина заражається від укусу кліща, який насмоктується спірохет від заражених тварин. Заразними кліщі стають через десять днів після інфікування. Спірохети зберігаються в організмі переносника протягом усього його життя (десять років і більше), заражені самки кліщів можуть передавати цих збудників своєму потомству (трансваріальна і трансфазова передача).

Кліщовий поворотний тиф є зооозною інфекцією з вираженою природною осередковістю. Його осередки знаходяться в районах субтропічного і помірного клімату із сухим і теплим літом і зустрічаються на всіх материках, крім Австралії.

Існування осередків спірохетозу обумовлене наявністю біо топів аргасових кліщів у природі та населених пунктах: у печерах, гротах, каменоломнях, біля нір тварин тощо. У поселеннях люди заражаються під час перебування в примітивних житлах, у приміщеннях для тварин.

Патогенез і клініка. Патогенез аналогічний такому, як при епідемічному поворотному тифі. Інкубаційний період триває 5–15 днів. Хвороба починається з появи первинного афекту на місці укусу кліща (вузлик, папула), що може зберігатися протягом кількох тижнів. Після продромального періоду або раптово починається напад пропасниці, подібний до такого, як при вошивому поворотному тифі. У перебігу хвороби може бути 10–12, а іноді і 20 нападів (при епідемічному — два-три). Тривалість періоду апірексії від однокотрьох до 20–30 днів.

Лабораторна діагностика. Вирішальним є виявлення спірохет у крові хворого. Методика дослідження така сама, як і при вошивому поворотному тифі, однак при цьому захворюванні кількість збудників значно менша і їх не завжди можна виявити. Особливо важливе значення має *біологічний метод* — зараження кров'ю хворого морських свинок, сприйнятливих до цієї хвороби (до збудників вошивого поворотного тифу морські свинки стійкі).

Серологічні реакції не знайшли широкого застосування.

Лікування проводиться антибіотиками тетрациклінового ряду, левоміцетином або пеніциліном.

Профілактика — це захист від нападу кліщів (захисні сітки, репеленти), боротьба з гризунами.

ЗБУДНИКИ ПРОТОЗОЙНИХ ІНВАЗІЙ

Збудник амєбіазу (амєбної дизентерії)

Амєбіаз — захворювання протозойної етіології з переважним виразковим ураженням товстого кишечника, утворенням абсцесів у різних органах, загальним виснаженням і анемією.

Таксономія. Збудник — *Entamoeba histolytica*, належить до родини *Entamoebidae*, класу *Sarcodina*, типу *Protozoa*.

Морфологія — див. підрозділ «Морфологія найпростіших».

Життєвий цикл *Entamoeba histolytica* складається з двох стадій: вегетативної (трофозоїт) і спочиваючої (цисти).

Культуральні властивості. Для культивування дизентерійної амєби використовують середовище Павлової, що складається з води, NaCl, KH_2PO_4 , кінської сироватки і крохмалю.

Резистентність. Вегетативні форми дизентерійної амєби в калі залишаються життєздатними протягом 15–30 хвилин. Цисти можуть зберігатися у фекаліях до одного місяця, у воді — кілька місяців, стійкі до дезінфікуючих засобів — хлору, формаліну. Легко переносять низькі температури, чутливі до висихання. Гинуть при кип'ятінні.

Епідеміологія. Амєбіаз зустрічається в країнах із тропічним і субтропічним кліматом. Захворювання поширене в Північній і

Центральній Африці, Індії, Індокитаї, Китаї, на Філіппінах. Найбільш висока захворюваність серед африканців.

Амебна дизентерія — антропоноз. *Джерело інфекції* — хвора людина і цистоносій. Особливо значне цистоносійство в епідемічних осередках. Воно дуже тривале, іноді обчислюється роками. У природі носіями *E. histolytica* можуть бути також мавпи.

Основний *механізм передачі* — фекально-оральний, шляхи передачі — водний, харчовий. Цисти поширюються також за допомогою тарганів і мух. Можливий контактний механізм передачі. Захворюваність спорадична.

Патогенез. Потрапивши через рот у шлунково-кишковий тракт, цисти дизентерійної амеби локалізуються в нижньому відділі тонкого і верхньому відділі товстого кишечника. Тут відбувається ексистування і проникнення амеби в стінку кишечника. Завдяки протеолітичним ферментам і гіалуронідазі амеба руйнує його тканини, проникає в слизову оболонку, а потім в підслизову тканину. При цьому відбувається порушення живлення уражених тканин із подальшим некрозом, що веде до розвитку глибоких виразок, а потім перфорації кишечника. Ураження великих судин може викликати кишкову кровотечу. У період реконвалесценції виразки рубцюються, викликаючи звуження просвіту кишечника.

Проникаючи в кровоносні судини, амеби можуть потрапити в печінку, легені, мозок, нирки, утворити в паренхімі органів абсцеси.

Клініка. Розрізняють такі клінічні форми амєбіазу: амєбіаз безсимптомний і з наявністю симптомів (кишковий, позакишковий амєбіаз).

Безсимптомне знаходження (носіїство) просвітних форм E. histolytica у товстому кишечнику може відзначатися протягом багатьох років. Однак у будь-який момент просвітні форми можуть перейти в тканинні форми, що викликають клінічно виражений амєбіаз.

При *кишковому амєбіазі* інкубаційний період триває від одного тижня до трьох і більше місяців.

Основна клінічна ознака гострої форми захворювання — пронос, спочатку три-п'ять, а далі 15–20 разів на добу. У калі переважає слиз. У рідкісних випадках відзначаються слизовокров'яністі випорожнення («малинове желе»). Хвороба найчастіше розвивається поступово, без явищ загальної інтоксикації, температура тіла нормальна або субфебрильна. Болі в животі по ходу товстої кишки.

Блискавичний амебний коліт (фульмінантний коліт) — це тяжко протікаюча некротизуюча форма кишкового амебіазу, що характеризується токсичним синдромом, тотальними глибокими ушкодженнями слизової кишечника, кровотечами, перфорацією, перитонітом. Найчастіше відзначається у вагітних жінок і жінок у післяпологовому періоді. Може розвинутися після призначення кортикостероїдів. Показник летальності досягає 70%.

Затяжний кишковий амебіаз може тривати кілька років. Характерно порушення моторики кишечника, розріджені випорожнення, запори (в 50% випадків) або проноси, що чергуються з запорами, болі в нижній половині живота, нудота, слабкість, поганий апетит.

Ускладнення кишкового амебіазу:

» перфорація кишечника, яка може призвести до перитоніту і абсцесу черевної порожнини;

» амебний апендицит;

» масивна кишкова кровотеча за рахунок ерозії великої артерії виразкою;

» амебома — пухлиноподібне розростання в стінці товстого кишечника. Складається з фібробластів, колагену і клітинних елементів. Містить відносно невелику кількість амеб;

» амебна стриктура кишечника — утворюється грануляційною тканиною. Стриктури зазвичай поодинокі і містять трофозоїти амеб; часто безсимптомні; іноді сприяють розвитку запорів і часткової кишкової непрохідності.

З форм *позакишкового амебіазу* найчастіше зустрічається амебний абсцес печінки або амебний гепатит, значно рідше — амебні абсцеси легень, з яких виділяється рясна мокрота з домішками крові. Амеби можуть уражати головний мозок, нирки та ін..

У виснажених і ослаблених хворих спостерігається шкірний амебіаз, що проявляється великими виразками в періанальній ділянці, на зовнішніх статевих органах, шкірі живота.

Імунітет після перенесеного захворювання не формується.

Лабораторна діагностика. Для діагностики амебіазу застосовують *мікроскопічний метод*: переглядають п'ять-шість нативних мазків, приготовлених зі свіжовиділених випорожнень

(не пізніше 30 хвилин після дефекації). Звичайно амеби присутні в грудочках слизу. Грудочку ретельно емульгують у краплі ізотонічного розчину натрію хлориду, на препарат кладуть покривне скло і мікроскопують. Виявлення у випорожненнях тканинних форм амеби вказує на активність патологічного процесу. Просвітні форми і цисти виявляються в період ремісії або в здорових виділювачів.

Для диференціації вегетативних форм і цист амеби від інших найпростіших кишечника мазки з випорожнень підбарвлюють розчином Люголя або залізним гематоксиліном.

Із *серологічних методів* застосовують реакцію імунофлуоресценції (РІФ) з антигеном з культури амеб і реакцію непрямой гемаглютинації (РНГА). Дуже перспективною є реакція ензимомічених антитіл (РЕМА).

Лікування. Для специфічного лікування амєбіазу застосовується, у першу чергу, метронідазол. Нарівні з ним показані інші тканинні амєбоциди — еметину гідрохлорид, еметину йодид, дегідроemetин, хлорохін (діє на амеби в печінці), ніридазол (ефективний при всіх формах амєбіазу), тетрацикліну гідрохлорид, окситетрациклін, мономіцин, ентеросептол.

Для лікування шкірного амєбіазу призначають ятрен у вигляді 10% мазі.

Профілактика. Ізоляція і госпіталізація хворого, виявлення і хіміосанація безсимптомних носіїв збудника амєбіазу, у першу чергу серед працівників харчових підприємств, поліпшення соціально-побутових і комунальних умов життя населення, боротьба з мухами, тарганами. Важливе місце в профілактиці амєбіазу належить санітарно-просвітницькій роботі.

Специфічна профілактика не розроблена.

Збудники малярії

Малярія — антропонозна трансмісивна інфекція, що характеризується циклічними пропасними нападами, анемією, збільшенням селезінки і печінки.

Малярія — протозойне інфекційне захворювання, яке приносить великий економічний і соціальний збиток, особливо в країнах тропічного регіону. З 1955 р. ВООЗ оголосила про початок

першої в історії кампанії з ліквідації малярії в усьому світі. Однак у зв'язку з низкою політичних, економічних та соціальних причин, а також через поширення стійких до інсектицидів та хіміопрепаратів форм малярійних збудників, поставлене завдання не було повністю виконано і зараз розглядається як перспективне.

Таксономія. Збудники малярії належать до типу найпростіших (*Protozoa*), класу споровиків (*Sporozoa*), родини *Plasmodidae*, роду *Plasmodium*. Відомо чотири види збудників малярії людини, причому кожний викликає особливу форму малярії зі специфічною клінікою і епідеміологією:

1) *Pl. falciparum* — збудник тропічної малярії, найбільш еволюційно молодий і агресивний вид, здатний швидко охопити населення;

2) *Pl. malariae* — збудник чотириденної малярії, викликає паразитемію, яка триває десятки років; 3) *Pl. vivax* — збудник триденної малярії; 4) *Pl. ovale* — збудник овале-малярії.

Pl. vivax і *Pl. ovale* утворюють «дрімаючі» форми, які тривалий час зберігаються в печінці і призводять до пізніх рецидивів хвороби.

Морфологія — див. підрозділ «Морфологія найпростіших».

Малярійні паразити виявляють велику внутрішньовидову варіацію. Встановлено їх генетичний поліморфізм із низкою ознак, що дозволяє успішно пристосовуватися до різних екологічних умов. Це серйозно гальмує процес ліквідації малярії.

Культуральні властивості. Культивування малярійних плазмодіїв поза організмом людини пов'язано з великими труднощами. Останнім часом цій проблемі приділяється велике значення у зв'язку з необхідністю створення протималярійних вакцин. Малярійні плазмодії не ростуть на штучних поживних середовищах. Їх, як і віруси, культивують у культурі тканини, курячому ембріоні і в організмі сприйнятливої тварини.

Епідеміологія. *Джерелом інфекції* є хвора людина або паразитиносій, у крові якого є гаметоцити. *Механізми зараження* — трансмісивний, парентеральний і вертикальний. Головний механізм передачі трансмісивний. Переносниками малярії людини є самки комарів роду *Anopheles* (близько 30 видів). Самці живляться нектаром квітів. Можливе також внутрішньоутробне

зараження через плаценту й у процесі пологів. Зараження всіма формами малярії реєструється при парентеральному введенні інфікованої крові, однак, якщо донорська кров зберігалася при температурі 4 °С, то через два тижні життєздатні паразити в ній гинуть.

Найбільше поширення має триденна малярія, що пояснюється здатністю розвиватися в тілі комара при більш низьких температурах навколишнього середовища (16–17 °С).

Сприйнятливість до малярії практично загальна.

Для малярії властива сезонність.

Патогенез. Патологічний процес починається з моменту проникнення плазмодіїв в еритроцити, що призводить до їх функціональних змін і подальшого руйнування. Це, в свою чергу, включає цілий каскад патофізіологічних реакцій. На уламках зруйнованих еритроцитів, антигенів і продуктів метаболізму малярійних збудників розвивається реакція терморегуляторного центру у вигляді нападу лихоманки (малярійного параксизму). При цьому відбуваються циркуляторні судинні порушення: генералізоване звуження периферичних судин (озноб) та їх подальше різке розширення протягом кількох годин (жар і потовиділення).

Після кількох нападів малярійної лихоманки у хворого розвивається стійке порушення місцевої мікроциркуляції крові у внутрішніх органах.

Крім безпосереднього руйнування еритроцитів паразитами, їх додатковий гемоліз виникає в результаті автоімунних реакцій та посиленого фагоцитозу як інфікованих, так і нормальних еритроцитів клітинами РЕС.

Збільшення селезінки спочатку обумовлене застійними явищами, а потім розвитком лімфоїдної і ретикулоендотеліальної гіперплазії. При тривалому перебігові інфекції можливий фіброз селезінки. Ураження печінки пов'язане з порушенням кровопостачання, дегенерацією і некрозом клітин. При малярії також можливий розвиток гострого нефриту, нефротичного синдрому (хвороби імунних комплексів), ураження судин головного мозку, серцевого м'яза. Клінічні прояви малярії виникають тільки тоді, коли кількість безстатевих паразитів у

крові перевищує певний рівень (пірогенний поріг) — від кількох десятків до сотень паразитів у 1 мкл крові.

Клініка. Інкубаційний період при малярії коливається від тижня до року і більше і залежить від виду і штаму збудника. Характерними рисами малярії є лихоманка, анемія, збільшення селезінки і печінки.

Перебіг захворювання залежить від виду збудника. Наприклад, малярія, викликана *Pl. vivax* і *Pl. ovale*, відрізняється доброякісністю перебігу, *Pl. malarie* — проходить, як правило, легко, без ускладнень, однак ця форма важче піддається повному лікуванню. Тропічна малярія характеризується найбільш тяжкою клінікою.

Захворювання починається з продромальних явищ, що виявляються нездужанням, ознобом, головним і м'язовим болем. Потім настає напад хвороби, що характеризується тріадою — зміна стадій ознобу, жару і поту. Тривалість малярійного пароксизму — 2–6 годин. Під час ознобу, який триває від 30 хвилин до 2–3 годин, температура тіла підвищується, хворий не може зігрітися, кінцівки синюшні і холодні, пульс прискорений, дихання поверхневе, артеріальний тиск підвищений. До кінця цього періоду хворий зігрівається, температура досягає 39–41 °С, настає період жару: обличчя червоніє, шкіра стає гарячою і сухою, хворий збуджений, неспокійний, відзначається головний біль, марення, сплутаність свідомості, іноді судоми. В кінці цього періоду температура швидко падає, що супроводжується профузним потовиділенням. Хворий заспокоюється, засинає, настає період апроксії.

У перші дні хвороби спостерігається ініціальна, неправильного типу лихоманка, через чотири-шість днів встановлюється інтермітуюча з циклічністю, яка визначається часом розмноження плазмодіїв в еритроцитах. Однак потім напади повторюються з певною циклічністю, що залежить від виду збудника.

Під час хвороби після кількох нападів значно збільшуються розміри селезінки і печінки, розвивається анемія.

При триденній малярії напади повторюються спочатку щодня, а потім через день, при чотириденній — через два дні на третій.

Після 10–12 і більше нападів інфекція поступово згасає, настає вторинний латентний період. При неправильному або неефективному лікуванні через кілька тижнів (місяців) виникають ближні (3 місяці), пізні або віддалені (6–9 місяців) рецидиви. Напади в період рецидивів купіруються швидше, що пов'язується із розвитком імунітету.

Імунітет. У процесі еволюції у людини сформувались різні механізми стійкості до малярії:

- 1) видовий імунітет, пов'язаний із генетичними факторами;
- 2) набутий активний;
- 3) набутий пасивний імунітет.

Видовий імунітет може бути пов'язаний з присутністю в організмі людини речовин, що ушкоджують паразита. Наприклад, відсутність на еритроцитах у великій кількості африканців (жителів Західної Африки і американських негрів) групового антигену *Duffy*, який відіграє роль еритроцитарного рецептора для *Pl. vivax*, робить їх несприйнятливими до зараження триденною малярією. До числа внутрішньоеритроцитарних генетичних факторів імунітету належать зміни гемоглобіну (вміст S-гемоглобіну), дефіцит ферменту Г-6-ФДГ, низький рівень АТФ. Люди з такими генетичними показниками виявляють відносну стійкість до *Pl. falciparum*, *Pl. vivax*.

Набутий активний імунітет обумовлений перенесеною інфекцією. Він пов'язаний із гуморальною перебудовою, виробленням антитіл, підвищенням рівня сироваткових імуноглобулінів. Захисну роль відіграє лише мала частина антитіл; крім того, антитіла виробляються тільки проти еритроцитарних стадій. Імунітет нестійкий, швидко зникає після звільнення організму від збудника, має видо- і штамоспецифічний характер. Одним із істотних факторів імунітету є підвищення фагоцитарної активності макрофагів і продукції імуноглобулінів, що стимулюють фагоцитоз. Природно набутий імунітет при малярії є видоспецифічним і нестерильним.

У корінних жителів високоендемичних районів тропічної Африки, де основним збудником є *Pl. falciparum*, у результаті багаторазових реінфекцій виробляється напружений імунітет проти паразитів і продуктів їх обміну.

Набутий пасивний імунітет реєструється у високоендемічних районах, де діти до тримісячного віку малярією не заражаються, отримуючи пасивний імунітет від гіперімунної матері. Найбільша захворюваність на малярію дітей другого півріччя життя пов'язана зі згасанням імунітету. Захворювання у таких дітей характеризується тяжким перебігом і високою паразитемією.

Лабораторна діагностика полягає в *мікроскопічному методі* дослідження товстої краплі і мазків крові, забарвлених за Романовським—Гімзою, а також у визначенні виду збудника. Крім того, використовують *серологічні методи*: імунофлуоресценцію, реакцію зв'язування комплементу, реакцію преципітації в гелі, імуноферментний аналіз. Зараз доведена можливість діагностики малярії, особливо у випадках дуже низької паразитемії, за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Для встановлення епідеміологічного стану в населених пунктах країн малярійного пояса проводять імунодіагностику (виявлення антитіл у крові людей).

Лікування. Існує велика номенклатура протималярійних засобів, але всі вони різною мірою активні проти окремих видів або стадій плазмодіїв. Радикальна хіміотерапія припускає комбіноване використання препаратів для купірування нападів лихоманки, запобігання рецидивам і подальшому поширенню інфекції. Їх вибір визначається характером дії на певну стадію життєвого циклу малярійного плазмодія й особливостями перебігу хвороби. Залежно від впливу на стадії розвитку збудника розрізняють шизотропні (гемато- і гістошизотропні) і гамотропні (гамонтоцидні та гамостатичні) протималярійні препарати.

Гематошизотропні препарати активні стосовно безстатевих еритроцитарних форм (шизонтів) малярійного плазмодія: хлорохін, хініну гідрохлорид (дигідрохлорид або сульфат), хінгамін, хлоридин, акрихін, амодіахін, бігумаль, гідроксихлорохін, мефлохіну гідрохлорид, тетрациклін, сульфаніламід і сульфоні.

Гістошизотропні препарати діють на безстатеві тканинні форми малярійного паразита: хлоридин, хіноцид, примахін, бігумаль, тетрациклін.

Гамонтоцидні засоби викликають загибель статевих клітин у крові людини і, припиняючи передачу малярії від хворого до здорового, переривають епідеміологічний ланцюг поширення малярії: хіноцид, хініну гідрохлорид (дигідрохлорид або сульфат), хінгамін, примахін, гідроксихлорохін, амодіахін.

Гамостатичні засоби ушкоджують гаметоцити і перешкоджають їх подальшому розвитку в організмі комара: хлоридин, хіноцид, примахін.

Розроблено комбіновані протималярійні засоби. Серед них фансидар, що поєднує сульфадоксин і хлоридин; дара хлор — комбінація хлоридину і хлорохіну, камоприм, що складається з амодіахіну і примахіну.

При гострій малярії для лікування нападів лихоманки використовують гематошизотропні препарати, однак при триденній і *ovale*-малярії для повного знищення збудника необхідне також призначення гістошизотропних засобів. Що стосується хіміотерапії тропічної малярії, то для її радикального лікування потрібне обов'язкове застосування гамотропних препаратів.

Вибираючи хіміотерапевтичні препарати, при тропічній малярії враховують стійкість статевих клітин до хініну і похідних 4-амінохіноліну-хінгаміну, гідроксихлорохіну, амодіахіну.

При лікуванні лікарськостійких форм малярії призначають комплексні лікарські препарати — фансидар, дарахлор, камоприм. Ефективне поєднання хініну з хлоридином, з похідними тетрацикліну або сульфаніламидами (сульфадоксином, сульфаленом).

При ускладненій малярії проводять патогенетичну і симптоматичну терапію, спрямовану на відновлення функціональної активності печінки та нирок: введення глюкокортикоїдів, сольових розчинів, гемодезу, серцево-судинних препаратів і т. ін.

Профілактика. Комплекс протиепідемічних заходів включає заходи боротьби з переносниками — малярійними комарами та із самими збудниками. Для ліквідації місць виплоду комарів осушують болота, будують зрошувальні системи. У населених пунктах з високою враженістю населення малярією здійснюють

суцільну дезінсекцію місць виплоду комарів інсектицидами стійкої дії (ДДТ, гексахлоран, діелдин, малатіон). Перспективним є використання біологічних методів боротьби, наприклад, у місцях виплоду цих комах розводять риб гамбузій, що ефективно пожирають личинок комарів.

Розглядаються кілька варіантів можливих генетичних модифікацій генома комара. Один із потенційних методів кон - т ролю кількості комарів — метод вирощування безплідних особин. Зараз досягнутий значний прогрес у напрямі розробки трансгенного або генетично зміненого комара, стійкого до малярії.

Вплив на малярійні плазмодії може проводитися в декількох напрямках — шляхом своєчасного виявлення і лікування хворих, санації носіїв, хіміо- та вакцинопрофілактики.

В осередках поширення малярії профілактичні заходи включають індивідуальний захист людини від нападу комарів: сітки, захисний одяг, застосування репелентів, мазей, кремів для шкіри.

Заходи особистої хіміопрофілактики полягають у прийманні шизотропних препаратів здоровими людьми, що виїжджають в ендемічні на малярію регіони.

Нині ведуться пошуки засобів активної імунізації проти малярії. Випробовують три типи вакцин: опромінені кров'яні форми плазмодіїв; нерозчинна у воді фракція плазмодіїв; опромінені мерозоїти.

Збудник токсоплазмозу

Токсоплазмоз — хронічне набуте або уроджене протозойне захворювання, що супроводжується паразитемією, ураженням різних органів; у людини клінічні прояви поліморфні, або захворювання безсимптомне.

Таксономія. Збудник токсоплазмозу належить до типу найпростіших (*Protozoa*), класу *Sporozoa*, родини *Eimeriidae*, виду *Toxoplasma gondii*.

Морфологія — див. підрозділ «Морфологія найпростіших».

T. gondii — внутрішньоклітинний паразит. У своєму розвитку проходить дві стадії: статеву і безстатеву (вегетативну). Безстатеве розмноження (шляхом поздовжнього поділу або внутрішнього

брунькування) відбувається в організмі людини — проміжного хазяїна. Паразити заповнюють уражені ними клітини, утворюючи скупчення — псевдоцисти. При тривалому перебігу захворювання останні перетворюються в цисти. Циста діаметром 50–200 мкм має кулясту форму, вкрита щільною оболонкою і містить від 3 до 15 тисяч паразитів; розглядається як пристосування до несприятливих умов середовища. Цисти локалізуються в мозку, серці, легенях, матці.

Статеве розмноження токсоплазм відбувається в слизовій оболонці нижнього відділу тонкої кишки тварин родини котячих (основний хазяїн). З організму тварин паразит виділяється з фекаліями у вигляді ооцист. У зовнішньому середовищі при 20 °C вони дозрівають, набувають інвазійності і, перетворюючись на спороцисту, зберігаються до одного року.

Культуральні властивості. Токсоплазми культивують у курячому ембріоні, культурі тканин, організмі лабораторних тварин (мишей).

Резистентність. Збудник токсоплазмозу довго зберігається у зовнішньому середовищі: у сечі — кілька годин, у м'ясі при температурі 4–6 °C — до 24 днів, у штучно інфікованому ґрунті — 18 місяців. Токсоплазми швидко гинуть при температурі 55 °C, високо чутливі до 50% спирту. Ендозоїти токсоплазм порівняно швидко гинуть у зовнішньому середовищі, зберігаючись лише нетривалий час у трупах і фекаліях своїх носіїв. Цисти більш стійкі.

Епідеміологія. Токсоплазмоз — зоонозна інфекція, яка зустрічається на всіх континентах. *Джерелом* її можуть бути багато видів свійських і диких ссавців, птахів. Із свійських тварин особливе місце в поширенні захворювання займають кішки, отже вони є основними хазяївами токсоплазм. Тварини виділяють збудників із сечею, випорожненнями, слиною, молоком.

Зараження людини відбувається частіше аліментарним шляхом, при прийомі в їжу сирого або термічно погано обробленого м'яса, молока заражених тварин, яєць. Можливий вертикальний механізм (передача збудника трансплацентарно від матері до плода), повітряно-пиловий (через ооцисти), контактний

механізм передачі, коли збудник проникає в організм через відкриті слизові оболонки і шкірні покриви. Хворий незаразний.

Патогенез. Потрапивши в організм, найчастіше з їжею (м'ясо, печінка, яйця), токсоплазми або їх спороцисти проникають в епітеліальні клітини слизової оболонки травного тракту і розмножуються в них. Далі паразити лімфатичними шляхами переносяться в серце, легені, мозок, печінку та інші органи, де утворюються запальні гранульоми, а потім кальцифікати. Розмножуючись у клітинах органів, токсоплазми руйнують їх. Паразити, що вивільнилися, проникають у нові клітини і процес повторюється. Одночасно розвивається імунна відповідь: під дією антигін токсоплазми з крові зникають, починають формуватися цисти, що зберігаються в організмі десятки років або навіть довічно.

Зміни, що відбуваються в тканинах, пов'язані як із безпосередньо ушкоджуючою дією токсоплазм при внутрішньоклітинному їх паразитуванні, так і з дією токсину. У патогенезі токсоплазмозу немаловажне значення має алергічна перебудова організму.

Незалежно від способу зараження захворювання проходить фази лімфогенної і гематогенної дисемінації та локальних змін. При зниженні опору організму під впливом різних факторів можливий розрив цист із вторинною генералізацією процесу.

Клініка *набутого токсоплазмозу.* Інкубаційний період коливається від 12 до 14 днів. Хвороба може перебігати гостро, підгостро і хронічно. На початку хвороби спостерігаються головний біль, втома, погане самопочуття, біль у м'язах. Температура підвищується до 37,2–37,8 °С. Лихоманка тримається протягом двох-трьох і більше тижнів. Крім згаданих загальних симптомів, можуть уражатись окремі органи, залежно від чого умовно розрізняють такі клінічні форми хвороби: церебральна (для неї характерні постійний головний біль, запаморочення, нудота, болісне безсоння), лімфогландулярна (уражаються лімфатичні вузли), вісцеральна (переважно вражаються печінка, серце, легені, травний канал); екзантемна, тифоподібна (характеризується ознобом, високою температурою, папульозним висипом); очна (виникають ретиніт, помутніння склистого тіла і т. ін.).

Уроджений токсоплазмоз виникає при інфікуванні плода трансплацентарно. Якщо зараження відбулося на ранніх стадіях розвитку, плід часто гине і відбувається мимовільний викидень або мертвонародження, можлива поява дитини з дефектами розвитку. При зараженні в останні терміни вагітності плід народжується з ознаками генералізованого токсоплазмозу.

Імунітет при токсоплазмозі носить нестерильний характер. Нерідко в ході захворювання напруженість імунітету зростає, що приводить до стихання або повного зникнення клінічних явищ.

Лабораторна діагностика. Лабораторні методи дослідження включають мікроскопічний, серологічний, алергологічний і біологічний.

Матеріалом для *мікроскопічного методу* є кров, спинномозкова рідина, пунктат із лімфовузлів. З них готують мазки, забарвлюють за Романовським—Гімзою, мікроскопують. За своєю формою токсоплазми нагадують часточку апельсина. При фарбуванні за Романовським—Гімзою ядро набуває червонувато-фіолетового, а цитоплазма — блакитного кольору.

Із *серологічних реакцій* застосовуються реакції зв'язування комплементу (РЗК), непрямой гемаглютинації (РНГА), імунофлуоресценції (РІФ), а також реакцію з барвником Сейбіна—Фельдмана, яка стає позитивною вже в кінці першого тижня хвороби. Механізм цієї реакції полягає в тому, що при дії специфічних антитіл на мембрану живих токсоплазм останні стають непроникними для барвника (метиленового синього), а, отже, не фарбуються і не втрачають своєї серпоподібної форми. Токсоплазми, оброблені нормальною сироваткою, при додаванні метиленового синього фарбуються повністю і перетворюються з серпоподібних у круглі форми. Реакцію вважають позитивною, якщо не фарбуються більш 50% токсоплазм, при цьому враховують тільки позаклітинно розташовані паразити.

Діагностичний титр становить 1:64 і вище. До впровадження в лабораторну практику флуоресцентних методів проба Сейбіна—Фельдмана вважалася надійним методом серологічної діагностики токсоплазмозу. Недоліком реакції є те, що для її постановки необхідно мати свіжий штам токсоплазм, вона технічно складна і не зовсім безпечна. Нині її поступово витісняють такі

високоспецифічні методи, як *імуноферментний* і *радіоімуний*. Зокрема, для ІФА використовують розчинний стандартний антиген токсоплазми та антитіла до імуноглобуліну людини, мічені пероксидазою або фосфатазою.

Пік концентрації антитіл досягається через місяць, зникають вони зазвичай через 6–9 місяців, але в окремих випадках можуть періодично виявлятися протягом двох і більше років, ускладнюючи диференціювання гострої і хронічної форм інфекції.

Найбільш доступним методом діагностики токсоплазмозу є внутрішньошкірна *алергічна проба* з токсоплазміном. Вона стає позитивною з 4-го тижня хвороби і зберігається протягом багатьох років. Урахування реакції проводять через 24–48 годин. При позитивному результаті в місці введення токсоплазміну виникає набряк і почервоніння шкіри. Проба дозволяє виявити сенсibilізацію організму в результаті інфікування токсоплазмами, але не дозволяє робити висновок про активність процесу.

Для правильної комплексної оцінки результатів лабораторних досліджень і алергічної проби потрібно паралельно використовувати дві серологічні реакції і внутрішньошкірні проби. Тільки таким чином можна поставити або відкинути діагноз на основі збігу (або навпаки) цих реакцій, особливості динаміки наростання титру антитіл. Це також вирішує питання, чи у хворого недавно набутий токсоплазмоз, чи вже давно перенесене захворювання.

Рідше застосовують *біологічний метод* — внутрішньочеревинне зараження мишей або золотавих хом'ячків матеріалом хворого. Через 7–14 днів (рідше через місяць) після загибелі і розтину тварин у перитонеальному ексудаті мікроскопічно виявляють токсоплазми.

Лікування. Для етіотропної терапії призначають хлоридин, амінохінол, делагіл, трихопол у поєднанні з сульфаніламидами: сульфадимезином, сульфадиметоксином, сульфаленом, бісептолом. З антибіотиків показані препарати тетрациклінової групи.

Профілактика токсоплазмозу полягає в дотриманні правил гігієни харчування (термічна обробка м'яса, молока, миття овочів),

дотримання правил гігієни при утриманні кішок, собак та інших видів тварин, догляд за хворими особинами.

Для попередження вродженого токсоплазмозу проводять обстеження вагітних за допомогою внутрішньошкірної проби.

Специфічної профілактики немає.

Збудник трихомоніазу

Трихомоніаз (застар. — трихомоноз) — урогенітальне інфекційне захворювання, що передається в основному статевим шляхом.

Таксономія. Збудник — *Trichomonas vaginalis*, належить до роду *Trichomonas*, родини *Trichomonadidae*, класу *Flagellata*, типу *Protozoa*.

Морфологія — див. підрозділ «Морфологія найпростіших».

Трихомонади розмножуються переважно поздовжнім діленням.

Культуральні та ферментативні властивості. Патогенні трихомонади на штучних поживних середовищах ростуть тільки при температурі 36,5–37 °С. Вони добре ростуть на поживних середовищах у присутності бактерій, якими живляться. Їх культури не здатні до гемолізу і плазмокоагуляції; добре розкладають глюкозу, мальтозу, крохмаль, слабо — лактозу, галактозу, розкладають арабінозу, дульцит, маніт, сахарозу, рамнозу; не утворюють сірководню й індолу.

Резистентність. Піхвова трихомонада чутлива до дії сонячного світла, гине при висиханні і дії дезінфектантів — ртуті ди хлориду, карболової кислоти, хлораміну В. Патогенні трихомонади чутливі до дії підвищених температур, гинуть за 30 секунд при 55 °С, але водночас відносно стійкі до низьких температур.

Епідеміологія. Трихомоніаз — антропонозне захворювання. Джерелом інфекції є хвора людина, або трихомонадоносії. Установлено, що трихомонади виявляються в 10% здорових жінок і більш ніж у 30% хворих, які звертаються за венерологічною допомогою. У тропічних країнах їх виявляють у 15–40% здорових жінок дітородного віку.

Основним *механізмом передачі* є контактний, шлях передачі — статевий. Теоретично зараження контактно-побутовим шляхом можливе, однак малоймовірне через низьке виживання трихомонади поза організмом.

Жінки більш сприйнятливі до цього захворювання. При урогенітальному трихомоніазі в чоловіків у виділеннях з сечівника поряд із трихомонадами виявляють й інші патогенні мікроорганізми.

Патогенез. Основним місцем існування урогенітальних трихомонад у чоловіків є сечівник, по слизовій оболонці якого вони проникають у передміхурову залозу і придатки яєчка, бульбоуретральні залози, парауретральні протоки; залози крайньої плоти та крайню плоть.

Запальні зміни носять неспецифічний характер. Трихомоніаз у жінок розвивається насамперед у сечівнику, піхві та каналі шийки матки. Значно рідше трихомонади проникають у залози присінка піхви і дуже рідко — в порожнину матки і маткові труби.

Клініка. Інкубаційний період складає в середньому 10 днів (від 2 днів до 2 місяців). Трихомоніаз у жінок перебігає більш виражено, ніж у чоловіків. При розвитку гострого процесу хворі скаржаться на виділення, свербіж і печіння в ділянці зовнішніх статевих органів, які при огляді набряклі, гіперемовані, мають окремі ділянки ерозії. Характерною є наявність пінистих серозно-гнійних виділень. Гострий трихомонадний уретрит супроводжується відчуттям різі, хворобливістю при сечовипусканні. Хронічний уретрит протікає малосимптомно. Установлено безсимптомне трихомонадоносіцтво. Загострення трихомоніазу часто супроводжують гонорея, хламідіоз та інші венеричні захворювання.

Імунітет при трихомоніазі відсутній.

Лабораторна діагностика. У жінок матеріалом для дослідження служать виділення з піхви, у чоловіків — виділення з сечівника та секрет передміхурової залози. У випадках, коли у хворих виділення із сечівника відсутні, в пробірку беруть перший струмінь сечі, центрифугують її, витягають осад (нитки, пластівці, крихти).

Використовують *мікроскопічний метод* діагностики. Досліджують свіжий незабарвлений препарат, в якому добре видно рухливі паразити (світлова, фазовоконтрастна та темнопольна мікроскопія). Особливістю даного методу є негайне дослідження після отримання клінічного матеріалу. Найбільша чутливість і специфічність мікроскопічного дослідження нативного препарату досягається при виражених формах захворювання. Або досліджують фіксований препарат, забарвлений 0,5–1% розчином метиленового синього, за Грамом, Романовським—Гімзою чи Лейшманом. Використовують також метод «роздавленої» краплі.

При мало- і безсимптомних формах захворювання застосовують *культуральний метод* дослідження. Він відрізняється точністю, але є рутинним і вимагає витрат часу.

Серологічний метод діагностики базується на використанні імуноферментного аналізу.

Молекулярно-біологічні методи дослідження — ПЛР. Чутливий і швидкий метод, може виявити ДНК трихомонад тоді, коли інші методи діагностики показали негативний результат. Характеризується максимальними показниками діагностичної чутливості, специфічності і достовірності в цілому. Отриманий результат не вимагає підтвердження іншими методами.

Лікування. Антибіотики і сульфаніламіді при лікуванні трихомоніазу не ефективні. Трихомоніаз лікують за допомогою оральних протипротозойних препаратів: метронідазолу (трихопол, трихазол, метрон); тинідазолу (тинідазол-веро, тинімед, тізол); орнідазолу (тиберал, гайро, орнісид), амінітрозолу (стрептонітол-Дарниця, нітазол); ніфурателу (макмірор). Додатково — всередину або місцево — призначають протигрибкові засоби: ністатин, тіоконазол (гінотрозид); клотримазол (кандид, клофан, фунгінал).

Існує комбінований засіб, який використовується при трихомоніазі, — тержинан. При цьому захворюванні лікування проводять одномоментно в обох статевих партнерів. Протягом курсу лікування необхідно уникати статевих контактів. Потрібне контрольне обстеження. Після стихання гострозапальних явищ

застосовують інстиляції сечівника розчином нітрату срібла, оксицианіду ртуті, етакридину лактату.

Профілактика. Специфічна профілактика відсутня.

Збудники трипаносомозів

Трипаносомози — це група протозойних трансмісивних кров'яних інфекцій. Відомі африканський (сонна хвороба) і американський (хвороба Шагаса) трипаносомози.

Африканський трипаносомоз (сонна хвороба) — це природно-осередкова трансмісивна інфекція, що характеризується нерегулярною лихоманкою, висипами, набряками, лімфаденопатією, тяжким ураженням центральної нервової системи.

Американський трипаносомоз (хвороба Шагаса) — тропічна інвазія, що характеризується тривалим латентним періодом (іноді тривалістю в кілька десятиліть), гострим, часто безсимптомним перебігом і подальшим повільним розвитком хронічних уражень міокарда та органів шлунково-кишкового тракту.

Таксономія. Збудники трипаносомозів належать до родини *Trypanosomatidae*, роду *Trypanosoma*.

Сонна хвороба (африканський трипаносомоз) викликається трипаносомами виду *Trypanosoma brucei*. Існують три морфологічно ідентичних підвиди збудника сонної хвороби:

T. brucei brucei — збудник захворювання у домашніх і диких тварин, *T. brucei gambiense* — збудник гамбійської, або західноафриканської сонної хвороби людей, та *T. brucei rhodesiense* — збудник родезійської, або східноафриканської сонної хвороби людей. Хвороба Шагаса (американський трипаносомоз) викликається трипаносомами виду *Trypanosoma cruzi*.

Морфологія — див. підрозділ «Морфологія найпростіших».

Відрізняючись деякими біологічними властивостями, ці види практично не різняться за морфологічними ознаками. Розмножуються трипаносоми бінарним поздовжнім і множинним безстатевим діленням. Простий поділ частіше відбувається в периферичній крові, множинний може відбуватися у внутрішніх

органах. Фарбуються за Романовським—Гімзою: цитоплазма — у блакитний колір, ядро, блефаропласт і джгутики — у червоний.

Культуральні властивості. Культивуються на середовищах, які містять кров і її замітники, середовищі NNN (агар, запропонований Нові, Нілем і Ніколем). Посіви для вирощування трипаносом виробляють шляхом введення в пробірки або колби із середовищем однієї краплі досліджуваної крові, рідкої культури або змивів із культур у згущених середовищах. Вирощування найбільш ефективно при температурі 26–28 °С. Засіяні пробірки, особливо зі згущеними середовищами, необхідно ретельно герметизувати для запобігання висиханню.

Епідеміологія. Родезійська форма африканського трипаносомозу має в основному зоонозний характер. Вона зустрічається в саванах Східної і Південної Африки. *Джерелом* у природі є антилопи та інші види копитних. Циркуляція збудника відбувається по колу: антилопа — муха цеце — антилопа. Зараження людини можливе випадково при потраплянні в природні осередки інфекції у процесі полювання, відпочинку, сільськогосподарського освоєння земель. Місцеве населення ендемічних районів включається в епідеміологічну передачу: антилопа — муха цеце — людина — муха цеце — людина. У цьому випадку джерелом інфекції може виступати не тільки людина, але і сільськогосподарські тварини, насамперед велика рогата худоба. Зустрічаються спорадичні випадки, проте можливі й епідемічні спалахи. Частіше хворіють дорослі чоловіки.

Гамбійська форма африканського трипаносомозу має антропонозний характер. Вона поширена в країнах Західної і Центральної Африки, особливо в Конго. Циркуляція збудника здійснюється за схемою: людина — муха цеце — людина. Захворюваність іноді набуває характеру епідемічних спалахів, найчастіше в суху пору року, коли мухи концентруються навколо непересихаючих водойм поблизу населених пунктів. У цих умовах до зараження схильні однаково як чоловіки, так і жінки, дорослі і діти. Вражається переважно сільське населення.

Трансмісивний *механізм зараження* пов'язаний з місцем перебування кровосисних мух цеце. Вони відкладають личинки в ґрунт, де відбувається розвиток усіх стадій: личинки, лялечки,

імаго. Доросла особина живе три-дев'ять місяців. В організмі мухи цеце цикл розвитку трипаносом триває близько 20 днів, а потім паразит проникає в слинні залози комах. Муха залишається інфікованою протягом шести місяців. Трансоваріальна передача збудника не звиявлена.

Відомі також випадки зараження при переливанні крові, статевим шляхом, а також внутрішньоутробні зараження плода від хворої матері.

Природна сприйнятливість людей висока.

Хвороба Шагаса зустрічається в латиноамериканських країнах. Трипаносоми передаються через інфіковані фекалії трианомових клопів (поцілункових). Поцілункові клопи нападають на людину в нічний час і зазвичай наносять укуси на обличчі в місцях переходу шкіри в слизову оболонку (найчастіше в ділянці губ або зовнішнього кута очної щілини). Поруч з укусом клоп випорожняється. Паразити проникають в організм людини, коли вона інстинктивно втирає фекалії клопа в місце укусу, очі, рот або яку-небудь тріщину шкіри. Клопи можуть залишатися інфікованими до двох років.

Хвороба передається також при переливанні крові, трансплантації органів, через плаценту новонародженим дітям, при грудному вигодовуванні. Описано також випадки внутрішньолaboratorного зараження.

Патогенез і клініка африканського трипаносомозу. На місці укусу мухи цеце в підшкірній клітковині трипаносоми зберігаються протягом кількох днів, викликаючи місцевий гострий запальний процес, а потім проникають у кровоносне русло, обумовлюючи гіперплазію лімфоїдної тканини селезінки, купферовських клітин печінки, далі вражають центральну нервову систему, локалізуючись в лобових частках, варолієвому мосту і довгастому мозку, викликаючи явища менінгіту.

Інкубаційний період складає від двох тижнів до двох років. У місці проникнення збудника утворюється так званий трипаносомний шанкр — інфільтрат у вигляді твердого хворобливого вузлика. Через два тижні він зникає безслідно.

До ранніх клінічних ознак належать збільшення лімфатичних вузлів (особливо шийних) та лихоманка неправильного типу з

температурою від 36,6 до 41 °C. Далі трипаносоми проникають у хребетний канал, для цього періоду характерне ураження ЦНС — головний біль, загальмованість, сонливість. Хвороба перебігає хронічно протягом місяців і років, напади лихоманки чергуються з періодами вдаваного одужання. Потім настає депресія, розвивається прогресуюча летаргія, сонливість посилюється і хворий впадає в стан коми. Хворі гинуть від кахексії, до якої приєднується інфекція через три-шість років від початку хвороби. При вчасно початому лікуванні — видужують через два-три роки.

Патогенез і клініка американського трипаносомозу. Протягом 1–3 тижнів на місці інокуляції трипаносом з'являється місцева запальна реакція, що клінічно виявляється у вигляді еритематозних вузлів. Якщо вхідними воротами інфекції служить кон'юнктива, у хворого розвивається односторонній, безболісний кон'юнктивіт, набряк повік і навколоушна лімфаденопатія (симптом Романьї). Цей первинний комплекс може персистувати протягом 1–2 місяців, у цей період трипаносоми виявляються в уражених тканинах. Після інкубаційного періоду тривалістю близько двох тижнів трипаносоми потрапляють у кров, викликаючи паразитемію і гостру фазу хвороби. Потім трипаносоми інвазують клітини мезенхімального походження, набувають форми амастиготи і розмножуються, викликаючи утворення внутрішньоклітинних псевдоцист. Через 4–6 днів псевдоцисти розриваються, вивільняючи амастиготи і новоутворені трипомастиготи. Амастиготи розпадаються, викликаючи інтенсивну запальну реакцію, в той час як джугиткові форми знову потрапляють до кровотоку, підтримуючи інфекційний процес і проникаючи в такі тканини, як міокард, поперечносмугаста, гладка м'язова тканина і нервова тканина. Антигени збудника можуть абсорбуватися на поверхні як нормальних, так і інфікованих клітин, ймовірно, роблячи їх чутливими до руйнування під впливом гормональних і клітинних імунних реакцій макроорганізму.

Хвороба Шагаса протікає у дві стадії. Перша, гостра, стадія триває близько двох місяців після інфікування. Протягом гострої стадії в крові циркулює велика кількість паразитів. У більшості випадків симптоми хвороби відсутні або перебігають у легкій

формі, але вони можуть включати лихоманку, головний біль, збільшення лімфатичних вузлів, блідість, біль у м'язах, утруднене дихання, набряки і болі в ділянці живота та грудей.

Менш ніж у 50% людей, вкушених клопом-триатоміном, характерними першими ознаками, які можна побачити, будуть ураження шкіри або багрянний набряк повік одного ока.

Протягом другої стадії паразити концентруються в основному в серці або м'язах травного тракту. До 30% пацієнтів страждають від порушень серцевої діяльності і до 10% — від змін в органах травлення (характерна гіпертрофія стравоходу або товстої кишки), нервовій системі або цілій низці органів. У наступні роки інфекція може призвести до раптової смерті або серцевої недостатності, спричиненої прогресивним руйнуванням серцевого м'яза.

Імунітет носить клітинний характер, слабонапружений і нетривалий.

Лабораторна діагностика. *Мікроскопічний метод* — виявлення трипаносом у крові і пунктаті з лімфатичних вузлів. *Серологічний метод* — реакція зв'язування комплементу, формолова реакція, визначення глобулінових фракцій у сироватці крові людей. *Ксенодіагностика* — годування незаражених триатомових клопів на хворому і подальше дослідження екскрементів комах з метою виявлення паразитів.

На ранній стадії трипаносоми можуть бути виявлені при мікроскопічному обстеженні периферичної крові. У хронічній стадії кількість паразитів знижується, і їх стає важко виявити. У цьому випадку діагноз підтверджують за допомогою серологічних реакцій або методом ксенодіагностики.

Лікування африканського трипаносомозу обирають залежно від збудника (*Trypanosoma brucei gambiense* або *Trypanosoma brucei rhodesiense*), наявності або відсутності ураження ЦНС, побічної дії препаратів і стійкості збудника до лікарських засобів.

Препарати можна розділити на дві групи. На ранній стадії захворювання застосовують сурамін, пентамідин, ефлорнітин; у другому періоді хвороби призначають два-три курси терапії препаратами миш'яку (трипаремід, арбосал).

Раніше вважалося, що ефективних способів лікування хвороби Шагаса не існує. Зараз для терапії гострої стадії хвороби Шагаса

використовують ніфуртимокс (*Nifurtimox*), похідний нітрофуразону і бензнідазол (*Benznidazole*), препарат із групи нітроїмідазолу. Ефективність лікування обома препаратами становить майже 100% у разі, якщо лікування розпочато незабаром після інфікування при настанні гострої стадії.

Однак чим триваліший час людина інфікована, тим менш ефективними стають ці препарати. Хоча використовувані ліки знижують летальність, але не дають впевненості, що дози, допустимі для хворого, здатні повністю знищити локалізованих внутрішньоклітинних паразитів. Вважається, що хронічні ураження внутрішніх органів при хворобі Шагаса незворотні.

Профілактика. Забезпечується проведенням комплексу заходів, спрямованих на виявлення та лікування хворих, охорону населення від укусів мухи цеце (антимоскітні сітки, захисний одяг, репеленти), а також знищення біотопів мух-переносників. В ендемічних осередках родезійського варіанту хвороби рекомендована хіміопрофілактика пентамідином.

Найнефективніший захід профілактики хвороби Шагаса в Латинській Америці — боротьба з переносниками захворювання. Для запобігання інфікування в результаті переливання крові або пересадки органів необхідна перевірка крові.

Заходи імунoproфілактики не розроблено.

Збудники лейшманіозу

Лейшманіози — це група протозойних природно-осередкових трансмісивних захворювань людини і тварин, поширених у тропічних і субтропічних країнах, що викликаються лейшманіями, які передаються людині через укуси москітів.

Розрізняють дві основні форми лейшманіозу: шкірний і вісцеральний.

Лейшманіози належать до забутих хвороб.

Таксономія. Збудники лейшманіозів належать до типу *Protozoa*, класу джгутикових *Flagellata*, родини *Trypanosomidae*, роду *Leishmania*. Зараз виділяють декілька десятків видів лейшманій; здатність викликати ураження у людини виявляють 17 видів.

Дерматотропні види лейшманій (*L. tropica*, *L. major*, *L. minor*, *L. aethiopica* та ін.) викликають шкірні форми лейшманіозу. Вісцеротропні види лейшманій (*L. donovani*, *L. infantum*, *L. chagasi* та ін.) викликають вісцеральні форми лейшманіозу.

Морфологія — див. підрозділ «Морфологія найпростіших».

Культивування. Більшість видів лейшманій легко культивувати *in vitro*. У культурах клітин при 37 °С вони ростуть у вигляді амастигот, що мають овальну форму, на агарі з дефібринованою кров'ю кролика (середовище NNN) при температурі 18–22 °С — у вигляді промастигот веретеноподібної форми і розташовуються у вигляді розетки.

Епідеміологія. Збудники передаються трансмісивним шляхом через укуси самками москітів роду *Phlebotomus*. Москіти мешкають в усіх частинах світу в країнах з жарким і помірним кліматом, у вологих тропічних лісах, на посушливих пустельних і напівпустельних територіях. Москіти — дрібні двокрилі комахи довжиною 1,5–5 мм. Самки нападають для кровососання на людину, а також на диких і домашніх тварин. Основні місця виплоду москітів — підпілля житлових приміщень, звалища сміття, гнізда птахів, лігва тварин, нори гризунів. Москіти — сутінкові і нічні комахи. Москіти заражаються при укусі хворої людини або тварини і стають заразними через 5–8 діб. Потрапивши в шлунок москіта, лейшманії через кілька годин перетворюються в джгутикові форми. Вони розмножуються у кишечнику комахи, накопичуються в горлі, при укусі здорової людини москіт «упорскує» лейшманії в кров.

Розрізняють два типи шкірного лейшманіозу — сільський і міський.

При *сільському* шкірному лейшманіозі джерелом служать піщанки, ховрахи. Зараження людини відбувається за схемою: хворий гризун — москіт — людина. Комахи кусають людину в найбільш доступні незахищені частини тіла, чим і пояснюється типова локалізація виразок на обличчі, верхніх кінцівках. Характерна чітка літня сезонність захворюваності, що збігається зі злітом москітів. Зустрічається в сільських районах.

Джерелом *міського* (антропонозного) шкірного лейшманіозу є люди і, можливо, собаки. Сприйнятливість загальна. В ендемічних

районах виявляється захворюваність переважно у дітей і приїжджих, тому що більша частина місцевого населення виробляє активний імунітет, повторні захворювання рідкісні. Можливі епідемічні спалахи хвороби.

Джерелом *вісцерального* лейшманіозу є хворі люди з явними або прихованими формами лейшманіозу й інфіковані домашні тварини (собаки, кішки). Сприйнятливість людини до вісцерального лейшманіозу висока. Частіше хворіють діти.

Патогенез і клініка шкірного лейшманіозу. У місці проникнення лейшманії розмножуються в макрофагах і викликають осередкове продуктивне запалення з утворенням специфічної гранульоми (лейшманіоми), що складається з макрофагів, епітеліальних, плазматичних лімфоцитів і фібробластів. Запальний процес перебігає в три стадії: проліферації (інфільтрат), деструкції (виразка) і репарації (рубцювання). З первинного осередку лейшманії потрапляють у регіонарні лімфовузли, викликаючи лімфангіїти і лімфаденіти.

Сільський лейшманіоз характеризується коротким інкубаційним періодом (від одного тижня до двох місяців). На місці укусу утворюється безболісний горбок, який незабаром перетворюється на виразку. Уражена ділянка шкіри набрякає, краї виразки нерівні. Кількість виразок досягає 200. Рубцювання настає через три-шість місяців.

Інкубаційний період міського лейшманіозу тривалий. На відкритих частинах тіла (шкірі обличчя, шиї, рук, ніг) з'являються поодинокі або множинні папули, що зудять, поступово переходять у вузлики, які перетворюються на безболісні виразки. Вони вкриваються буро-червоними кірками, після зняття яких видна поверхня, вкрита виразками і вистелена крихкою грануляційною тканиною з великою кількістю лейшманій. Хвороба триває майже рік, іноді два роки і більше. **Патогенез і клініка вісцерального лейшманіозу.** Проникнувши через місце укусу москіта, лейшманії з потоком крові потрапляють у клітини ретикулоендотеліальної системи селезінки, печінки, кісткового мозку, лімфатичних вузлів, руйнуючи їх. Разом із загибеллю відбувається проліферація ретикулоендотеліальних клітин, які знову уражаються. В результаті проліферації і жирового переродження селезінка та

печінка різко ущільнюються і збільшуються. На шкірі в місці укусу через кілька днів утворюється блідо-рожевий вузлик. Температура помірно висока, розвивається прогресуюча анемія, іноді виразки кишечника, набряки і крововиливи у внутрішні органи, шкіра темніє.

Інкубаційний період триває від двох тижнів до 10 місяців і більше. У перебігу хвороби розрізняють три періоди: початковий, період розпалу хвороби і кахектичний. Захворювання починається поступово. У хворого з'являються слабкість, нездужання, субфебрильна температура, шкірні покрити і видимі слизові оболонки бліді. Надалі температурна крива набуває неправильного хвилюподібного характеру. Температура змінюється не тільки протягом певного часу, а й кілька разів на добу. Підвищення температури супроводжується ознобом, потовиділенням. З перших днів хвороби селезінка ущільнюється і збільшується. Згодом вона досягає величезних розмірів. Межі її доходять до пупка і нижче. Одночасно з селезінкою збільшуються печінка і периферичні лімфатичні вузли.

Через 2–3 місяці розвивається анемія. При відсутності своєчасного специфічного лікування вісцеральний лейшманіоз протікає в субхронічних і хронічних формах. Шкіра стає блідо-сіруватою, з'являються набряки, приєднується понос, часто з домішками слизу і крові. Розвиваються кахексія, маразм, шкіра набуває землистого відтінку, живіт різко видається вперед («жаб'ячий» вид). При відсутності правильного лікування загальна тривалість хвороби від одного до двох років, закінчується смертю. Нині внаслідок застосування специфічних препаратів летальність знизилася до 2–30%.

Імунітет після перенесеного захворювання формується стійкий, повторні захворювання не спостерігаються.

В осіб, які перехворіли на шкірний лейшманіоз сільського типу, несприйнятливості розвивається і до лейшманіозу міського типу, що свідчить про антигенну близькість цих збудників.

Лабораторна діагностика. Дослідженню підлягає виділення з виразок або зішкріби з ураженої поверхні (при шкірному лейшманіозі), пунктат кісткового мозку, печінки і лімфатичних вузлів, рідше кров (при вісцеральному лейшманіозі).

Використовують *мікроскопічний метод*: приготовлені мазки фіксують спиртом і забарвлюють за Романовським—Гімзою (цитоплазма набуває блакитного, ядро — яскраво-червоного, блефаропласт — темно-червоного кольору). *Культуральний метод*: здійснюють посіви досліджуваного матеріалу на агар із дефібринованою кров'ю.

Використовують *серологічний метод* — реакції флуоресцентних антитіл, зв'язування комплементу, латекс-аглотинації з антигеном з культуральних лейшманій.

Біологічний метод — зараження хом'яків.

Розпізнаванню вісцерального лейшманіозу сприяє також *формолова проба*: до 1 мл сироватки крові хворого додають 2 краплі 40% розчину формаліну. При наявності лейшманіозу відбуваються помутніння і желатинізація сироватки.

Лікування. Тактика лікування і вибір препарату залежать від стадії і тяжкості захворювання. При міському лейшманіозі початковий горбок можна видалити хірургічним шляхом, при сільському через швидкий розвиток хвороби зупинити процес у такий спосіб неможливо.

На ранніх стадіях може бути ефективним внутрішньошкірне обколювання лейшманій розчином акрихіну (акрихін), мономіцину, уротропіну, берберину сульфату, використання мазей і примочок, що містять зазначені препарати. Раціональне лікування полягає в призначенні волого-висихаючих дезінфікуючих пов'язок, згодом їх замінюють дезінфікуючими мазями. На стадії виразки ефективно лікування мономіцином (володіє високою протилейшманіозною активністю), амінохінол. Ефективне застосування лазеротерапії, особливо на стадії горбка, після якої не утворюються грубі рубці.

У тяжких випадках шкірного лейшманіозу і при вісцеральному лейшманіозі застосовують препарати 5-валентної сурми: солісурмін (натрієва сіль комплексної сполуки сурми і глюконової кислоти), неостибазон, глюкантин, пентостам, пентамідин та ін.

У разі приєднання вторинної інфекції призначають антибіотики. При анемії рекомендовані переливання крові та еритроцитарної маси, вітамінотерапія.

Профілактика. Виявлення та лікування хворих, боротьба з дикими гризунами і москітами. Певне значення в системі профілактики лейшманіозу має індивідуальний захист: використання репелентів, завішування вікон тощо. Особам, які приїжджають із благополучних в епідеміологічному відношенні місцевостей, та неімунізованим жителям ендемічних районів роблять щеплення.

Ефективна вакцинація живою культурою *L. minor* — не пізніше ніж за три місяці до в'їзду в ендемічний район. Вакцина забезпечує довічний імунітет.

Збудник лямбліозу

Лямбліоз (гіардіаз) — кишкова протозойна інфекція, схильна до хронічного перебігу у вигляді ентеритів, дуоденітів та інших розладів травного тракту.

Таксономія. Збудником є *Lamblia intestinalis*, що належить до роду *Lamblia*, класу джгутикових *Flagellata*, типу *Protozoa*.

Морфологія — див. підрозділ «Морфологія найпростіших».

Органи живлення відсутні; їжа всмоктується всією поверхнею тіла. Розмножуються лямблії поздовжнім діленням.

Культуральні властивості. Ці мікроорганізми культивуються на штучних поживних середовищах, що містять екстракти дріжджоподібних грибів. Культивування лямблій проводять на середовищі Карапетяна.

Резистентність. Вегетативні форми лямблії чутливі до звичайних дезінфектантів і кип'ятіння. У зовнішньому середовищі знаходяться у формі цист, що не втрачають життєздатності до чотирьох місяців у воді і до 75 днів у ґрунті, при цьому оптимальними умовами для їх зберігання є 2–6 °C при відносній вологості 80–100%. У молочних продуктах зберігаються тричотири місяці, а на різних предметах навколишнього середовища — до 20 діб. Вони добре зберігають життєздатність у пилу, на овочах, фруктах, у воді — до 2,5 місяців (не гинуть навіть у водопровідній воді при очищенні її хлором).

Епідеміологія. Лямбліоз — типове антропозоонозне захворювання, зустрічається повсюдно. Частіше хворіють на лямбліоз діти (особливо часто від 1 до 4 років). *Джерелами*

інфекції є хворі люди і носії, а також деякі ссавці (наприклад, собаки).

Механізм зараження — фекально-оральний. Зараження відбувається при вживанні забруднених цистами продуктів харчування (особливо що не піддаються термічній обробці — фрукти, овочі, ягоди) і води, а також через забруднені цистами руки і предмети побуту. Факторами передачі є також стічні води і ґрунт, забруднені цистами збудника.

Патогенез. Як правило, лямблії потрапляють із їжею і водою в формі цисти. Опинившись у початкових відділах тонкого кишечника, вони ексистуються. Живуть на всій довжині тонких кишок, іноді в товстому кишечнику, прикріплюючись до щіткової облямівки мікрроворсинок і поглинаючи поживні речовини і ферменти, що знаходяться там. Паразитуючи на поверхні епітеліальних клітин, лямблії викликають механічне подразнення і запалення слизових оболонок, дегенеративні, атрофічні або моторні зміни, можуть порушувати процеси всмоктування жирів та інших субстратів у тонкому кишечнику. Проникаючи з тонкої кишки в товсту (де умови для них несприятливі), лямблії втрачають свою рухливість і перетворюються на цисти. Цисти виділяються з організму хворого на лямбліоз із випорожненнями.

Нервова, ендокринна і серцево-судинна система уражаються продуктами життєдіяльності лямблій.

Клініка. Клінічно лямбліоз може виявлятися по-різному — у вигляді ентеритів, ентероколітів і холециститів; часто протікає безсимптомно.

Виділяють такі клінічні форми лямбліозу: безсимптомне носійство; лямбліозна дискінезія дванадцятипалої кишки, тонкої кишки; лямбліозний дуоденіт; ентерит; лямбліоз як супутнє захворювання.

Інкубаційний період складає 9–22 дні. Клінічні вияви супроводжуються інтенсивним цистовиділенням. При масивному зараженні в гострих випадках спостерігається водянистий, пінистий понос з виділенням маси слизу, що кишить цистами і рухливими лямбліями, при цьому з випорожненнями за добу може виділитися до 900 млн цист. Можливе знебарвлення калу і наявність к ньому слизу. Діарея іноді супроводжується здуттям і

спазматичними болями в ділянці живота, метеоризмом, проявами загальної слабкості і нездужання. Залучення в інфекційний процес жовчовивідних шляхів і жовчного міхура нерідко призводить до розвитку холангіту і холециститу. Клінічно виражені форми частіше реєструються у дітей.

Зазначені клінічні симптоми носять переривчастий, хвилюподібний характер, при відсутності специфічного лікування спостерігаються до двох місяців, а потім можуть повторюватися в різному ступені вираженості через один-три місяці. При проведенні відповідної етіотерапії тривалість захворювання в середньому становить близько дев'яти днів.

Імунітет при лямбліозі зберігається протягом двох-шести місяців після одужання. Повторне зараження лямбліями можливе вже через півроку після минулого епізоду хвороби. У людей зі зниженим імунітетом (зокрема, гіпогаммаглобулінемією (дефіцитом гамма-глобулінів у крові), а також зниженням рівня імуноглобуліну А) хвороба може набувати хронічного перебігу.

Лабораторна діагностика. Діагноз ставиться на підставі *мікроскопічного дослідження* дуоденального вмісту або фекалій. Необхідні повторні обстеження, оскільки цисти виділяються з фекаліями періодично.

Матеріал для дослідження центрифугують, з осаду виловлюють слизові клаптики і проводять мікроскопію їх у нативному або пофарбованому розчині Люголя препараті. Для забарвлення мікроскопічних препаратів використовують метод Романовського—Гімзи, при цьому ядро і джгутики фарбуються в рубіново-червоний, а цитоплазма — в блакитний колір.

Імунологічні методи діагностики лямбліозу не знайшли застосування через їх недостатню специфічність.

Лікування. Для етіотропного лікування застосовують такі препарати: похідні нітроїмідазолу (метронідазол, тинідазол), акридину (акрихін і аміноакрихін), хіноліну (амінохінол, хлорохіну дифосфат або хінгамін), нітрофуранові препарати (фуразолідон). Найбільш ефективним є поєднане призначення похідних нітроїмідазолу з препаратами групи хіноліну.

Профілактика. Препарати для специфічної профілактики не розроблені. Заходи загальної профілактики такі самі, як і для

інших кишкових інфекцій, і пов'язані зі своєчасним виявленням носійства і лікуванням хворих на лямбліоз, а також із дотриманням санітарно-гігієнічних норм при приготуванні і споживанні їжі.

ПАТОГЕННІ ГРИБИ

Групу патогенних для людини грибів складають одноклітинні і багатоклітинні мікроорганізми різного походження, різних місць проживання і умов існування.

Одні з них ведуть переважно паразитичний спосіб життя, вражаючи головним чином шкіру та її придатки (волосся і нігті) і лише в рідкісних випадках, в основному при обтяженому стані організму, інші органи та тканини. Цю групу в основному представляють дерматофіти, місцем існування яких є хворий організм і виділюваний ним патологічний матеріал.

Інші патогенні гриби, навпаки, ведуть переважно сапрофітний спосіб життя, місцем їх проживання є зовнішнє середовище — ґрунт, живі та мертві рослини. Ці гриби уражають людину і тварин лише за певних, сприятливих для цього умов, тобто характеризуються як умовно-патогенні.

Існує також невелика група грибів, які ведуть, ймовірно, тільки облигатно-паразитичний спосіб життя, як, наприклад, збудники висівкового лишаю, риноспоридіозу. У штучних умовах вони не розвиваються навіть у багатих на тваринні білки середовищах.

Морфологія. Клітини грибів належать до еукаріотів, залежно від класифікаційного положення (ооміцети, аскоміцети, базидіоміцети, дейтероміцети) мають різну будову і розміри. Основу їх морфологічної структури складають оболонка, цитоплазма, ядро, вакуолі і включення.

Оболонка багатьох патогенних, особливо багатоклітинних грибів, чітко видна, іноді двоконтурна; поверхня її звичайно рівна, рідше хвиляста, шорсткувата або горбиста (аскоспори деяких дріжджів, зигоспори мукорів, конідії аспергілів); у деяких клітин вона вкрита ніжними волосками. В одних грибів оболонка клітин безбарвна, в інших, навпаки, пофарбована інтенсивніше, ніж протоплазма, а у деяких — склисто-прозора і блискача.

Цитоплазма молодих клітин зазвичай гомогенна, більш зрілих — зерниста. У клітині грибів є компактне сферичної форми ядро. Великі клітини мають кілька ядер.

Постійними включеннями в клітині грибів є жир, волутин, глікоген, рідше — кристали солей органічних кислот і пігменти.

Різноманітність морфологічних ознак пов'язана з характером та інтенсивністю процесів розмноження, особливостями розташування клітин після поділу, своєрідністю їх проростання і будови міцелію.

Міцелій являє собою круглу трубку діаметром 1–10 мкм, довжина складових його клітин — від 4–5 до 50–70 мкм. Молодий міцелій більш тонкий і гомогенний, зрілий — багатий на різні включення, старий — сильно вакуолізований. У недосконалих грибів міцелій не має перегородок (несептований), у зрілих — відповідно має (септований).

Розгалуження клітин грибів здійснюється бічними виростами гіф, що виникають через правильні проміжки то з одного, то з іншого боку. Зазвичай одна клітина дає один, іноді два-три вирости. Вторинні і наступні гілки міцелію розташовуються зазвичай ближче до місць зчленування, близько до перегородок, відходячи від основної гілки під прямим або гострим кутом. Переплітаючись, вони створюють грибницю, то рідку і пухку, то густу і щільну. Міцелій деяких грибів глибоко проникає в поживний субстрат, створюючи в середовищі під колонією потужне розгалуження.

Кінцеві нитки міцелію утворюють своєрідні розгалуження, закономірні в культурах дерматофітів: «роги північного оленя», «канделябри», «гребінцеві органи», «амебоподібний міцелій» тощо.

Спори у грибів є засобом розмноження і поширення в зовнішньому середовищі. Вони утворюються у великій кількості і виникають або всередині міцелію, у його спеціальних органах плодоношення — сумках, чи спорангіях, і називаються ендоспорами, або поза ним і називаються екзоспорами.

У досконалих грибів ендоспори є результатом статевого процесу, дозрівають у великій кількості в асках (аскоміцети), у спорангіях (мукові та ін.) і вивільнюються після дозрівання спор при розриві сумки або спорангія.

Спори досконалих грибів поділяються на такі групи:

» ооспора — утворюється в процесі оогамії і є заплідненою клітиною — оосферою;

» зигоспора — результат злиття двох абсолютно однакових зовні гілок міцелію; збільшуючись у розмірах, вона в подальшому вкривається товстою темною горбистою оболонкою; властива муковом грибом;

» аскоспора — утворюється в сумках (асках), що розвиваються в спеціальних плодових тілах (аскокарпах). Аскоспора має різну форму: в одних грибів вона кругла, яйцеподібна, іноді брунькоподібна і навіть червоподібна, в інших — сочевицеподібна, лентикулярна і т. д.; аскоспори властиві сумчастим грибам — аскоміцетам;

» базидіоспора — розвивається на спеціальних клітинах — базидіях.

Спори у недосконалих грибів утворюються безпосередньо на гілках міцелію або на спороносних гіфах; за походженням поділяються:

- на талоспори, що утворюються перетворенням окремих гілок міцелію на спеціальні спори;
- конидіоспори, або конідії — утворюються або на диференційованих конидієносцях, або розташовуються з боків і на кінцях будь-якої гілки грибниці, прикріплюючись до неї або тонкою ніжкою або безпосередньо. Конідії розвиваються лише на повітряному міцелії, у культурах у згущених субстратах, а також на поверхні грибниці в рідких середовищах. З появою конидій колонії відповідних грибів стають бархатисто-борошністими, пігментованими;
- мікроспори та ксероспори — склеєні в слизові маси або тяжі спори; при дозріванні відокремлюються від підтримуючого їх апарату за допомогою автолітичних процесів.

Розмноження патогенних грибів здійснюється статевим і безстатевим шляхами. Безстатеве розмноження досягається діленням і брунькуванням. При поділі в результаті біохімічних реакцій в тілі клітини утворюється спочатку велике і бліде, а потім компактне утворення; воно витягується по довжині клітини і перегородкою поділяється уздовж.

При брунькуванні у випинання оболонки надходить частина цитоплазми і ядра материнської клітини, формується невелика брунька, яка потім відшнуровується.

Статевий процес у грибів здійснюється за допомогою злиття статевих клітин.

Збудники кандидомікозів

Кандидомікоз — грибкова інфекція, що виявляється поверхневими і глибокими гранулематозними ураженнями слизових оболонок, шкіри та внутрішніх органів. Один із найчастіших і основних виявів кандидомікозу — молочниця.

Етіологія. Дріжджоподібні гриби роду *Candida* належать до недосконалих грибів — дейтероміцетів і складають самостійний

рід, що нараховує більше 80 видів. Однак лише 7–13 із них мають суттєве значення для медичної мікології.

До них належать *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. krusei*.

Ці види грибів виділяються від хворих людей при ураженні порожнини рота, мигдалин, легенів, геніталій, шкіри, нігтів і при інших локалізаціях кандидозної інфекції.

Дріжджоподібні гриби роду *Candida* — одноклітинні, відносно великі (2–20 мкм) мікроорганізми овальної, округлої, іноді овально-витягнутої форми. Утворюють псевдоміцелій (нитки з подовжених клітин), бластоспори (клітини-нирки, які сидять на перетяжках псевдоміцелію) і деякі з них — хламідоспори — спори із щільною подвійною оболонкою.

Головними ознаками, що відрізняють дріжджоподібні гриби від справжніх дріжджів, є:

- наявність псевдоміцелію, що складається з тонких подовжених клітин, розташованих одна за одною у вигляді ниток, що не мають спільної оболонки і перегородок;
- відсутність аскоспор (спора в сумках усередині клітин);
- характерні біохімічні властивості;
- патогенність для тварин і людини при обтяженому стані організму.

Тинкторіальні властивості. Гриби роду *Candida* легко забарвлюються метиленовим синім, за Грамом, Романовським—Гімзою; у заморожених зрізах тканин — гематоксилін-еозинном; у нативному вигляді визначаються в товстій краплі.

Культуральні властивості. Для культивування використовують середовище Сабуро, а також щільні і рідкі поживні середовища з додаванням глюкози. Режим культивування: рН 5,8–6,5, припустимо 2,5–3,0; температура 30–37 °С. Ріст визначається через одну-п'ять діб. Характер колоній і ріст на рідких середовищах для різних видів грибів роду *Candida* різний. Найчастіше на щільних середовищах вони утворюють досить великі (до 1 см) колонії молочно-білого кольору, що нагадують сметану, спочатку гладкі, вологі, пізніше — більш опуклі, іноді зі зморшкуватим центром або секторами.

Фактори патогенності. Факторами патогенності у грибів роду *Candida* є деякі складові частини клітин, ендотоксини, ферменти. Сенсibiliзація організму відбувається за рахунок глікопротеїдних комплексів.

Ендотоксини — переважно глікопротеїди, при введенні білим мишам викликають їх миттєву загибель.

Структурні незв'язані ліпіди також надзвичайно токсичні для білих мишей при внутрішньовенному і внутрішньоочеревинному введенні. Одночасно в місці клітинно-тканинного прикладення виникає виражена лейкоцитарна і макрофагальна реакція, яка веде до розвитку своєрідної грануляційної тканини, що нагадує туберкульозну.

До факторів патогенності належить також секреція протеолітичних ферментів і гемолізинів, дермoneкротична активність, адгезивність (здатність прилипати до клітин епітелію).

Частота виділення. Кандидоносійство. Гриби роду *Candida* входять до складу мікробіоти організму, тому на здоровій шкірі вони зустрічаються у 19–70% людей, у випорожненнях дорослих — у 36%, дітей — у 50%, на слизовій оболонці сечостатевиx органів і особливо піхви — у 14–28% здорових жінок і у 32–43% вагітних. Гриби роду *Candida* зустрічаються на кон'юнктиві ока, у вмісті жовчного міхура, у шлунковому і дуоденальному соку, на слизовій оболонці носа. Найчастіше у здорових людей вони виявляються на слизових оболонках рота і зіва.

У осіб, професійно пов'язаних з антибіотиками шість і більше років, частота виявлення грибів роду *Candida* на слизових оболонках зіва, носа, очей становить від 42,2 до 61%, що в двадцять разів перевищує частоту виявлення в осіб, які мають короткочасний контакт з антибіотиками.

Кандидоносійству сприяє формування дисбіозів, дуже часто в результаті антибіотикотерапії. При цьому збільшується не тільки абсолютне число, а й змінюється видовий склад грибів роду *Candida* на користь патогенних представників.

Кандидоносійство відповідно до класифікації мікробіоти може бути транзиторним (триває кілька днів, при цьому гриби виділяються одноразово), короткочасним (три-чотири тижні), тривалим (до трьох місяців), хронічним.

Хронічне кандидозостанство може бути багаторічним і частіше виявляється в осіб зі зниженою імунологічною реактивністю, які страждають на хронічні захворювання. Воно може бути рецидивним і безперервним.

При рецидивному кількість грибів у посівах може зменшуватися до повного зникнення протягом кількох місяців, а потім виявлятися.

Патогенез. Кандидомікози виникають у більшості випадків ендогенним шляхом, за рахунок активізації патогенних властивостей дріжджоподібних грибів, які є нормальними мешканцями слизових оболонок порожнини рота, дихальних шляхів, травного тракту, піхви здорових людей.

Серед факторів, що сприяють переходу *Candida* із сапрофітичного в паразитичний стан, основну роль відіграють зниження опірності організму, імунітету, порушення обміну, в першу чергу вуглеводного (цукровий діабет), захворювання шлунково-кишкового тракту (антацидний гастрит), дихального тракту, наявність тяжких загальних захворювань (раку, хвороб крові), стан гіпо- та авітамінозу, інфекційні захворювання, травматичні ушкодження шкіри і слизових оболонок, мацерація, що сприяють їх розпушенню та інвазії гриба.

Серйозну роль у виникненні і розвитку кандидомікозу відіграє неправильне, ірраціональне або неадекватне застосування антибіотиків і кортикостероїдних препаратів, головним чином у дітей, літніх людей та ослаблених хворих. У зв'язку з пригніченням життєдіяльності мікробіоти організму під впливом антибіотиків розвиваються явища дисбактеріозу, на фоні якого відбувається активне розмноження природно резистентних до антибіотиків мікроорганізмів, серед останніх найбільше значення мають гриби роду *Candida*.

Клініка. Клінічні вияви кандидомікозу вкрай різноманітні. Залежно від локалізації інфекції — на слизових оболонках порожнини рота, язика, мигдалин, кутів рота, на червоній облямівці губ, а також слизовій оболонці піхви, сечового міхура, уретри виникають білі нальоти — молочниця (див. вкл. XI), які легко знімаються, але виникають знову.

Слизова оболонка під ними гіперемована, розпушена. Молочниця піхви супроводжується сирнистими виділеннями. На шкірі з'являються дрібні червоні плями, дрібні пухирці і плоскі папули і пустули, що перетворюються потім в ерозії темно-червоного кольору з вологою лаковою поверхнею. Ерозії облямовані бахромою мацерованого білого рогового шару, мають периферичний рост і, зливаючись, утворюють великі ділянки фестончастих обрисів.

З вісцеральних кандидомікозів найчастіше зустрічається кандидомікоз легень, що характеризується звичайно ознобом, рясним потом, кашлем із важко відхаркувальним мокротинням, іноді зі згустками крові, тяжким перебігом, адинамією.

Для кандидомікозу кишечника характерний понос із домішкою крові, здуттям живота і болю в ньому. У хронічних випадках розвивається виразковий коліт.

Кандидосепсис за клінічною картиною мало чим відрізняється від бактеріального.

Особливий різновид представляє хронічний генералізований гранулематозний кандидомікоз дітей, що почався в ранньому дитячому віці у вигляді хронічної молочниці слизової порожнини рота. У подальшому процес поширюється на шкіру обличчя, волосистої частини голови, тулуба, кінцівок, де з'являються вкриті кірками горбкові і пухлиноподібні висипання, на видаленні яких оголюються папіломатозні розростання. Прогноз при локалізованих формах сприятливий, при вісцеральних ураженнях, особливо кандидосепсисі, залежить від загального стану хворого, його віку. У дітей і літніх людей прогноз не завжди сприятливий.

Лабораторна діагностика. Матеріалом для дослідження служать шкірні та нігтьові лусочки, виділення уражених ділянок слизових оболонок, гній, кал, сеча, кров, спинномозкова рідина, біоптати тканин.

Діагностика ґрунтується на мікроскопічному, мікологічному, серологічному й алергологічному методах.

Мікроскопічний метод базується на фарбуванні мазків метиленовим синім і (або) за Грамом з подальшою мікроскопією. *Мікологічний метод* — посів досліджуваного матеріалу в поживні середовища (агар Сабуро, сусло-агар або кандида-агар).

Отримання тільки культури *Candida* при посіві патологічного матеріалу не дає підстави для діагнозу кандидомікозу, за винятком виділення збудника з крові.

Серологічний метод — виявлення антитіл у сироватці хворих у реакціях аглютинації, преципітації, зв'язування комплементу з розчинними антигенами. Однак через перехресні антигени, спільні з іншими грибами, ці реакції не завжди інформативні, тому нині використовують реакцію імунодифузії, імуноелектрофорезу, непрямой гемаглютинації і реакцію аглютинації латексу.

Алергологічний метод — постановка алергопроб з кандидозним антигеном (алергеном).

Лікування. Головними напрямками при виборі методів лікування хворого на кандидоз є:

- пошуки факторів, що лежать в основі патогенезу;
- усунення або пом'якшення подальшого негативного впливу цих факторів;
- обов'язкове проведення патогенетичної терапії;
- загальнозміцнювальне лікування з використанням засобів, що знижують мікотичну активність із сенсibilізації організму, стимулюють неспецифічну та специфічну резистентність організму;
- включення в комплексну терапію протигрибкових препаратів.

Найбільш ефективними засобами лікування кандидозу є протигрибкові антибіотики (ністатин, леворин, натрієві солі леворину і ністатину, трихоміцин, амфотерицин В), а також синтетичні похідні імідазолу (клотримазол, міконазол, еконазол, ізоконазол, кетоконазол) і 5-фтороцитозин.

При хронічному рецидивуючому кандидозі іноді застосовують автовакцини.

Профілактика. Підтримання балансу бактеріальної мікробіоти кишечника і ротової порожнини, підвищення захисних сил організму, дотримання правил особистої гігієни. Методи специфічної профілактики не розроблені.

Збудники трихомікозів

Трихомікози — це грибкові захворювання, які супроводжуються ураженням не лише шкіри, але і волосяного покриву. Наслідком може бути рубцювання шкіри й унеможливлення подальшого росту волосся на зарубцьованих ділянках, у першу чергу на волосистій частині голови.

Групу трихомікозів складають три грибкові інфекції — трихофітія, мікроспорія і фавус, збудники яких належать до дейтероміцетів і здатні вражати речовину волоса.

Усі ці мікози мають значне поширення у всіх країнах світу і найбільше соціальне значення, оскільки відрізняються високою контагіозністю, мають хронічний перебіг і вимагають тривалого лікування.

Збудник трихофітії

Трихофітія (стригучий лишай) — грибкове ураження шкіри та її придатків (волосся і нігтів), викликане різними видами грибів роду *Trichophyton*. Характеризується утворенням запальних осередків з чіткими межами, лущенням.

Термін «стригучий лишай» є традиційним позначенням групи захворювань шкіри і волосистої частини голови, при яких уражається волосся і відбувається їх обламування, внаслідок чого утворюються лисини. Оскільки ще 100 років тому лікарі не вміли визначати збудників інфекцій через відсутність відповідних методик, то всі захворювання класифікувалися, описувалися і називалися переважно за зовнішніми проявами.

Таксономія. Клас *Deuteromycota* (недосконалі гриби), рід *Trichophyton*, види: антропофільні гриби — *Tr. tonsurans*, *Tr. violaceum* і зоофільні гриби — *Tr. gibbeum* і *Tr. rubrum*.

Морфологія. Міцелій представлений тонкими, короткими, прямими нитками або розгалужений, сегментований, нитки міцелію можуть розташовуватися під прямим кутом. Міцелій містить хламідоспори.

Культуральні властивості. У середовищі Сабуро ріст культури починається на четвертий-п'ятий день після висівання, через місяць колонії досягають 2,5–3 см у діаметрі. Поверхня

колонії шкіряста, частіше зморшкувата, блискуча, колонія щільно з'єднана з середовищем. Гриби пігментують: на середовищі Сабуро *Tr. tonsurans* утворює оксамитові колонії білого кольору, *Tr. violaceum* — бузкового або фіолетового кольору, *Tr. gibbeum* — кремоподібного або золотавого і *Tr. rubrum* — червоного кольору.

Епідеміологія. При антропофільній трихофітії *джерело зараження* — хвора людина. *Механізм зараження* — контактний. Зараження відбувається при контакті з хворою людиною, а також її речами (головні убори, гребінці, ножиці, постільна білизна та ін.). Можлива передача в перукарнях, дитячих садках, інтернатах, школах. Найбільшу небезпеку становлять хворі зі свіжими ураженнями шкірного покриву. Нині досить поширений внутрішньородинний шлях передачі трихофітії.

При хронічних уповільнених формах трихофітії, що особливо часто зустрічається у жінок середнього віку, інфекція вражає всіх членів сім'ї через користування спільними гребінцями, подушками і предметами побуту. Такі фактори, як скупченість, нехтування правилами особистої гігієни і часті контакти з незахищеною шкірою підвищують імовірність внутрішньородинного зараження. Після потрапляння спор гриба на шкіру або волосисту частину голови, починається їх проростання з формуванням міцелію, що веде до подальшого ураження як самої дерми, так і її придатків.

Найбільш сприйнятливі до трихофітії діти; дорослі дуже рідко хворіють на поверхневу трихофітію, але можуть хворіти цим видом з дитинства. Сприйнятливість дорослих до глибокої (нагноювальної) трихофітії значна. Фактори, які сприяють захворюванню, — пошкодження рогового шару епітелію, підвищена вологість і температура повітря.

При зоофільній трихофітії *джерело зараження* — гризуни (миші, щури), велика рогата худоба. Захворювання зустрічається в основному у сільських мешканців.

Інфікування людини, як правило, відбувається при контакті з сіном, пилом, забрудненими ураженою грибом шерстю мишей, рідше при безпосередньому контакті з твариною.

Патогенез. При трихофітії ураження охоплює роговий шар епідермісу, звідки через волосяний фолікул проникає до волосся. Проникнення і розвиток збудника у волосі відбувається різними

способами, залежно від виду збудника захворювання. В одних випадках міцелій і спори розташовуються усередині волоса, в інших — зовні волоса або і зовні, і всередині волоса.

У патогенезі трихофітії велику роль відіграють різного роду ушкодження рогового шару шкіри, підвищена вологість і температура навколишнього середовища сприяють проникненню та розвитку гриба. Проникнувши у роговий шар шкіри, гриб поширюється шляхом променеподібно зростаючих ниток міцелію. Ступінь запальної реакції з боку нижчерозташованих шарів шкіри визначається як видом трихофітону, так і станом реактивності організму. Зрідка спостерігається гранулематозний характер реакції на проникнення гриба. При ураженні волосистої частини голови або ділянки бороди, вусів і нігтів трихофітони проникають спочатку в шкіру, а потім поширюються на волосся і нігтьову пластинку. Встановлена можливість поширення гриба гематогенним шляхом. При цьому розвивається генералізована трихофітія з ураженням усього шкірного покриву (еритродермія), нігтів, слизових оболонок, лімфатичних вузлів з утворенням гум і холодних абсцесів. Описано також ураження мозку і кісток стоп.

У більшості дітей, хворих на поверхневу трихофітію волосистої частини голови, до періоду статевого дозрівання відбувається самолікування в результаті гормональної перебудови організму, зміни секрету сальних, потових залоз тощо.

Клініка. Тривалість інкубаційного періоду при поверхневій трихофітії п'ять-сім днів, при глибокій — від декількох днів до двох місяців. На гладкій шкірі (переважно на відкритих частинах шкіри) трихофітон викликає утворення рожево-червоних округлих або овальних запалених плям із периферичним гіперемованим валиком, на якому виникають пухирці, що підсихають, утворюючи кірку. Свербіж не спостерігається.

Поверхнева трихофітія волосистої частини голови характеризується наявністю спочатку одиничних, пізніше численних, здебільшого дрібних, що злушуються, осередків з незначними запальними явищами, без схильності до злиття; частина волосся в осередках обламається на відстані 1–3 мм над рівнем шкіри. У дорослих, хворих на хронічну трихофітію, зустрічається дифузне злучення шкіри голови, що симулює

себорею. Характерним симптомом є також дрібні атрофічні пліщинки.

Трихофітія нігтів характеризується втратою їхнього блиску, нерівною, горбистою поверхнею, брудно-сірим забарвленням; пластина товщає, потім кришиться.

Глибока (нагноювальна) трихофітія відзначається різко вираженою гіперемією, інфільтрацією шкіри й утворенням фолікулярних пустул в осередках мікозу. На шкірі вони звичайно великі, правильних округлих обрисів, з різкими межами, піднімаються над рівнем шкіри; на волосистій частині голови, у ділянках бороди і вусів утворюються напівкулясті, пухлиноподібні округлі осередки темно-червоного кольору, вкриті кірками, після видалення яких і при здавлюванні осередків з фолікулів виділяється гній. Осередки мають схильність до злиття й утворення великих осередків фестончастих обрисів. Нагноювальна трихофітія супроводжується хворобливістю, підвищенням температури і вторинними алергічними висипаннями на шкірі.

Хронічна трихофітія перебігає в стертій формі і головним чином на волосистій частині голови і нігтях, звідки процес переходить на гладку шкіру. Найбільш частою локалізацією процесу на волосистій частині голови є потилична і скроневі ділянки, де виявляються невеликі, неправильної форми, не різко відмежовані, висівкоподібні полущені осередки. Запальна реакція з боку шкіри або зовсім не виражена, або виражена слабо у вигляді фіолетового забарвлення уражених ділянок. Уламків волосся і чорних крапок небагато, вони ледь виявляються після зняття лусочок. Суб'єктивні відчуття відсутні. На гладкій шкірі ураження охоплює переважно кисті, передпліччя, стопи, коліна, сідниці, рідше обличчя та ін. З'являються рожево-фіолетового кольору плями діаметром 1,5–2 см, що мають схильність до злиття, швидко вкриваються лусочками білого кольору, частіш є висівковоподібними, іноді пластинчастими.

Плями, що злущуються, різко відмежовані від навколишньої шкіри. Іноді уражений осередок має вигляд більш дрібних осередків завбільшки з горошину, які нерізко відмежовані і слабо злущуються. При ураженні долонь і підощв характерне

потовщення і кільцеподібне лущення рогового шару при відсутності запальних явищ. У товстому роговому шарі долонь грибок добре зберігається і тому уражені грибом долоні особливо небезпечні як джерело поширення інфекції (манікюрниці, масажистки). Ураження нігтів при хронічній трихофітії нічим не відрізняється від їх ураження при звичайних формах трихофітії.

Лабораторна діагностика. Мікроскопічний і мікологічний методи. Матеріал для дослідження — лусочки з ураженої шкіри, нігтів, уламки волосся.

Мікроскопічний метод – патологічний матеріал поміщають на предметне скло, наносять краплю 20% розчину калію гідроксиду і через 30 хвилин розглядають під мікроскопом, звертаючи увагу на особливості морфології гриба. *Trichophyton tonsurans* і *Trichophyton violaceum* вражають волосся однотипно — вони є ендотриксами, тобто розташовуються усередині волоса.

Мікологічний метод — висівання патологічного матеріалу на середовище Сабуро. Звертають увагу на форму, поверхню і колір колоній грибів.

Лікування. Протигрибкові препарати: гризеофульвін, синтетичні похідні імідазолу (клотримазол, міконазол, еконазол, ізоконазол, кетоконазол) і 5-фтороцитозин, сірчана, сірчано-дегтярна мазі, в разі вираженого запалення — кортикостероїди.

Профілактика. Регулярні огляди в дитячих закладах і обмеження контакту з безпритульними тваринами. Специфічна профілактика не розроблена.

Збудник мікроспорії

Мікроспорія — висококонтagioзне інфекційне захворювання гладкої шкіри, волосистої частини голови і нігтів, що викликається патогенними грибами роду *Microsporum*.

Таксономія. Клас *Deuteromycota* (недосконалі гриби), рід *Microsporum*, види: *Microsporum canis* (пухнастий мікроспорум) — зоофільний гриб, що викликає захворювання у кішок, собак і людини, і *Microsporum ferrugineum* (іржавий мікроспорум) — антропофільний гриб.

Морфологія. Збудники мікроспорії мають вигляд великих гострих веретен з 5–12 камерами і зубчастою оболонкою; міцелій нагадує ракетку.

Культуральні властивості. На середовищі Сабуро *M. canis* утворює сірувато-білі колонії, в центрі — борошністі, до периферії пухко-пухнасті. *M. ferrugineum* утворює плоскі або горбисті колонії, шкірясті, в центрі куполоподібні, рідкісними борозенками розділені на кілька опуклих секторів. За кольором колонії іржаво-коричневі.

Епідеміологія. Джерело збудника інфекції — хворі тварини (кішки, собаки, хутрові звірі тощо), що виділяють його в зовнішнє середовище з ураженим волоссям і лусочками. *Фактори передачі* — предмети догляду, інвентар, спецодяг, корми, підстилка, забруднені шерстю хворих тварин. Людина заражається при попаданні на шкіру забруднених збудником лусочок шкіри, волосся, шерсті. Можлива передача збудника через головні убори, постільні речі, перукарські інструменти, предмети побуту. Природна сприйнятливість людей висока. Мікроспорія поширена повсюдно. Захворюваність переважає в містах. Хворіють переважно діти. Незадовільні гігієнічні умови, велика кількість бездомних тварин, а також висока температура і вологість повітря сприяють поширенню мікроспорії. Відзначається зростання захворюваності в осінньо-зимовий період.

Патогенез мікроспорії в основному такий самий, як і при трихофітії. На мікроспорію волосистої частини голови хворіють майже виключно діти; до періоду статевого дозрівання захворювання у них, як правило, проходить без лікування.

Клініка. Тривалість інкубаційного періоду 5–7 днів при зоонозній мікроспорії, 4–6 тижнів — при антропонозній. Початкові прояви мікроспорії шкіри також схожі з трихофітією. На шкірі людини з'являються округлі і овальні, чітко окреслені плями з висівкоподібним лущенням. На волосистій частині голови виникає осередок, в якому волосся обламане на висоті 5–6 мм, пеньки волосся вкриті чохлам зі спорами гриба. Уражаються також брови і вії. У розвинутій стадії визначальна риса мікроспорії — численність осередків мікозу і частота уражень пушкового волосся. Осередки мають правильні округлі обриси, переважно без

видимих запальних явищ, з чіткими краями, висівкоподібним лущенням.

Лабораторна діагностика. Методи: мікроскопічний і мікологічний. Як матеріал використовують лусочки з ураженої шкіри, уламки волосся.

Мікроскопічний метод. З гладкої шкіри беруть тільки лусочки, а з волосистої частини голови — уламки волосся. Увесь зібраний матеріал поміщають на предметне скло, наносять краплю 20% розчину калію гідроксиду і через 30 хвилин розглядають під мікроскопом. При мікроспорії в лусочках видно покручені нитки міцелію, а на поверхні волоса — численні спори, прикріплені до нього на зразок дрібних кульок по всьому зовнішньому периметру. Завдяки спорам межа волоса не чітка, а розмита.

Мікологічний метод — висівання патологічного матеріалу на середовище Сабуро. При наявності мікроспорії на середовищі виростає колонія у вигляді плоского диска з пушком на поверхні.

Лікування. Аналогічне до лікування трихофітії (протигрибкові препарати: гризеофульвін, синтетичні похідні імідазолу і 5-фтороцитозин, сірчана мазь на уражені ділянки, протигрибкові шампуні на основі кетоконазолу), а також рентгенівська епіляція, епіліновий пластир.

Профілактика. Планові огляди дітей в організованих колективах; виявлення та відлов бездомних собак і кішок, лікування хворих тварин, уражених мікроспорією; ретельне знезараження води в басейнах, інструментарію в перукарнях, предметів користування хворого; добре продумана санітарно-просвітницька робота. Специфічна профілактика не розроблена.

Збудник фавусу

Фавус (парша, лишай фавусний) — грибкове ураження шкіри, волосся і нігтів із тривалим хронічним перебігом і рубцевою алопецією.

Збудник фавусу — грибок ахоріон, відкритий у 1839 р.

Таксономія. Клас *Deuteromycota* (недосконалі гриби), рід *Trichophyton*, вид *Trichophyton schonleinii*.

Морфологія. Збудник — *Trichophyton schonleinii* має своєрідний деревоподібно розгалужений міцелій із характерними

розширеннями на кінцях по типу «канделябрів», «оленячих рогів» тощо. Гриб розташовується всередині волоса.

Культуральні властивості. На середовищі Сабуро утворюються зморшкоподібні колонії, які повільно ростуть, порожнисті; у деяких колоній є деревоподібне вrostання в середовище міцелію; поверхня колоній шкіряста, при старінні або пересіваннях стає порошковатою; колір сіро-білий або восковий.

Епідеміологія. *Джерело зараження* — хвора на фавус людина. Паразитує гриб виключно на людині. Захворювання поширене повсюдно, найбільш часто зустрічається в країнах Північної Африки та Близького Сходу.

Механізм зараження — контактний. Зараження фавусом відбувається зазвичай у дитячому віці, жінки хворіють дещо частіше, ніж чоловіки. Фактором ризику є тривалий тісний контакт з хворими на фавус, недостатнє дотримання гігієнічних правил і норм. Поширенню фавусу сприяють такі звичаї, як постійне носіння головних уборів — тубетійок, шапок. Зараження може відбуватися в перукарнях при порушенні в них правил дезінфекції (інструментів, машинок, бритв, гребінців, білизни).

Характерним є те, що даний мікоз (незважаючи на велику кількість гриба в уражених волоссі і кірках) менш контагіозний для оточуючих у порівнянні з мікроспорією і трихофітією.

Патогенез. Тривалість інкубаційного періоду в середньому 14 днів, після чого на місці інокуляції гриба з'являються перші клінічні ознаки мікозу, обумовлені проникненням міцелію не тільки в мальпігіву мережу, але й у дерму. З боку епідермісу відзначають гіперкератоз, паракератоз, акантоз, міжклітинний набряк остеоподібного шару. Відзначається розплавлення колагенової й еластичної тканини в осередках інфільтрату, процес утворення рубця. Для фазового лімфаденіту характерні гіперплазія лімфоїдної тканини і розростання ендотелію судин.

Клініка. Основним елементом у клінічній картині фавусу є щиток — скутула, початок формування якої відбувається навколо устя волосяного фолікула у вигляді ледь помітної жовтої крапки, здатної на експоцентричний ріст. Розмір скутули досягає 2–3 см; зливаючись між собою, вони утворюють суцільні сухі кірки жовтого або жовто-коричневого кольору, що мають мишачий

запах. Другим характерним симптомом фавусу є рубцева атрофія, що виникає під довгочасними скутулами і веде до загибелі волосся і стійкого облісіння на всій голові. При цьому шкіра стає тонкою, блискучою, червоною, потім білою. Третій характерний симптом — зміна структури волосся: воно стає тьмяним, млявим, утрачає блиск, еластичність, нормальне забарвлення, нагадує клоччя. Незважаючи на крихкість, волосся не обламається.

Нерідко зустрічається нагноювальна форма фавусу, а також нагноювальний лімфаденіт.

Лабораторна діагностика. Діагностика ґрунтується на характерній клінічній картині ураження волосистої частини голови.

Лікування однотипне з попереднім.

Профілактика. Методи специфічної профілактики не розроблені.

Збудник епідермофітії стоп

Епідермофітія поєднує досить часті заразні грибові ураження, збудники яких паразитують тільки в роговому шарі шкіри, викликаючи різного ступеня запальну реакцію з боку нижчих шарів, часто уражають нігтьові пластини, але, як правило, не зачіпають волосся.

Таксономія. *Epidermophyton rubrum* (червоний епідермофітон).

Морфологія. Збудник відрізняється поліморфізмом. При мікроскопічному дослідженні збудник має вигляд ниток міцелію, септованого і несептованого, спорувованого, розгалуженого. У зішкрябах з нігтів зустрічаються групи спор.

Культуральні властивості. На середовищі Сабуро на початку росту колонія може бути пухнастою або спочатку шкірястою фіолетовою, потім вкриватися білим пушком. Через один-два тижні на зворотному боці колонії з'являється яскраво-червоний пігмент, що дифундує в середовище.

Патогенез. Збудник протягом тривалого часу може сапрофітувати у роговому шарі підошов, міжпальцевих складок стоп, не викликаючи видимих клінічних проявів захворювання. Серед чинників, що сприяють переходу гриба із сапрофітичного в

паразитичний стан, крім травм, підвищеної вологості та перегрівання шкіри стоп, суттєву роль відіграє порушення діяльності нервової системи, обміну речовин, ендокринопатія, плоскостопість, порушення кровообігу в нижніх кінцівках.

Патогістологічно мікози стоп характеризуються банальною запальною реакцією різного ступеня вираженості. Елементи гриба у вигляді ниток міцелію локалізуються в роговому шарі.

Клініка. Розрізняють такі клінічні форми епідермофітії:

- » сквамозна, що виражається в наявності кільцеподібного і пластинчастого лущення шкіри;

- » дисгідротична, або пухирцева — висипання пухирців або пухирів, поверхнево і глибоко розташованих;

- » міжпальцева, інтертригінозна, що характеризується висипанням пухирців і мацерацією шкіри міжпальцевих складок стоп, свербіжем;

- » епідермофітія нігтів стоп;

- » епідермофітиди — вторинні, алергічні висипання, найчастіше на кистях у вигляді плямистих, везикульозних, пустульозних, екземоподібних висипань. Перебіг епідермофітії хронічний, рецидивуючий, з періодичними загостреннями, переважно в теплу пору.

Лабораторна діагностика. Метод мікроскопічний — ґрунтується на виявленні при дослідженні у їдкому лужному середовищі ниток міцелію в лусочках шкіри, покришках пухирців, зішкрябах із глибоких частин уражених нігтів і на характерних клінічних симптомах та локалізації висипань.

Лікування. При наявності пухирців — прокол, вологовисихальні пов'язки з риванолом (1:1000), фурациліном (1:5000), боровською рідиною, свинцевою примочкою. Надалі — утирання мазей, що містять 3–5% сірки, дьогтю, саліцилової кислоти; препаратів ундециленової кислоти (цинкундан, ундецин, мікосептин). Нині найкращий результат дає лікування гризеофульвіном і похідними імідазолу.

Профілактика. Методи специфічної профілактики не розроблені.

Збудники глибоких системних мікозів

Глибокі (вісцеральні, системні) мікози — це грибкові ураження не тільки шкіри або слизових оболонок, але і внутрішніх органів.

Глибокі мікози, як правило, розвиваються на фоні ендокринних порушень, зниження імунітету, білкової недостатності, при захворюваннях шлунково-кишкового тракту та інших органів. Їх викликають гриби різних систематичних груп.

Збудник криптококозу

Криптококоз (торулоз) — тяжке і потенційно летальне інфекційне захворювання, яке спричиняють дріжджові гриби *Cryptococcus neoformans*, характеризується ураженням ЦНС, легенів, шкіри, слизових оболонок.

Таксономія. Збудник криптококозу (бластомікоз Буссе—Букше) — базидіоміцетові дріжджі *Cryptococcus neoformans*, вперше виявлені в персиковому соку Ф. Санфеліче у 1894 р.

Морфологія. Гриб має форму круглих, рідше овальних дріжджових клітин розміром 6–13 мкм, іноді до 20 мкм, які оточені капсулою, розмір якої може досягати 5–7 мкм, а іноді перевищує діаметр вегетативної клітини. Капсула складається з кислого полісахариду, її розміри знаходяться в прямій залежності від вірулентності штаму. Інвазивні форми представлені дріжджовими клітинами, оточеними великою капсулою, що надає їм значних розмірів (до 25 мкм).

Культуральні властивості. Культури гриба добре ростуть у середовищі Сабуро і кров'яному агарі при температурі 37 °С і дуже чутливі до більш високих температур, гинуть при 40–42 °С. Колонії великі, круглі, опуклі, вологі і матові, спочатку мають білувато-сіре, потім жовтувато-коричневе, пізніше вохряне забарвлення. З часом колонії набувають слизоподібного або сметаноподібного характеру і розтікаються по поверхні агару.

Епідеміологія. *Джерело інфекції* — ґрунт. Гриб криптокок виділений з ґрунту, гнізд і посліду голубів, фруктових соків, молока, масла. *Механізм передачі* — аерогенний, шлях передачі — повітряно-пиловий. З ґрунту, де гриб при нестачі вологи має малі розміри (2–3 мкм), він з пилом потрапляє в легені.

Первинні осередки ураження локалізовані в легенях, хоча не можна виключити можливість проникнення гриба в шкіру і слизові оболонки. Сприйнятливість населення низька і залежить від стану клітинного імунітету. Захворювання носять спорадичний характер, серед захворілих більшість становлять чоловіки. Описано групові захворювання, пов'язані з вдиханням інфікованого пилу при роботі в старих будівлях, забруднених послідом голубів. Хворий незаразний для оточуючих. Основні стани, що призводять до розвитку захворювання, — СНІД, лейкози, хвороба Ходжкіна, трансплантації органів.

Патогенез. Вхідними воротами інфекції частіше є дихальні шляхи (порожнина рота, носоглотка, легені), хоча збудник може проникати і через шкіру. Він має виражену тенденцію до гематогенного шляху поширення. У місцях локалізації гриба виникає слабо виражена запальна реакція переважно лімфоцитарного типу.

Клініка. Тривалість інкубаційного періоду не встановлена. Основним клінічним виявом криптококозу є ураження ЦНС і мозкових оболонок (криптококовий менінгоенцефаліт). Захворювання характеризується поступовим, малопомітним початком у вигляді нападів головного болю, переважно в лобній ділянці, які, посилюючись, стають нестерпними, переміщаються в потиличну ділянку; з'являється ригідність м'язів потилиці, птоз, ністагм, депресія, сплутаність свідомості, марення і геміплегія. Перебіг повільно прогресуючий, що веде до виснаження, потім коматозного стану. Смерть настає від паралічу дихання. У третини хворих на криптококовий менінгіт розвивається криптококоз легенів.

Лабораторна діагностика. Матеріал для дослідження: спинномозкова рідина, гній абсцесів, зішкріби з грануляцій, біоптати тканин.

Методи дослідження:

» *мікроскопічний* (при забарвленні за Грамом криптококи негативні);

» *мікологічний* — посів на середовище Сабуро (колонії великі, круглі, опуклі, жовто-коричневі, з часом набувають сметаноподібної консистенції);

» *біологічний* — біопроба на мишах;
 » *серологічний* — реакція аглютинації, РЗК, латекс-аглютинація.

Лікування. Внутрішньовенне крапельне вливання амфотерицину В, ністатин, сульфадимезин, дигідростилбамідин, кетоконазол, піротерапія, переливання крові, рентгенотерапія.

Профілактика. Специфічна профілактика відсутня.

Збудник хромомікозу

Хромомікоз (хромобластомікоз, верукозний дерматит, хвороба П'єдрозо) — глибокий гранулематозний мікоз, що характеризується бородавчастими, іноді виразковими ураженнями шкіри і підшкірної клітковини, з переважною локалізацією на нижніх кінцівках.

Назва «хромомікоз» заснована на особливостях пігментного забарвлення елементів збудника.

Хвороба описана А. П'єдрозо у 1911 р. у Бразилії, а в 1928 р. вперше виявлена в Європі.

Таксономія. Збудники належать до родини *Dematiaceae*, класу недосконалих грибів, роду *Phialophora*, види *Hormodendron pedrosoi* (*Hormodendron rossicum*, *Phialophora verrucosa*).

Морфологія. Розрізняють три морфологічних типи збудника:

» конідієносці — фіаліди, що мають форму пляшки з розширеною шийкою, в якій утворюється маса овальних конідій, склеєних між собою;

» овальні конідії у вигляді муфти на кінці нитки міцелію;

» конідієносці різної довжини, злегка потовщені на дистальному кінці з утворенням на верхівці двох-трьох конідій, що брунькуються на своєму дистальному кінці, у результаті чого утворюються ланцюжки з конідій.

Культуральні властивості. На середовищі Сабуро утворюють бархатисто-пухнасті або ворсинчасті колонії цвілевого типу, темного забарвлення різних відтінків: сірі, коричневі, бурі, мишачого кольору і чорні.

Епідеміологія. Умови зараження, початок захворювання і тривалість процесу в шкірній локалізації до сьогодні вивчені недостатньо. Вважається, що цей мікоз зустрічається повсюдно у

вигляді спорадичних випадків; епідемічних спалахів не виявлялося. Це інфекційне захворювання не контагіозне — випадків зараження здорової людини від хворої невідомо (не виявляються і серед осіб, які перебували в тісному контакті, наприклад, членів сім'ї). Гриби роду *Hormodendron* поширені в природі, але серед них патогенні види зустрічаються рідко. Вважають, що збудники хромомікозу виявляються в ґрунті; на рослинах; описано знаходження гриба на шкірі здорової людини й осіб, які страждають на різні дерматози.

Патогенез. Осередок хромомікозу виникає, як правило, на місці попередньої травми, поранення або пошкодження шкіри. Гістологічно являє собою хронічну інфекційну гранульому. В ділянці інфільтрату виділяються мікроабсцеси, що складаються з лейкоцитів і епітеліальних клітин, а по периферії — гігантських клітин. Характерна відсутність горбків казеозного розпаду.

Клініка. Інкубаційний період — від кількох днів до кількох місяців. На місці первинної травми з'являється запалена папула розміром з просяне зерно, що характеризується повільним ростом по периферії і у глибину. Надалі упродовж багатьох місяців і років виникають нові горбки темно-червоного кольору, що вкриваються щільно прилягаючою кіркою. У результаті росту і злиття горбків утворюються великі, що піднімаються над шкірою, бляшки з різкими межами і фестончастими краями, вкриті темно-бурими кірками.

Хромомікоз локалізується найчастіше на нижніх кінцівках, рідше — на кистях і передпліччях. Перебіг захворювання завжди хронічний, що повільно прогресує упродовж 20–25 років, доброякісний.

Лабораторна діагностика. Мікроскопічно досліджують лусочки, кірки, гній. У 10–15% розчині натрію діоксиду гриби мають вигляд овальних, округлих, багатокутних або неправильної форми клітин.

Лікування. При наявності маленького осередку — хірургічне видалення в межах здорової тканини з урахуванням глибокозалягаючого інфільтрату. Препарати йоду всередину тривалий час, повторними курсами. Вітамін D, амфотерицин В, кетоконазол.

Профілактика. Профілактика хромомікозу зводиться до своєчасної ретельної обробки травм шкіри. Вважають, що можливі випадки з мимовільним рубцюванням осередків і навіть самолікування, але здебільшого хвороба відрізняється крайньою тривалістю, торпідністю.

Специфічна профілактика відсутня.

ПАТОГЕННІ РИКЕТСІЇ

Рикетсіози — це велика група трансмісивних гострих гарячкових інфекційних хвороб, які викликаються своєрідними внутрішньоклітинними паразитами — рикетсіями і близькородинними до них мікроорганізмами (бартоনেлами, ешеріхіями, коксієлами). Мають загальні патогенетичні, патоморфологічні, епідеміологічні, клінічні та імунологічні риси.

Уперше рикетсії були описані в 1916 р. бразильським вченим Енріке да Роша Ліма при вивченні епідемічного висипного тифу.

Термін «*rickettsia*» пов'язаний з ім'ям американського патолога Г. Риккетса, який загинув у 1910 р. від висипного тифу. У 1914 р. також від висипного тифу загинув чеський учений С. Провачек при вивченні цієї хвороби в Сербії. Роша Ліма запропонував видову назву збудника — *Rickettsia prowazekii*. Надалі хвороби, що викликаються рикетсіями, стали називати рикетсіозами.

Роль вошей в передачі інфекції при висипному тифі вперше встановив у 1908 р. М. Ф. Гамалія, а в 1909 р. Г. Риккетс довів роль кліщів роду *Dermacentor* у передачі збудника плямистої лихоманки Скелястих гір. Пізніше було встановлено, що переносниками патогенних рикетсій від джерела інфекції здоровій людині є не тільки воші і кліщі, але також блохи і шестиногі личинки деяких видів кліщів.

Загальна характеристика рикетсіозів

Термін «рикетсіози» об'єднує шість груп різних захворювань: групу висипного тифу (епідемічний і ендемічний висипний тиф), групу кліщових лихоманок (плямиста лихоманка Скелястих гір, марсельська лихоманка, кліщовий висипний тиф Північної Азії та ін.), лихоманку цуцугамуші і Кулихоманку як окремі групи, а також групу пароксизмальних рикетсіозів (окопна лихоманка і кліщовий пароксизмальний рикетсіоз) і рикетсіози тварин.

Усі рикетсіозні захворювання поділяються на антропонози (висипний тиф, окопна лихоманка), коли джерелом інфекції є хвора людина або носій, і зоонози (всі інші) з природними

осередками, при яких джерело інфекції — дрібні гризуни, дрібна та велика рогата худоба та ін.

При антропонозних захворюваннях рикетсії передаються через одягну і головну воші, а при зоонозних — через сисних членистоногих (кліщі). Виняток становить Ку-лихоманка, збудник якої може передаватися також контактним і аліментарним шляхом. Таким чином, членистоногі утворюють природний резервуар інфекції.

У людини рикетсії викликають різного типу гострі гарячкові захворювання різної тяжкості, зазвичай з характерним висипом, головним болем і ураженнями дрібних кровоносних судин у вигляді васкулітів і тромбоваскулітів.

Таксономія. Патогенні для людини і тварин рикетсії відносять до групи *Rickettsiales*, родини *Rickettsiaceae*, яка, в свою чергу, розділена на три роди: *Rickettsia*, *Rochalimea*, *Coxiella*. Розподіл рикетсій на роди ґрунтується на відмінності в антигенній будові і локалізації в ураженій клітині.

До роду *Rickettsia* належать дев'ять видів збудників багатьох рикетсіозів людини, що викликають гарячкові захворювання, які супроводжуються шкірними висипаннями:

1) *Rickettsia prowazekii* da Rocha-Lima — збудник епідемічного висипного тифу та хвороби Брилля—Цинссера;

2) *Rickettsia mooseri* Monteiro (*Rickettsia typhi* Philip) — збудник ендемічного висипного тифу;

3) *Rickettsia rickettsii* (*Dermacentroxenus rickettsi* Wolbach) — збудник плямистої лихоманки Скелястих гір і його різновид — *R. braziliensis* Monteiro, що викликає злоякісну форму плямистої лихоманки Скелястих гір;

4) *Rickettsia conorii* Brumpt — збудник марсельської лихоманки;

5) *Rickettsia australis* Philip — збудник австралійського кліщового рикетсіозу;

6) *Rickettsia sibirica* Zdrodowskii — збудник північноазійського кліщового рикетсіозу;

7) *Rickettsia acari* Hubner — збудник везикульозного або віспо подібного рикетсіозу;

8) *Rickettsia tsutsugamushi* — збудник лихоманки цуцугамуші;

9) *Rickettsia japonica* — збудник японської плямистої лихоманки.

До роду *Rochalimea* віднесені два види: *Rochalimea quintana* Krieg, що викликає волинську або окопну лихоманку, та *Rickettsia Canada*, що викликає хвороби групи висипного тифу.

До роду *Coxiella* належить єдиний вид — *Coxiella burnetii* Philip, що викликає у людей і тварин лихоманку Ку.

Морфологічні властивості, особливості будови, цикл розвитку рикетсій — див. частину I «Загальна мікробіологія», підрозділ «Морфологія рикетсій і хламідій».

Антигенні властивості і токсиноутворення. Рикетсії мають два антигени: розчинний термостабільний групоспецифічний та корпускулярний термолабільний видоспецифічний.

Розчинний антиген має серологічні, алергенні та протективні властивості. Рикетсії містять токсини (ліпополісахариди), подібні до бактеріальних ендотоксинів. Токсичні властивості притаманні і живим клітинам, які мають білкові фактори, що ушкоджують ендотелій кровоносних судин і викликають гемоліз.

Культуральні властивості. За типом дихання рикетсії — аероби. Це внутрішньоклітинні або внутрішньоядерні облигатні паразити. Пристосувавшись до внутрішньоклітинного існування, зберегли власні ферментні системи, але втратили здатність протистояти несприятливим змінам навколишнього середовища. Потрапляючи в незвичайні для них умови позаклітинного існування, вони не можуть пристосуватися до різких змін, їх ферментні системи перестають функціонувати, і рикетсії гинуть.

У штучних умовах рикетсії, подібно до вірусів, не можуть вирощуватися на звичайних поживних середовищах. Найбільш ефективно культивування рикетсій здійснюється в жовткових мішках курячих ембріонів, не так вдало — на культурах тканин. Рикетсії інтенсивно розмножуються в епітеліальних клітинах кишечника вошей, тому застосовують методи їх вирощування в личинках цих комах. Для лабораторного зараження вошей і швидкого накопичення рикетсіозних культур використовується метод епідермомембран Пшеничного, що дозволяє природним шляхом, перорально, заразити відразу велику кількість личинок.

Цей метод був використаний для приготування убитої висипнотифозної вакцини під час Другої світової війни.

Особливістю рикетсій є те, що вони посилено розмножуються в присутності сульфаніламідних препаратів, що включаються в їхній метаболізм як фактори росту, тому прийом цієї групи хіміотерапевтичних препаратів може істотно посилити стан хворого. З інших груп хіміопрепаратів їхній розвиток інгібують антибіотики групи тетрацикліну і хлорамфенікол. Тетрацикліни більше за інші антибіотики (хлорамфенікол, еритроміцин) пригнічують окиснення глутамату, що, в свою чергу, веде до пригнічення дихальної функції рикетсій.

Резистентність. Рикетсії малостійкі до нагрівання, за винятком коксіел Бернета. При температурі 50–56 °C вони гинуть через 10–30 хвилин, а при 80 °C — через хвилину, кип'ятіння вбиває їх миттєво. Вони інактивуються під дією різних дезінфікуючих речовин: 0,5% розчин формаліну вбиває їх за 30 хвилин, 0,5% розчин фенолу — упродовж декількох годин.

Тривале перебування (до 3–6 годин) рикетсій у фізіологічному розчині і дистильованій воді веде до втрати ними життєздатності. Вони швидко гинуть під дією жиророзчинників (спирт, ефір, хлороформ). Але у висушеному стані і при низьких температурах зберігаються тривалий час. Температурний режим при –25–77 °C використовується для збереження життєздатності і консервації рикетсій. Коксієли Бернета високостійкі до різних факторів зовнішнього середовища. Наприклад, у рідкому середовищі вони витримують нагрівання до 80–90 °C впродовж 30 хвилин, виявляють значну стійкість до дезінфікуючих засобів тощо.

Епідеміологія. Епідеміологія рикетсіозів характеризується їх розповсюдженням серед людей і тварин через кровосисних членистоногих (воші, блохи, кліщі), що виділяють рикетсії з фекаліями (воші, блохи) або із секретом слинних залоз (кліщі).

У першому випадку зараження відбувається через фекалії, в яких наявні збудники, коли вони потрапляють в ушкодження шкіри (наприклад, при розчісах) та слизових оболонок, у другому випадку трансмісивно — через укуси комах. І лише збудник лихоманки Ку, хоча іноді і резервується кліщами, але незалежний від свого членистоногого хазяїна через високу стійкість у

навколишньому середовищі, може передаватися ще контактним, аліментарним і повітряно-пиловим шляхом.

Епідемічний висипний тиф, плямиста лихоманка Скелястих гір і лихоманка цуцугамуші є тяжкими хворобами і за перебігом, і за наслідками: відсоток летальності при них до початку застосування антибіотикотерапії був високим.

Патогенез. Рикетсії вражають клітини ретикулоендотеліальної системи й ендотелій судин. В основі патогенезу рикетсіозів лежить інтоксикація і розвиток характерних змін судин у вигляді ендovasкуліту.

Збудник епідемічного висипного тифу

Епідемічний (вошивий, європейський) висипний тиф — це антропонозна, із гострим перебігом системна інфекція з тяжкою інтоксикацією, при швидкому епідемічному поширенні має до 30% летальних випадків.

Таксономія. Збудник належить до родини *Rickettsiaceae*, роду *Rickettsia*, виду *Rickettsia prowazekii* (рикетсії Провачека). **Морфологія, антигенні, культуральні властивості, резистентність** — див. підрозділ «Загальна характеристика рикетсіозів».

Особливості епідеміології. Основним джерелом епідемічного висипного тифу є людина. У неї рикетсії знаходяться в крові, передаються від хворої людини до здорової через укуси вошей — *Pediculus corporis* (*P. humanus*), в основному одяжних. Головна і лобкова воші також можуть інфікуватися рикетсіями, але вони рідше залишають свого хазяїна і їх роль в епідеміології висипного тифу набагато менша. Ця особливість передачі збудника робить висипний тиф здатним до значного поширення всюди, де є вошивість.

Воша заражається при ссанні крові хворого, виявляючи при цьому однаково високу чутливість до збудника в усіх фазах свого метаморфозу після яйця. При цьому воша найлегше заражається при повторному ссанні крові хворого, особливо при тяжких формах хвороби і в перший тиждень її. Під час смоктання воша проколює шкіру хоботком і споживає близько 1 мг крові відразу.

Але для того, щоб її всмоктати, вона звільняє кишечник — виділяє екскременти. Кров перетравлюється, а рикетсії проникають в епітеліальні клітини кишечника і розмножуються в них у величезній кількості, при цьому клітини руйнуються, а рикетсії виділяються з екскрементами. Лише після цього, через 4–5 днів, воша здатна заразити здорову людину.

У вошей рикетсії викликають смертельний рикетсіоз, вони гинуть через 2–2,5 тижні. У інфікованих вошей рикетсії розмножуються тільки в кишечнику, в слинних залозах їх немає. Тому сам по собі укус не заразний, але слина вошей викликає в місці укусу подразнення, і людина при розчісах втирає рикетсії в ранку, нанесену вошею. Будучи однохазяйним паразитом, воша живе на білизні людини, переходячи на її шкіру через кожні 5 годин для живлення. Оптимальна температура для її існування — 30 °С, тому, коли у інфікованої нею людини температура тіла підвищується до 39–41 °С, воша збуджується, прагне покинути хазяїна і поселяється на білизну іншої людини. Таким чином, епідеміологічний ланцюг при висипному тифі такий: хвора людина — воша — здорова людина. Ліквідація вошивості — головна умова ліквідації епідемії висипного тифу.

Патогенез. Життєвий цикл рикетсій Провачека обмежений організмом людини і людських вошей (*Pediculus corporis* і *P. capitis*). При укусі хворої людини комахи інфікуються рикетсіями і через чотири-п'ять днів виділяють збудників із випорожненнями, що викликають свербіж. При розчісуванні ділянки укусу рикетсії проникають в ушкоджену шкіру і розмножуються в ендотеліальних клітинах дрібних кровоносних судин; при цьому клітини піддаються некрозу, розвивається тромбоз судин і їх руйнування. Судинні зміни особливо виражені в шкірі, однак васкуліт розвивається в багатьох внутрішніх органах і є основою гемодинамічних розладів. Навколо кровоносних судин сірої речовини головного мозку формуються так звані «тифозні вузлики» — скупчення лімфоцитів, полінуклеарів і макрофагів; аналогічні ураження дрібних кровоносних судин і в серці.

Клініка. Інкубаційний період складає 10–14 днів, інфекція виявляється різким підвищенням температури до 40 °С (зберігається близько двох тижнів), станом тяжкої прострації,

висипами геморагічного характеру (типу петехій). Захворювання триває майже три тижні і при тяжкому ураженні серцево-судинної і нервової системи може закінчитися летально. У процесі хвороби в організмі утворюються токсинонеutralізуючі антитіла.

Імунітет. Після перенесення висипного тифу в людини розвивається, як правило, стійкий антимікробний та антитоксичний імунітет, однак можливі рецидиви захворювання — хвороба Брилля—Цинссера. При цьому рикетсії можуть персистувати роками в лімфатичних вузлах людини, ніяк не виявляючись, на фоні зниження імунної реактивності організму викликають клінічно виражену картину висипного тифу з доброякісним перебігом.

Лабораторна діагностика. Рикетсії виділяють із крові, селезінки, надниркових залоз, нирок, але особливо багато їх в мозку.

Мікроскопічний метод — забарвлення мазків за методом Романовського—Гімзи, за Макіавеллі (в модифікації П. Ф. Здродовського), за Морозовим (сріблення) (див. вкл. XII).

Вірусологічний метод — зараження в жовтковий мішок курячого ембріона при температурі 35 °С. Ембріон гине через 6–13 днів після зараження (залежно від величини дози, якою заражають).

Біологічний метод — зараження морських свинок (через тиждень у них з'являється лихоманка і у самців спостерігається запалення оболонок яєчок).

Метод епідермомембран: рикетсії інтенсивно розмножуються в епітеліальних клітинах кишечника вошей, їх вирощують у личинках цих комах, для чого природним шляхом, перорально, заражають одразу велику кількість личинок вошей.

Лікування. Для специфічної терапії використовують антибактеріальні препарати широкого спектра дії: тетрациклін, левоміцетин, макроліди.

Профілактика. Специфічну профілактику проводять живою рикетсіозною вакциною. Заходи загальної профілактики полягають у проведенні санітарно-гігієнічних заходів проти вошивості населення.

Збудник хвороби Брилля—Цинссера

Хвороба Брилля—Цинссера (висипний спорадичний тиф) — спорадичний віддалений ендемічний рецидив висипного тифу за відсутності педикульозу. Виявляється типовими симптомами висипного тифу, але більш легким перебігом.

Уперше хвороба була описана американським дослідником Н. Бриллем в Нью-Йорку в 1898 і 1910 рр. Захворювання було спорадичним, не пов'язаним із контактами із хворими на висипний тиф і наявністю вошей. У 1934 р. Х. Цинссер вивчив 538 подібних хворих і висунув гіпотезу про рецидивні походження хвороби після раніше перенесеного епідемічного висипного тифу. Пізніше в лімфатичних вузлах померлих, які перенесли через 20 років епідемічний висипний тиф, були знайдені рикетсії. У 1952 р. було вирішено рецидивний висипний тиф називати хворобою Брилля—Цинссера. Ця назва хвороби увійшла до Міжнародної класифікації хвороб.

Таксономія. Збудник належить до родини *Rickettsiaceae*, роду *Rickettsia*, вид *Rickettsia prowazekii* (рикетиї Провачека). **Морфологія, антигенні, культуральні властивості, резистентність** — див. підрозділ «Загальна характеристика рикетсіозів». Збудник не відрізняється від збудника епідемічного висипного тифу.

Епідеміологія. *Резервуар і джерело інфекції* — людина, яка перехворіла 10–40 років тому на висипний тиф. У розвитку хвороби відсутній фактор інфікування. Випадки захворювання з'являються за відсутності вошей, часто в осіб, які проживають у хороших гігієнічних умовах. Хворіють люди похилого віку, які в минулому перенесли висипний тиф. При вошивості хворі на хворобу Брилля—Цинссера становлять небезпеку для оточуючих. Передбачається можливість тривалого (багаторічного) збереження збудника в організмі. Частота захворювання залежить від числа осіб, які раніше перенесли висипний тиф; вона висока там, де в минулому відзначалися спалахи цієї хвороби. Хворобу Брилля—Цинссера частіше реєструють у містах; зазвичай вона виявляється у вигляді спорадичних випадків. Захворювання реєструють в будь-яку пору року.

Патогенез. Рикетсії Провачека довго зберігаються в організмі у частини перехворілих на висипний тиф у лімфатичних вузлах. Причини виникнення рецидиву у віддалений період невідомі. Патогенез захворювання ідентичний такому при висипному тифі.

Клініка. Інкубаційний період з моменту первинного висипного тифу може обчислюватися десятиліттями. Захворювання зустрічається переважно в осіб старшого віку; воно послідовно проходить ті ж періоди, що і висипний тиф: початковий, розпалу хвороби і реконвалесценції. Клінічна картина хвороби Брилля—Цинссера відповідає легким або середньотяжким формам висипного тифу.

Початковий період. Відзначають помірні вияви лихоманки (іноді тільки субфебрилітет) та інші ознаки інтоксикації у вигляді головного болю, порушень сну. В цілому гарячковий період з постійною або ремітуючою температурою тіла може бути скорочений до 7–8 днів.

Період розпалу. Також, як при висипному тифі, починається з появи висипу на 5–6-й день хвороби, але елементів висипу менше. Нерідко висип виявляється тільки розеолами, які зберігаються 1–2 дні, або взагалі відсутній. Порушення з боку серцево-судинної системи у літніх осіб спостерігають досить часто, що певною мірою може бути пов'язано з віковими особливостями хворого. Ознаки ураження ЦНС: головний біль, безсоння, певна збудженість, балакучість.

Період реконвалесценції. Залишаються слабкість, блідість шкіри, функціональна лабільність серцево-судинної системи, однак ці порушення зникають значно швидше, ніж при висипному тифі.

Діагностика. Провідне значення для діагнозу має встановлення факту раніше перенесеного висипного тифу. Лабораторні методи діагностики такі самі, як при епідемічному висипному тифі.

Лікування. Методи етіотропної, патогенетичної і симптоматичної терапії однакові з епідемічним висипним тифом. У зв'язку з можливістю тромбоемболії необхідне призначення антикоагулянтів під контролем гемостазу.

Збудник ендемічного висипного тифу

Ендемічний (блошиний або щурячий) висипний тиф — зоо- нозна спорадична доброякісна гостра інфекція, збудник якої передається через ектопаразитів (бліх), щурів, мишей; характеризується циклічним перебігом з появою розеолюзно-папульозних висипів.

Таксономія. Збудник належить до родини *Rickettsiaceae*, роду *Rickettsia*, види *R. museri* або *R. typhi*.

Вперше захворювання було описано в 1922 р. Ф. Хоуном, а збудник — *R. typhi* (*R. mooseri*) — був виявлений у 1931 р. Р. Діером і незалежно від нього Х. Музером.

Морфологія, антигенні, культуральні властивості, резистентність — див. підрозділ «Загальна характеристика рикетсіозів».

Епідеміологія. Основним джерелом інфекції в природних умовах є щури і домашні миші, а переносником — блохи (*Xenopsylla cheopis*, *Ceratophyllus fasciatus* та ін.) і щуряча воша (*Polyplax spinulosus*), а також гамазовий кліщ *Ornitoonyssus bacoti*. Захворювання в людей виникає на основі епізоотії гризунів. Зараження може відбуватися через фекалії бліх (зберігаються протягом 40 днів) і сечу хворих гризунів.

Механізми зараження: трансмісивний, аліментарний (при вживанні продуктів, забруднених сечею інфікованих гризунів) та інгаляційний.

Патогенез. Патогенез у своїй основі не відрізняється від такого, як при епідемічному висипному тифі: спостерігається ураження судинного апарату зі специфічним гранулематозом і судинорозширювальною дією токсичної субстанції рикетсій. Істотним компонентом патогенезу ендемічного висипного тифу є алергічний компонент, що виявляється висипанням у вигляді розеол і папул.

Клініка. Клініка щурячого тифу у людини в цілому схожа з такою при епідемічному висипному тифі, але відрізняється більш доброякісним перебігом, хоча спостерігалися випадки тяжких форм хвороби. Хвороба, як правило, протікає сприятливо: ускладнення, рецидиви і смертність практично відсутні.

Інкубаційний період триває 5–15 днів. У продромальному — з'являються загальна слабкість, розбитість, адинамія, зниження апетиту. Хвороба починається гостро, з головного болю, ознобу, підвищення температури до 39–40 °С, м'язових і суглобових болів. Гарячковий стан триває від 7 до 15 діб. З перших днів виникає гіперемія обличчя і кон'юнктив, нерідко відзначають кон'юнктивальні висипи. З 5–7-го і до 11–12-го дня хвороби спостерігається розеолезно-папульозний висип на всіх ділянках тіла, у тому числі на обличчі, долонях, стопах, що не характерно для епідемічного висипного тифу. Загалом клінічні прояви продовжуються 15–24 дні.

Імунітет. У перехворілих на блошиний висипний тиф розвивається стійкий антимікробний та антитоксичний імунітет.

Лабораторна діагностика. У зв'язку з труднощами клінічної диференціації епідемічного та ендемічного висипного тифу і складністю культивування рикетсій для лабораторної діагностики в основному використовують *серологічний метод* із застосуванням специфічних антигенів рикетсій шурячого тифу. Починаючи з 5–7-го дня хвороби ставлять реакцію непрямой гемаглютинації (РНГА) і зв'язування комплементу (РЗК) з рикетсіозними діагностикумами. При цьому діагностичним титром є 1:160; комплементоутворювальні антитіла зберігаються протягом кількох років після перенесення хвороби і визначаються при постановці ретроспективного діагнозу.

При утрудненнях клініко-серологічної діагностики висипного тифу, а також при дослідженні об'єктів навколишнього середовища виділяють рикетсії *біологічним методом* з використанням різних моделей: зараженням лабораторних тварин (морських свинок, білих мишей та щурів) і одяжних вошей (у разі епідемічного висипного тифу).

Лікування. Основу лікування становить антибіотикотерапія препаратами групи тетрацикліну і левоміцетину.

Профілактика. *Загальна профілактика* шурячого рикетсіозу полягає в знищенні щурів і мишей (дератизація), охороні харчових продуктів від забруднення сечею щурів, а також у попередженні завезення щурів у портові міста прибуваючими суднами.

Специфічна профілактика здійснюється за допомогою вакцини з рикетсій шурячого тифу за епідемічними показниками.

ПАТОГЕННІ ХЛАМІДІЇ

Патогенні хламідії — унікальна група дрібних нерухомих бактерій, що є збудниками різних хвороб людини і тварин.

У 1907 р. С. Провачек виявив збудника трахоми і назвав його *Chlamydozoa*. Назва пов'язана з тим, що утворені ними внутрішньоклітинні мікроколонії (тільця Гальбершtedтера—Провачека) оповиті мантиєю («хламидою»).

Загальна характеристика патогенних хламідій

Таксономія. Родина *Chlamydiaceae*, порядок *Chlamydiales*, рід *Chlamydiae*. Розрізняють три види, патогенних для людини: *C. trachomatis*, *C. pneumonia* і *C. psittaci*.

Морфологія. Хламідії — це дрібні грамнегативні бактерії кулястої або овоїдної форми, внутрішньоклітинні паразити. Не утворюють спор, не мають джгутиків і капсул. Основним методом виявлення хламідій є метод забарвлення за Романовським—Гімзою. Хламідії поліморфні, що пов'язано з особливостями їх репродукції.

Із бактеріями їх схожість полягає в тому, що вони мають клітинну стінку, хімічний склад якої подібний зі складом такої у грамнегативних бактерій, і розмножуються шляхом поперечного ділення, містять як ДНК (ядерний апарат), так і рибосоми. Разом з тим, подібно до вірусів і рикетсій, хламідії — внутрішньоклітинні паразити, тому що їх метаболізм залежить від метаболізму клітини-хазяїна. Ця залежність виявляється в нездатності хламідій синтезувати свої власні високоенергетичні сполуки, такі як АТФ, і відсутності цитохромів, тобто вони є «енергетичними паразитами» і тому не здатні розмножуватися поза живою клітиною.

Головна особливість хламідій полягає в тому, що вони розмножуються тільки в цитоплазмі еукаріотних клітин за унікальним серед організмів циклом розвитку (цикл Гальбершtedтера—Провачека), який характеризується чергуванням двох різних форм існування — елементарних

(спороподібних, інфекційних) і ретикулярних (неінфекційних) тілець.

Цикл розвитку хламідій — див. частину I «Загальна мікробіологія», підрозділ «Морфологія рикетсій і хламідій»).

Антигенна будова. Хламідії мають складну антигенну будову. Вони містять загальний для всього роду термостабільний антиген, носієм якого є ЛПС клітинної стінки, і термолабільні видоспецифічні і типоспецифічні антигени білкової природи.

Культуральні властивості. Оскільки всі види хламідій є облігатними внутрішньоклітинними паразитами, для їх культивування використовують курячі ембріони або культури клітин. Температурний оптимум для культивування хламідій +35 °С. При наявності хламідій у досліджуваному біологічному матеріалі курячі ембріони гинуть на 4–10 добу; в моношарі культури клітин формуються бляшки на 5–10 добу (клітини фіксують метанолом, забарвлюють міченою флуоресцентною родоспецифічною антисироваткою), ідентифікацію проводять за допомогою люмінесцентного мікроскопа.

Біохімічна активність хламідій низька, що обумовлюється особливістю їх паразитування в клітинах хазяїна.

Фактори вірулентності. Поверхневі компоненти клітини — адгезини — виявляють тільки в елементарних тілеч. Хламідії синтезують ендотоксин ліпополісахаридної природи, а також комплекс інших екзо- і ендотоксинів, що перешкоджають формуванню фаголізосом у фагоцитах. Також деякі хламідії синтезують білки, що пригнічують захисні реакції організму людини і викликають автоімунні реакції.

Резистентність. Висушування і підвищена температура згубно діють на хламідії. Інфікуюча активність хламідій втрачається при прогріванні понад 70 °С не менше 10 хвилин, проте при низьких температурах (до –70 °С) хламідії здатні тривалий час (кілька місяців) зберігати свої властивості і заражати сприйнятливий організм. УФ-випромінювання, а також 0,5% розчин фенолу і 2% розчин хлораміну згубно діють на елементарні тіลечка хламідій.

Епідеміологія. Розрізняють антропонозні, зооантропонозні і зоонозні хламідіози.

Антропонозні хламідіози — захворювання, що викликаються видами *C. trachomatis* і *C. pneumoniae*. До них належать трахома

(кератокон'юнктивіт), урогенітальний хламідіоз, венерична лімфогранульома, пневмонія та ін.

Зооантропонозні хламідіози — орнітоз (пситакоз), збудником якого є вид *C. psittaci*, передається від птахів людині. Орнітоз від людини людині не передається.

Зоонозні хламідіози — захворювання, на які хворіють тільки тварини. Збудниками є *C. abortus*, *C. felis* і інші види хламідій.

Патогенні для людини хламідії і викликані ними захворювання представлені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Патогенні для людини хламідії

Родина <i>Chlamydiaceae</i>	Захворювання
<i>C. trachomatis</i>	Трахома (кератокон'юнктивіти), кон'юнктивіт, урогенітальний хламідіоз, венерична лімфогранульома, безпліддя, порушення розвитку плода, атипова пневмонія
<i>C. psittaci</i>	Орнітоз (пситакоз), пневмонія
<i>C. pneumoniae</i>	Пневмонія, бронхіальна астма, катар верхніх дихальних шляхів, атеросклероз

Збудник трахоми, урогенітального хламідіозу, венеричної лімфогранульоми

Особливість виду *C. trachomatis* — здатність спричиняти захворювання респіраторного і сечостатевого тракту, очей. Трахоми спричиняють хламідії сероварів *A*, *B*, *Ba* і *C*, урогенітальний хламідіоз (негонококовий уретрит, хвороба Рейтера) — серовари від *D* до *K*. Венеричну лімфогранульому (паховий лімфогранульоматоз) спричиняють серовари *L1*, *L2*, *L2a*, *L3*.

Трахома — хронічне інфекційне захворювання, для якого характерне ураження кон'юнктиви і рогівки ока, що призводить до сліпоты.

Морфологія, культуральні, ферментативні властивості, антигенна структура, фактори патогенності, резистентність — див.

підрозділ «Загальна характеристика патогенних хламідій».

Епідеміологія. Джерело збудника трахоми — хвора людина. *Механізм передачі* — контактний (з уражених очей на здорові) або контактно-побутовий (через інфіковані предмети). Можливий шлях передачі збудника — мухи. Сприйнятливість до збудника трахоми висока, особливо у дітей. Для захворювання характерна ендемічність (країни Центральної і Південної Америки, Азії, Африки). Кон'юнктивіт новонароджених — контактний (під час пологів), колонізація епітелію родових шляхів хламідіями.

Патогенез. Збудник трахоми проникає в епітелій слизової оболонки очей і рогівки, розмножується, руйнуючи клітини.

Клініка. Розвивається кератокон'юнктивіт, з появою трахоматозних гранульом (лімфоїдних фолікулів) у субепітеліальній тканині очей, що мають вигляд прозорих зерен. Гіпертрофовані фолікули (в тяжких випадках) набувають вигляду «жаб'ячої ікри», потім настає їх рубцювання, згодом — сліпота. Часто спостерігається розвиток вторинної інфекції і реінфекції.

Імунітет. Після одужання людина не набуває імунітету проти трахоми.

Лабораторна діагностика. *Бактеріоскопічний метод:* зішкріби (*не мазки!*) з епітелію кон'юнктиви або рогівки, біоптат з уражених лімфовузлів. При світловій мікроскопії зішкрібів, забарвлених за методом Романовського—Гімзи, виявляють у цитоплазмі епітеліальних клітин включення фіолетового кольору з червоним центром, розташовані близько ядра клітини — тільця Гальбершtedтера—Провачека.

При *культуральному (бактеріологічному) методі* дослідження (зішкріби з епітелію кон'юнктиви або рогівки висівають на КЕ, КК), а також для виявлення антигену хламідій у зішкрібу з ураженої тканини використовують РІФ (забарвлюють родоспецифічною антисироваткою, що мічена флюоресцеїном, ідентифікацію проводять за допомогою люмінесцентного мікроскопа) й ІФА. Широко застосовується метод ПЛР для виявлення антигенів хламідій.

Для виявлення антитіл до збудників трахоми *серологічні методи* малоінформативні.

Лікування. Комплексне. Застосовують антибактеріальні препарати, здатні тривало кумулювати в епітеліальних клітинах

(макроліди) тривалим курсом, еубіотичні препарати, місцеві антисептики та імуномодулятори.

Профілактика. Специфічна профілактика не розроблена. Неспецифічна профілактика спрямована на ліквідацію джерела інфекції; на розрив механізму і шляхів передачі.

Урогенітальний хламідіоз — гостре або хронічне інфекційне захворювання, для якого характерний малосимптомний перебіг, переважно ураження сечостатевого тракту, що призводить до безпліддя. Відносять до групи захворювань, що передаються статевим шляхом).

Морфологія, культуральні, ферментативні властивості, антигенна структура, фактори патогенності, резистентність — див. підрозділ «Загальна характеристика патогенних хламідій».

Епідеміологія. *Джерело збудника* урогенітального хламідіозу — хвора людина, *механізм передачі* — контактний (статевий). Можливий контактнo-побутовий механізм зараження через предмети загального користування. Виявлення у клінічно здорових людей хламідій — показник хронічного безсимптомного перебігу захворювання. Можливе вертикальне (трансплацентарне) зараження плода, а також під час проходження через родові шляхи матері. Не виключається інфікування генітальними сероварами і при купанні («хламідіоз басейнів»), внаслідок чого розвивається кератокон'юнктивіт (як правило, односторонній). Сприйнятливість до збудника висока.

Патогенез. Збудник хламідіозу має тропізм до слизової оболонки статевих органів, інкубаційний період 5–30 днів. У жінок збудник у першу чергу вражає епітелій шийки матки, у чоловіків — епітелій уретри.

Клініка. Захворювання характеризується свербінням, болем при сечовипусканні, характер виділень змінюється. Зазначені симптоми нагадують такі, що й при інфікуванні збудником гонореї («негонококовий уретрит»). Згодом у інфікованих жінок розвивається цервіцит, уретрит, ендометрит, сальпінгіт, утворюються спайки і рубці в органах малого тазу, є ймовірність синтезу антиспермальних антитіл; у чоловіків розвивається епідидиміт, простатит і спайковий процес у сім'яних протоках, що

призводить до безпліддя обох партнерів. Можлива позаматкова вагітність.

Урогенітальний хламідіоз може ускладнюватися розвитком поліорганої патології (автоімунні процеси) — реактивних артритів, синовітів нижніх кінцівок, кон'юнктивітів з ураженням шкіри і слизових оболонок (синдром Рейтера). Цей синдром часто реєструється у чоловіків.

Імунітет. Після одужання людина не набуває імунітету проти урогенітального хламідіозу. У крові людей, які перехворіли на урогенітальний хламідіоз, можуть реєструвати антитіла до збудника, однак їх титр не є протективним і не захищає від повторного зараження.

Лабораторна діагностика. *Бактеріоскопічний метод:* зішкріби (*не мазки!*) з епітелію кон'юнктиви або рогівки, біоптат з уражених лімфовузлів. При світловій мікроскопії зішкрібів, забарвлених за методом Романовського—Гімзи, виявляють в цитоплазмі епітеліальних клітин включення фіолетового кольору з червоним центром, розташовані близько ядра клітини — тільця Гальбершtedтера—Провачека.

При культуральному (бактеріологічному) методі дослідження (зішкріби епітелію з уретри, шийки матки, біоптат висівають на КЕ, КК), а також для виявлення антигену хламідій у зішкрібах з ураженої тканини використовують РІФ (фарбують родоспецифічною антисироваткою, що мічена флюоресцеїном, ідентифікацію проводять за допомогою люмінесцентного мікроскопа) і ІФА. Широко застосовується метод ПЛР для виявлення антигенів хламідій.

Для виявлення антитіл до збудників урогенітального хламідіозу *серологічні методи* малоінформативні.

Лікування. Комплексне. Застосовують антибактеріальні препарати, здатні тривало кумулюватися в епітеліальних клітинах (макроліди) тривалим курсом, еубіотичні препарати, місцеві антисептики та імуномодулятори.

Профілактика. Специфічна профілактика не розроблена. Неспецифічна профілактика спрямована на ліквідацію джерела інфекції; на розрив механізму і шляхів передачі. Профілактика

урогенітального хламідіозу аналогічна до методів попередження інших венеричних захворювань.

Венерична лімфогранульома — інфекційне захворювання, для якого характерне ураження статевих органів і регіонарних лімфовузлів, іноді з симптомами генералізації інфекції. Відносять до групи захворювань, що передаються статевим шляхом. **Морфологія, культуральні, ферментативні властивості, антигенна структура, фактори патогенності, резистентність** — див. підрозділ «Загальна характеристика патогенних хламідій».

Епідеміологія. Венерична лімфогранульома реєструється переважно в країнах із субтропічним і тропічним кліматом (Центральна та Південна Америка, Азія, Африка). *Джерело збудника* — хвора людина, *механізм передачі* — контактний (статевий), рідше — контактно-побутовий через предмети загального користування. Сприйнятливість захворювання висока.

Патогенез. Інкубаційний період при зараженні збудником венеричної лімфогранульоми становить від трьох днів до місяця. Збудник має високу вірулентність і тропність не тільки до клітин епітелію, а й до лімфоїдної тканини.

Клініка. Першими ознаками ураження зовнішніх статевих органів є папули, ерозії, виразки. Збудники проникають по висхідному шляху в регіонарні лімфовузли (переважно пахові), де розмножуються і накопичуються. Запалення поширюється і на оточуючу лімфовузли сполучну тканину. Формуються «бубони» — щільні новоутворення, що мають тенденцію до лізису і розпаду тканин всередині бубон і деструктивних процесів зовні бубон. Для захворювання характерні лихоманка, біль у суглобах, головний біль. Процес поширюється на органи малого тазу, можлива генералізація процесу з розвитком пневмонії, перикардиту, менінгіту. Часто захворювання проявляється «слоновістю» зовнішніх статевих органів через утруднення відтоку лімфи. Захворювання протікає тяжко і довго.

Імунітет. У осіб, які перенесли венеричну лімфогранульому, виробляється стійкий клітинний і гуморальний імунітет.

Лабораторна діагностика. Використовують бактеріоскопічний, культуральний та серологічний методи.

Бактеріоскопічний метод: як матеріал використовують біоптат з уражених лімфовузлів. При світловій мікроскопії зішкрібів, забарвлених за методом Романовського—Гімзи, в цитоплазмі епітеліальних клітин виявляють включення фіолетового кольору з червоним центром, розташовані близько ядра клітини — тільця Гальбершtedтера—Провачека.

Культуральний метод: зішкріби епітелію з уретри, шийки матки, біоптат висівають на КЕ, КК.

Серологічна діагностика — виявлення антитіл в РЗК. Досліджуються парні сироватки крові з 2–4 тижня захворювання, діагностичний титр — 1:64.

Для виявлення антигену хламідій у зішкрібах з ураженої тканини використовують РІФ (забарвлюють міченою флюоресцеїном родоспецифічною антисироваткою), ідентифікацію проводять за допомогою люмінесцентного мікроскопа і ІФА.

Широко застосовується *метод ПЛР* для виявлення антигенів хламідій.

Лікування. Комплексне. Застосовують антибактеріальні препарати, здатні тривало кумулюватися в епітеліальних клітинах (макроліди) тривалим курсом, еубіотичні препарати, місцеві антисептики та імуномодулятори.

Профілактика. Специфічна профілактика не розроблена. *Неспецифічна профілактика* спрямована на ліквідацію джерела інфекції; на розрив механізму і шляхів передачі. Профілактика венеричної лімфогранульоми аналогічна методам попередження інших венеричних захворювань.

Збудник респіраторного хламідіозу

Респіраторний хламідіоз — інфекційне захворювання, що спричиняється *C. pneumoniae*, для якого характерний розвиток гострих і хронічних пневмоній і бронхітів. Патогенний серовар для людини — TWAR (TW — Taiwan, AR — Acute Respiratory).

Таксономія. Родина *Chlamydiaceae*, рід *Chlamydia*, вид *C. pneumoniae*.

Морфологія. Особливість *C. pneumoniae* — їх елементарні тільця грушоподібної або списоподібної форми.

Культуральні властивості. Для культивування хламідій використовують тільки культури клітин HeLa і Нер-2. Температура культивування 35 °С, у моношарі культури клітин формуються бляшки на 5–10 добу (клітини фіксують метанолом, забарвлюють міченою флюоресцеїном родоспецифічною антисироваткою), ідентифікацію проводять за допомогою люмінесцентного мікроскопа.

Біохімічна активність збудника респіраторного хламідіозу низька, що обумовлюється особливістю їх паразитування в клітинах хазяїна.

Антигенна структура. Представлена антигенами трьох типів: поверхневим видоспецифічним антигеном — білок зовнішньої мембрани, розпізнається в РІФ; родоспецифічним термостабільним ліпополісахаридом (входить до складу клітинної стінки), виявляється в РЗК; варіантоспецифічний антиген білкової природи.

Фактори патогенності. Поверхневі компоненти клітини — адгезини — виявляють у елементарних тільцях. Хламідії синтезують ендотоксин ліпополісахаридної природи, а також комплекс інших екзо- і ендотоксинів, що перешкоджають формуванню фаголізосом у фагоцитах. Також деякі хламідії синтезують білки, що пригнічують захисні реакції організму людини і спричиняють автоімунні реакції.

Резистентність. Висушування і підвищена температура згубно діють на хламідії. Інфікуюча активність хламідій втрачається при прогріванні понад 70 °С не менше 10 хвилин, проте при низьких температурах (до —70 °С) хламідії здатні тривалий час (кілька місяців) зберігати свої властивості і заражати сприйнятливий організм. УФ-випромінювання, а також 0,5% розчин фенолу і 2% розчин хлораміну згубно діють на елементарні тільця хламідій.

Епідеміологія. Джерело збудника респіраторного хламідіозу — хвора людина. Механізм передачі — аерогенний (повітряно-крапельний). Сприйнятливість до збудника висока, особливо в осіб старше 20 років. Для захворювання характерна ендемічність для

областей з вологим і холодним кліматом (країни Північної Європи). Характерне безсимптомне носійство.

Патогенез. Збудник проникає в епітелій слизової оболонки верхніх дихальних шляхів, розвивається фарингіт, ларингіт, синусит. Маючи тропність до війчастого епітелію і легеневої тканини, *S. pneumoniae* спричиняє трахеїт, бронхіт і «атипову пневмонію». Часто хламідіозну пневмонію важко відрізнити від вірусних та інших бактеріальних пневмоній.

Клініка. Клінічна картина захворювання схожа з клінічною картиною гострих респіраторних інфекцій. Респіраторний хламідіоз має інкубаційний період, який може тривати від 2-х до 14 днів. Для респіраторного хламідіозу характерні незначна лихоманка і синусит на ранніх етапах хвороби. Розвивається запалення легенів, що відрізняється тяжкістю, з проникненням екзо- і ендотоксинів збудника в інші органи і тканини. Часто захворювання ускладнюється бронхіальною астмою, менінгоенцефалітом, розвитком поліартритів. Можливе також безсимптомне носійство і субклінічний прояв.

Імунітет. Особи, які перехворіли на респіраторний хламідіоз, набувають нестійкого імунітету.

Лабораторна діагностика. Серологічний метод дослідження (РЗК, ІФА) застосовують для діагностики пневмонії новонароджених (IgM), при реінфекції діагностичним показником є наростання титру IgG. Для виявлення антигену хламідій застосовують РІФ і ПЛР (бронхіальний лаваж).

Лікування. Комплексне. Застосовують антибактеріальні препарати, здатні тривало кумулюватися в епітеліальних клітинах (макроліди) тривалим курсом, еубіотичні препарати, місцеві антисептики та імуномодулятори.

Профілактика. Специфічна профілактика не розроблена. *Неспецифічна профілактика* спрямована на ліквідацію джерела інфекції; на розрив механізму і шляхів передачі.

Збудник орнітозу

Орнітоз (пситакоз) — зооантропонозне гостре інфекційне захворювання, що спричиняється *S. psittaci*, при якому переважно

уражаються легені, рідше — нервова система і паренхіматозні органи і розвивається інтоксикація.

Таксономія. Родина *Chlamydiaceae*, рід *Chlamydia*, вид *Chlamydia psittaci*.

Морфологія, культуральні, ферментативні властивості, антигенна структура, фактори патогенності, резистентність — див. підрозділ «Загальна характеристика патогенних хламідій».

Епідеміологія. Джерело збудника орнітозу — хворі птахи (в основному, папуги) та їх ектопаразити, велика і дрібна рогата худоба, шури. *Механізм передачі* — аерогенний (повітряно-крапельний і повітряно-пиловий). Можливий фекально-оральний механізм зараження (аліментарний шлях) — при вживанні м'яса птиці, недостатньо обробленого термічно; і контактний — при недотриманні правил особистої гігієни. Від людини до людини захворювання передається рідко. Сприйнятливість до збудника висока, особливо в осіб, зайнятих у сільському господарстві, і спеціалістів ветеринарної медицини. Для захворювання характерна спорадичність.

Патогенез. *C. psittaci* проникає в організм через епітелій очей, верхніх дихальних шляхів. Тропність збудника (війчастий епітелій, альвеолярна тканина) і його вірулентність дозволяють йому швидко колонізувати і руйнувати епітеліальну тканину нижніх відділів дихальної системи і спричиняти розвиток бронхітів, пневмоній. Під дією токсинів збудника і продуктів розпаду тканин розвивається запалення, бактеріємія. *C. psittaci* потоком крові заноситься в паренхіматозні органи (селезінка, печінка), органи центральної нервової і серцево-судинної систем. Часто розвивається алергічна реакція організму.

Клініка. Інкубаційний період складає від 5 до 10 днів, потім розвивається лихоманка (температура тіла досягає 40 °С), з'являються ознаки загальної інтоксикації, геморагічна пневмонія. Реєструють порушення роботи нирок, печінки, запалення мозкових оболонок і ендокарда, ураження суглобів. Зустрічаються як хронічний перебіг орнітозу, так і розвиток генералізованого захворювання.

Імунітет. Постінфекційний імунітет клітинно-гуморальний нестерильний, нестійкий. Реінфекція можлива через шість місяців. Можливо тривале безсимптомне носійство збудника.

Лабораторна діагностика. Для дослідження на орнітоз відбираються зразки крові (в період підйому температури) і мокротиння хворого. Найінформативнішим є *серологічний метод* дослідження (РЗК, ІФА, РПГА). Для діагностики досліджують парні сироватки крові (7–10-денний інтервал), діагностично значущим є чотириразове наростання титру в другому зразку, а також високий титр IgM у першому зразку.

Культуральний метод дослідження можливий, але не рекомендований в рутинній діагностиці через можливість інфікування персоналу. Рекомендовано застосування орнітину як алергопроби.

Лікування. Антибактеріальні препарати групи макролідів.

Профілактика. Специфічна профілактика не розроблена. *Неспецифічна профілактика* спрямована на ліквідацію джерела інфекції, на розрив механізму і шляхів передачі.

ПАТОГЕННІ МІКОПЛАЗМИ

Мікоплазмози — бактеріальні інфекції, викликані мікоплазмами, які залежно від виду збудника вражають органи дихання, сечостатевий тракт, опорно-руховий апарат (суглоби), нервову систему, серце.

Морфологія мікоплазм — див. частину I «Загальна мікробіологія» (підрозділ «Морфологія мікоплазм»).

Респіраторний мікоплазмоз

Респіраторний мікоплазмоз — гостре антропонозне інфекційне захворювання з ураженням верхніх дихальних шляхів і розвитком пневмонії.

Збудники ураження дихальної системи — перші мікоплазми зі встановленою патогенністю. Вперше їх виявили Е. Нокар, Е. Ру і А. Борель (1893–1898) при контагіозній плевропневмонії великої рогатої худоби. Збудник аналогічних уражень у людини був виділений М. Ітоном у 1944 р. від хворого на атипову пневмонію. У 1962 р. цей збудник був ідентифікований як *Mycoplasma pneumoniae*.

Таксономія. Родина *Mycoplasmataceae*, рід *Mycoplasma*, вид *Mycoplasma pneumoniae*.

Морфологія. *M. pneumoniae* — короткі ниткоподібні бактерії 2–5 мкм завдовжки, грамнегативні, але краще фарбуються за Романовським—Гімзою, володіють «ковзаючою рухливістю».

Культуральні властивості. *M. pneumoniae* — факультативний анаероб, надзвичайно вимогливий до поживних середо вищ (наявність холестеролу, глюкози) і умов культивування. Зростають на спеціальних поживних середовищах (середовище *Frey* та його модифікації), з додаванням кінської сироватки крові і при рН 6,8–7,4. Оптимальна температура росту 37 °С.

На поживних середовищах дають видимий ріст на 5–10-ту добу. У напіврідких середовищах ростуть по лінії уколу, формуючи світлу хмару, помітну в приходящому світлі. У рідких середовищах приводять до незначного помутніння або опалесценції. На щільних середовищах збудник респіраторного мікоплазмозу утворює характерні дрібні колонії (0,1–0,3 мм) з піднятим центром, що має тенденцію вrostати в середовище. Колонії добре помітні при вивченні в світловому мікроскопі ($\times 40$). Ріст мікоплазм пригнічується специфічними імунними сироватками.

M. pneumoniae можна культивувати на склі або пластику (у вигляді моношару, як культуру клітин). Для культивування придатні курячі ембріони, які гинуть після 3–5 пасажів (пересівань).

Біохімічна активність *M. pneumoniae* низька. Як джерело енергії використовує глюкозу (ферментують до вуглекислого газу із зсувом рН в кислий бік), володіє гемолітичними, гемадсорбуючими і гемаглютинуючими властивостями, редукує тетразолій. Плівки і плями на поверхні рідких поживних середовищ не формує, фосфатазна активність негативна.

Антигенна структура. У *M. pneumoniae* виявлено групоспецифічний антиген, типоспецифічні антигени відсутні, характеризуються вираженою гетерогенністю і мінливістю антигенної структури (антигенний поліморфізм). За біохімічними і певною мірою антигенними властивостями серед мікоплазм є види-двійники. Серед антигенів виділяють білки — адгезини, фосфо- і гліколіпіди, полісахаридні компоненти.

Фактори вірулентності. Основні фактори патогенності — мікрокапсули, адгезини, нейротоксини, гемолізини. Мікрокапсули і поверхневі антигени, перехресно реагуючи з антигенами тканин організму хазяїна, дозволяють збуднику уникати мікробіцидних ефектів фагоцитів. Адгезини (входять до складу поверхневих антигенів, зумовлюють адгезію з клітинами хазяїна) мають провідне значення в розвитку початкової фази інфекційного процесу. Ендотоксин *M. pneumoniae* виявляє пірогенний ефект, викликає тромбоеморагічні ураження, колапс і набряк легенів.

Бактерії синтезують нейротоксини; гемолізину; ферменти — фосфоліпазу А, амінопептидази, протеази, нейрамінідазу.

Резистентність. Стійкість у навколишньому середовищі низька. Лізис клітин *M. pneumoniae* викликають мила, первинні спирти й аніонні детергенти. Мікоплазми чутливі до ультразвуку, ультрафіолету, рентгенівського γ -опромінення. Згубно діють на мікоплазми розчини: хлорного вапна (2% активного хлору) — 60 хвилин, 1,5% розчин їдкого натру — 120 хвилин, 2% розчин формальдегіду — 120 хвилин, 0,1% розчин формальдегіду — 18 годин, аерозоль 40% розчину формальдегіду — 180 хвилин, 10% розчин гашеного вапна — 60 хвилин, розчин гіпохлориту натрію (2% активного хлору і 1% лугу) — 120 хвилин, 0,1% бетапропіолактон — 24 години. Також згубно діють на збудника карболова кислота, креолін, тритон Х-100 і дезоксихолат натрію в концентрації 0,5% і цетилтриметиламонію бромід у концентрації 0,08% відповідно.

Епідеміологія. Резервуар збудника — хвора людина. Механізм передачі — аерогенний, основний шлях передачі — повітряно-крапельний; сприйнятливість висока. Найбільш сприйнятливі діти і підлітки у віці 5–15 років. У дітей до 6 місяців інфекції виявляють рідко. Захворювання реєструють у вигляді спорадичних випадків у родинах; у закритих контингентах захворюваність може досягати 45%. Пік захворюваності — кінець літа і перші осінні місяці.

Патогенез. *M. pneumoniae* — мембранний паразит, здатний адсорбуватися на різних клітинах. Цьому сприяє рухливість мікоплазм, пов'язана з хемотаксисом і наявністю мікроворсинок. Мікоплазми здатні тісно зв'язуватися з мембранами еукаріотичної клітини, вступати у взаємодію між мембранами, обмінюватися мембранними компонентами (в тому числі використовувати холестерин і стероли для побудови власних клітин), різноманітно впливати на клітини. Взаємодія з фагоцитуючими клітинами викликає цитопатичний або цитотоксичний ефект і загибель фагоцитів або призводить до тривалої персистенції мікоплазм у фагосомах фагоцитів.

Вплив мікоплазм на макрофаги призводить до порушення їх функцій. Персистенція мікоплазм на мембранах лімфоїдних клітин

істотно впливає на їх функції, у тому числі безпосередній деструктивний вплив на імунокомпетентні клітини. Мікоплазми діють на еритропоез, тобто на гомеостаз організму. Обмін антигенними компонентами мембран із клітинами хазяїна забезпечує антигенну мімікрію і розвиток автоімунних реакцій. Відсутність клітинної стінки і часта локалізація мікоплазм в інвагінат мембран клітин пояснює їх слабку імуногенність і захист від дії антитіл. Цьому сприяє і висока антигенна мінливість молекул.

Мікоплазми здатні впливати на хромосомний апарат клітин хазяїна (на соматичні і статеві клітини), викликаючи хромосомні аберації. Деякі продукти метаболізму чинять токсичну дію на інфіковані клітини. *M. pneumoniae*, як глюкозоферментуюча мікоплазма, різко знижує рН і справляє цим деструктивну дію на епітеліальні клітини.

Патогенез респіраторного мікоплазмозу полягає в розвитку місцевих запальних і генералізованих автоімунних реакцій. Артрити і шкірні ураження пов'язують із розвитком реакцій гіперчутливості уповільненого типу і депонуванням імунних комплексів у прилеглих тканинах. Гемолітична анемія — наслідок гемолітичної дії перекисів і здатності *M. pneumoniae* індукувати синтез холодових антитіл. У 50% хворих виявляють автоантитіла, перехресно реагуючі з мембранним антигеном мікоплазм і антигеном еритроцитів. Внутрішньосудинний гемоліз призводить до розладу мікроциркуляції, появи точкових геморагій на шкірі, в тканині легені і розвитку геморагічних плевритів. Ураження ЦНС обумовлені здатністю збудника проникати через гематоенцефалічний бар'єр і викликати місцеві запальні реакції, а також дією автоантитіл.

Клініка. Інкубаційний період триває від декількох днів до місяця. При імунодефіцитних станах (наприклад, ВІЛінфекції) захворювання може розвинути як клінічно маніфестна інфекція з ураженням органів дихання, викликана збудником, який раніше перебував в організмі. Респіраторна інфекція, викликана мікоплазмами, клінічно може проходити у вигляді різних варіантів ГРВІ та пневмонії. Респіраторний мікоплазмоз може протікати у вигляді обмеженої інфекції верхніх дихальних шляхів

(назофарингіт) або за типом бронхіту чи пневмонії, а також різних позареспіраторних проявів, пов'язаних із генералізацією інфекційного процесу, розвитком автоімунних реакцій і порушенням гемоциркуляції.

Інфекції верхніх дихальних шляхів протікають м'яко і в більшості випадків спонтанно обмежуються.

Клінічна картина мікоплазмової пневмонії зазвичай менш тяжка (у порівнянні з іншими бактеріальними пневмоніями) і протікає за типом атипової або «ходячої» пневмонії. Найбільш часто відзначають інтерстиціальні і вогнищеві ураження; рідше — сегментарні, часткові або змішані. У тяжких випадках розвивається плеврит. Позареспіраторні прояви включають гемолітичну анемію, менінгіти, периферичні ураження, міо- і ендокардит, реактивні артрити.

Імунітет. Розвиток імунної відповіді не супроводжується формуванням специфічної резистентності, для респіраторного мікоплазмозу характерні випадки повторного зараження. Фагоцитоз незавершений, при відсутності антитіл макрофаги не здатні фагоцитувати мікоплазми, що обумовлено наявністю мікрокапсул, поверхневих антигенів, перехресно реагуючих із антигенами деяких тканин людини (легені, печінка, головний мозок, підшлункова залоза, гладка мускулатура й еритроцити).

Лабораторна діагностика. Біологічний матеріал для досліджень: мазок із носоглотки, лаважна рідина, мокрота, бронхіальні змиви, кров до початку антибактеріальної терапії. Найбільш оптимальна *культуральна (бактеріологічна) діагностика* з використанням рідких і щільних поживних середовищ, особливо в поєднанні з антибіотикограмою і визначенням титру мікоплазм у нативних зразках.

Переваги цього підходу: швидкість (до 3 діб), простота (кольоровий пробірочний тест), достовірність (селективність середовищ, урахування біохімічних властивостей збудників), можливість визначення концентрації (титр 10 000 колонієутворюючих одиниць — КУО має діагностичне значення) і чутливості до різних препаратів на основі антибіотикограми (підвищує ефективність лікування), можливість достовірного

контролю ефективності лікування (ростуть тільки життєздатні мікоплазми).

Найбільш чутлива *ПЛР-діагностика*, проте можливі хибнопозитивні і хибнонегативні результати, тривалість виявлення позитивних результатів контролю вилікування, можливість визначення титру мікоплазм.

При *серологічних методах* дослідження (виявлення антигену мікоплазми) в мазках — відбитках тканин проводиться виявлення антигену в прямій і непрямій РІФ. Антигени мікоплазм можуть бути виявлені в сироватці крові хворих (РАГА та ІФА).

При виявленні специфічних антитіл до мікоплазм (парні сироватки крові хворого) діагностичне значення має сероконверсія в чотири рази і більше (РПГА, ІФА, РІА).

Лікування. Має ґрунтуватися на підборі чутливості до антибактеріальних препаратів, частіше застосовують макроліди, тетрациклін (доксидиклін), фторхінолони, і бактеріологічному контролі ефективності лікування. Є стійкі до тетрацикліну, макролідів та інших антибіотиків штами (пов'язано з наявністю плазмід стійкості). У мікоплазм є специфічні віруси, у тому числі бактеріофаги. У лікувальних і діагностичних цілях вони зараз не використовуються. Спрямована етіотропна хіміотерапія зазвичай дає хороший ефект, проте зникнення клінічної симптоматики часто не означає повну елімінацію збудника.

Профілактика. Специфічна (вакцинопрофілактика) не розроблена. *Неспецифічна профілактика* спрямована на ліквідацію джерела інфекції, на розрив механізму і шляхів передачі, а також на підвищення несприйнятливості контингенту до інфекції.

Урогенітальний мікоплазмоз

Урогенітальний мікоплазмоз — антропонозне інфекційне захворювання з ураженням сечостатевих органів, що викликається мікоплазмами.

До групи урогенітальних мікоплазм входять *Mycoplasma genitalium*, *M. hominis*, *M. fermentans* та *Ureaplasma urealyticum*.

Резервуар збудника — людина (хворі і безсимптомні носії). Основний *механізм зараження* — контактний і статевий. Більшість

мікоплазм — збудники опортуністичних інфекцій, найбільш часто їх виявляють у категорій ризику (хворі з запальними процесами геніталій, особи які часто змінюють сексуальних партнерів тощо), у вагітних. Захворюваність корелює зі статевою активністю.

Таксономія. Родина *Mycoplasmataceae*, рід *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, види *M. genitalium*, *M. hominis*, *M. fermentans*, *Ur. urealyticum*.

Морфологія. *M. genitalium*, *M. hominis*, *M. fermentans* та *Ur. urealyticum* — короткі нерухомі ниткоподібні, схильні до поліморфізму бактерії 2–5 мкм завдовжки, грамнегативні, але краще фарбуються за Романовським—Гімзою.

Культуральні властивості. Урогенітальні мікоплазми — факультативні анаероби, надзвичайно вимогливі до поживних середовищ (наявність холестеролу, аргініну) і умов культивування. Ростуть на спеціалізованих поживних середовищах (середовище *Frey* та його модифікації), з додаванням кінської сироватки крові і при рН 6,5–7,2. Оптимальна температура росту 37 °С. *M. hominis* досягає початку стаціонарної фази росту тільки через 48–72 години, титр культури становить 10^7 – 10^8 КУО/мл, такий титр зберігається в стаціонарній фазі росту протягом 5–7 діб культивування. Уреаплазми мають дуже коротку стаціонарну фазу, їх життєздатність різко падає вже через 24 години, коли гине приблизно 90% клітин, особливо в погано забуференому середовищі. У напіврідких середовищах ростуть по лінії уколу, формуючи світлу хмару, помітну в приходящому світлі.

На щільних середовищах *M. hominis* і *M. fermentans* утворюють характерні дрібні колонії (0,1–0,3 мм) з піднятим центром, що має тенденцію вростати в середовище; *Ur. urealyticum* утворюють дуже дрібні колонії (0,01–0,03 мм).

Колонії добре помітні при вивченні в світловому мікроскопі ($\times 40$). Ріст мікоплазм пригнічується специфічними імунними сироватками. Урогенітальні мікоплазми можна культивувати на склі або пластику (у вигляді моношару, як культуру клітин). Для культивування придатні курячі ембріони, які гинуть після 3–5 пасажів (пересівань).

Біохімічна активність *M. hominis* низька. Як джерело енергії використовує аргінін, не володіє гемолітичними, гемадсорбуючими і гемаглютинуючими властивостями, не редукує тетразолій. Плівки і плями на поверхні рідких поживних середовищ не формує, фосфатазна активність негативна.

M. fermentans розкладає аргінін і глюкозу до утворення кислоти, не володіє гемолітичними, гемадсорбуючими та гемаглютинуючими властивостями, редукує тетразолій. Формує плівки і плями на поверхні рідких поживних середовищ, фосфатазна активність позитивна. *Ur. urealyticum* як джерело енергії використовує сечовину, володіє гемолітичними, гемадсорбуючими та гемаглютинуючими властивостями, не редукує тетразолій. Плівки і плями на поверхні рідких поживних середовищ не формує, фосфатазна активність негативна.

Антигенна структура. У *M. hominis* виявлено групоспецифічний антиген, типоспецифічні антигени відсутні, характеризуються гетерогенністю і мінливістю антигенної структури (антигенний поліморфізм). *M. hominis* у мембрані містить дев'ять інтегральних гідрофобних білків, з яких лише два більш-менш постійно присутні у всіх штамів. В уреаплазм виділяють 16 сероварів, поділених на дві групи (A і B); основні антигенні детермінанти — поверхневі поліпептиди.

Фактори патогенності. Основні фактори патогенності — мікрокапсули та адгезини. Мікрокапсули і поверхневі антигени, перехресно реагуючі з антигенами тканин організму хазяїна, дозволяють збуднику уникати мікробовищного ефекту фагоцитів.

Адгезини (входять до складу поверхневих антигенів, зумовлюють адгезію з клітинами хазяїна) мають провідне значення в розвитку початкової фази інфекційного процесу.

M. hominis синтезує ендопептидази, що розщеплюють молекули IgA на інтактні мономерні комплекси. У *M. fermentans* виявлено токсичний фактор, що призводить до загибелі лабораторних тварин після внутрішньочеревного введення великої дози мікоплазм.

Резистентність. Стійкість у навколишньому середовищі низька. Лізис клітин урогенітальних мікоплазм викликають мила, первинні спирти й аніонні детергенти. Мікоплазми чутливі до

ультразвуку, ультрафіолету, рентгенівського γ -опромінення. Згубно діють на мікоплазми розчини: хлорного вапна (2% активного хлору) — 60 хвилин, 1,5% розчин їдкого натру — 120 хвилин, 2% розчин формальдегіду — 120 хвилин, 0,1% розчин формальдегіду — 18 годин, аерозоль 40% розчину формальдегіду — 180 хвилин, 10% розчин гашеного вапна — 60 хвилин, розчин гіпохлориту натрію (2% активного хлору і 1% лугу) — 120 хвилин, 0,1% бетапропіолактон — 24 години. Також згубно діють на збудника карболова кислота, креолін, тритон X-100 і дезоксихолат натрію в концентрації 0,5% і цетилтриметиламонію бромід у концентрації 0,08% відповідно.

Епідеміологія. Джерело уrogenітальних мікоплазм — хвора людина. Механізм передачі — контактний, основний шлях передачі — статевий, сприйнятливість висока. Найбільш сприйнятливі особи, які ведуть активне статеве життя і мають трьох і більше партнерів. Найчастіше *M. fermentans* виділяють при нефропатіях у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, а також має провідне значення в андрологічній та акушерсько-гінекологічній патології.

Патогенез. *M. hominis* — мембранний паразит, здатний адсорбуватися на різних клітинах. Цей мікроорганізм інфікує переважно статеві органи, викликаючи деструктивно-запальні процеси з вираженими порушеннями мікроциркуляції. Збудник також виділяють при патології сечовивідних шляхів, особливо при пієлонефритах, циститах, гломерулонефритах. У чоловіків переважно викликає уретрити і простатити. У жінок *M. hominis* викликає вагіноз, уретрити, цервіцити та запальні ураження органів малого тазу.

Особливу небезпеку становить уrogenітальний мікоплазмоз вагітних, оскільки він може стати причиною звичного невиношування вагітності, передчасних пологів, внутрішньоутробного зараження плода або призводити до розвитку післяпологового сепсису. Одна з причин переривання вагітності на ранніх термінах — здатність *M. hominis* колонізувати ендометрій і плодове яйце й індукувати синтез простагландинів та інші метаболіти арахідонової кислоти. Інфікування на пізніх термінах супроводжується формуванням осередку інфекції у навколоплідних водах із подальшим ураженням базальної

пластини і відторгненням плода. У деяких випадках після накопичення мікоплазм в навколоплідних водах можливе зараження плаценти і пупкового канатика, що призводить до інфікування плода через систему кровопостачання.

Здатність *M. fermentans* розкласти вуглеводи, зрушуючи рН сечі в кислу сторону, призводить до деструкції епітелію каналців нирок. Часто призводить до розвитку хронічного пієлонефриту. Клінічну картину моноінфекції *M. fermentans* характеризує висока активність патологічного процесу, безперервне рецидивування і відсутність стійкого ефекту від терапії, що проводиться.

Клініка. Урогенітальний мікоплазмоз починає проявлятися через 3–5 тижнів після зараження. У чоловіків *Ur. urealyticum* викликає уретрити і уреаплазмені простатити. У жінок інфекція зазвичай протікає стерто, загострення можуть провокуватися приєднаними інфекціями. Проникнення збудника у верхні відділи жіночої статеві системи ймовірно реалізуються через сперматозоїди (носії уреаплазм). У подібних ситуаціях можливе порушення фертильної функції, колонізація ендометрія часто призводить до мимовільних абортів. Проникнення уреаплазм у більш глибокі відділи сечостатевого тракту викликає серйозні ускладнення, наприклад гострий уретральний синдром. Доведено роль уреаплазм у розвитку сечокам'яної хвороби, зумовленої хронічним запаленням сечовивідних шляхів і дією бактеріальної уреаз.

Найнебезпечніші мікоплазми та уреаплазми для вагітних жінок. Вони досить часто виявляються і стають причиною патологій урогенітального тракту, а на ранніх термінах розвитку плідного яйця викликають його серйозні ураження. Чи не головною причиною і серйозним наслідком плацентарної недостатності, яка розвивається з першого триместру вагітності, вважають зміни гемостазу. У вагітних у півтора-два рази збільшується висів мікоплазм. У пацієнток з неодноразовим невиношуванням навіть без вагітності мікоплазми виявляються в 24–30% випадках, причому цей відсоток зростає при наявності плода в утробі. Дана інфекція представляє соціальну небезпеку, оскільки є підтверджені дані, що її наявність в організмі жінки і чоловіків стає причиною самовільних абортів у 70–80% випадків.

Імунітет. Розвиток імунної відповіді не супроводжується формуванням специфічної резистентності, для респіраторного мікоплазмозу характерні випадки повторного зараження. Фагоцитоз незавершений, при відсутності антитіл макрофаги не здатні фагоцитувати мікоплазми, що обумовлено наявністю мікрокапсул, поверхневих антигенів, перехресно реагуючих із антигенами деяких тканин людини (легені, печінка, головний мозок, підшлункова залоза, гладка мускулатура й еритроцити).

Лабораторна діагностика. Біологічний матеріал для досліджень: серединна порція ранкової сечі, зішкріби зі слизової уретри, сплетіння піхви, цервікального каналу, матеріал, отриманий при лапароскопії, амніоцентезі, мазки — відбитки тканин органів мертвонароджених і абортіваних плодів. При простатиті досліджують секрет простати, при чоловічому безплідді — сперму, кров до початку антибактеріальної терапії. Найбільш оптимальна *культуральна (бактеріологічна) діагностика* з використанням рідких і щільних поживних середовищ, особливо в поєднанні з антибіотикограмою і визначенням титру мікоплазм у нативних зразках.

Переваги цього підходу: швидкість (до 3 діб), простота (кольоровий пробірочний тест), достовірність (селективність середовищ, урахування біохімічних властивостей збудників), можливість визначення концентрації (титр 10 000 колонієутворюючих одиниць — КУО має діагностичне значення) і чутливості до різних препаратів на основі антибіотикограми (підвищує ефективність лікування), можливість достовірного контролю ефективності лікування (ростуть тільки життєздатні мікоплазми).

Особливості метаболізму уреоплазм дозволяють легко диференціювати їх від інших мікоплазм за здатністю розщеплювати сечовину. Зараз метод визначення уреазної активності (синтез аміаку з сечовини) — основний спосіб діагностики уреоплазмозу.

Найбільш чутлива *ПЛР-діагностика*, проте можливі хибнопозитивні і хибнонегативні результати, тривалість виявлення позитивних результатів контролю вилікування, можливість визначення титру мікоплазм.

При *серологічних методах* дослідження (виявлення антигену мікоплазми) в мазках — відбитках тканин проводиться виявлення антигену в прямій і непрямій РІФ. Антигени мікоплазм можуть бути виявлені в сироватці крові хворих (РАГА і ІФА).

При виявленні специфічних антитіл до мікоплазм (парні сироватки крові хворого) діагностичне значення має сероконверсія в чотири рази і більше (РПГА, ІФА, РІА).

Лікування. Має ґрунтуватися на підборі чутливості до антибактеріальних препаратів, частіше застосовують макроліди, тетрациклін (доксидиклін), фторхінолони, і бактеріологічному контролю ефективності лікування. Є стійкі до тетрацикліну, макролідів та інших антибіотиків штами (пов'язано з наявністю плазмід стійкості). У мікоплазм є специфічні віруси, у тому числі бактеріофаги. У лікувальних і діагностичних цілях вони сьогодні не використовуються. Спрямована етіотропна хіміотерапія зазвичай дає хороший ефект, проте зникнення клінічної симптоматики часто не означає повної елімінації збудника.

Профілактика. Специфічна (вакцинопрофілактика) не розроблена. *Неспецифічна профілактика* спрямована на ліквідацію джерела інфекції, на розрив механізму і шляхів передачі, а також на підвищення несприйнятливості контингенту до інфекції. Профілактика уrogenітальних мікоплазмозів аналогічна до методів попередження інших венеричних захворювань.

Мікоплазмений артрит

Мікоплазмений артрит — антропонозне інфекційне захворювання з ураженням суглобів, яке викликається мікоплазмами.

Таксономія. Родина *Mycoplasmataceae*, рід *Mycoplasma*, вид *Mycoplasma artritidis*. Відомі «артритогенні» штами *M. hominis* та *M. pneumoniae*, які часто вражають дітей.

Морфологія. *M. artritidis* — короткі ниткоподібні бактерії 1–3 мкм завдовжки, грамнегативні, але краще фарбуються за Романовським—Гімзою.

Культуральні властивості. *M. artritidis* — факультативний анаероб, надзвичайно вимогливий до поживних сере довищ

(наявність холестеролу, аргініну) та умов культивування. Ростуть на спеціалізованих поживних сере довищах (сере довище *Frey* та його модифікації), з додаванням кінської сироватки крові і при рН 6,8–7,4. Оптимальна температура росту 37 °С. У напіврідких сере довищах ростуть по лінії уколу, формуючи світлу хмару, помітну в приходящому світлі. У рідких серед овищах приводять до незначного помутніння або опалесценції.

Біохімічна активність *M. arthritis* низька. Як джерело енергії використовує аргінін, не володіє гемолітичними, гемадсорбуючими та гемаглютинуючими властивостями, не редукує тетразолій. Плівки і плями на поверхні рідких поживних серед овищ не формує, фосфатазна активність позитивна.

Антигенна структура. Характеризуються гетерогенністю і мінливістю антигенної структури (антигенний поліморфізм). Серед антигенів виділяють білки — адгезини, фосфо- і гліколіпіди, полісахаридні компоненти.

Фактори патогенності. Основні фактори патогенності — мікрокапсули, адгезини. Бактерії синтезують нейротоксини; ферменти — фосфоліпазу А, амінопептидази, протеази, нейрамінідазу.

Резистентність. Стійкість у навколишньому сере довищі низька. Лізис клітин *M. pneumoniae* викликають мила, первинні спирти й аніонні детергенти. Мікоплазми чутливі до ультразвуку, ультрафіолету, рентгенівського γ-опромінення. Згубно діють на мікоплазми розчини: хлорного вапна (2% активного хлору) — 60 хвилин, 1,5% розчин їдкого натру — 120 хвилин, 2% розчин формальдегіду — 120 хвилин, 0,1% розчин формальдегіду — 18 годин, аерозоль 40% розчину формальдегіду — 180 хвилин, 10% розчин гашеного вапна — 60 хвилин, розчин гіпохлориту натрію (2% активного хлору і 1% лугу) — 120 хвилин, 0,1% бетапропіолактон — 24 години. Також згубно діють на збудника карболова кислота, креолін, тритон Х-100 і дезоксихолат натрію в концентрації 0,5% і цетилтриметиламонію бромід у концентрації 0,08% відповідно.

Епідеміологія. Резервуар збудника — хвора людина. Механізм передачі — аерогенний, контактний; сприйнятливість висока.

Патогенез. Патогенез суглобових уражень багато в чому пов'язаний зі здатністю мікоплазм запускати автоімунні процеси, а також тривалий час персистувати в організмі та акумулюватися в суглобових хрящах і кістковому мозку. Ці органи часто представляють своєрідне «депо» збудника і джерело реінфекції. Механізм формування суглобової патології складний і обумовлений такими факторами. Пошкодження суглобових тканин здатні індукувати антитіла, які перехресно реагують з антигенами тканин організму. Автоімуннопатологія може розвиватися при пошкодженні цілісності хрящової тканини і оголенні «прихованих» клітинних антигенів. Стимулююча дія мікоплазм на імунокомпетентні клітини може призводити до акумуляції Т- і В-лімфоцитів в ділянці суглоба. Мітогенний ефект може призводити до порушення субпопуляційного складу, стимулюючи супресорні чи цитотоксичні реакції або надмірне утворення антитіл, пов'язане з утворенням ревматоїдних факторів.

Клініка. Ознаки артрити починають виявлятися приблизно через 30 днів після зараження. Спочатку уражаються сечостатеві шляхи, і через 14–15 днів після появи симптомів у сечостатевому тракті розвиваються симптоми запалення суглобів. Цього ускладнення можна було б уникнути, однак у чверті інфікованих чоловіків і більшості жінок інфікування мікоплазмами протікає безсимптомно, тому вони можуть безперешкодно розмножуватися в організмі. Мікоплазменний артрит може бути також ускладненням пневмонії, викликаної цим збудником.

Імунітет. Розвиток імунної відповіді не супроводжується формуванням специфічної резистентності, характерні випадки повторного зараження.

Лабораторна діагностика. Біологічний матеріал для досліджень: мазок з носоглотки, лаважна рідина, мокрота, бронхіальні змиви, кров до початку антибактеріальної терапії. Найбільш оптимальна *культуральна (бактеріологічна) діагностика* з використанням рідких і щільних поживних середовищ, особливо в поєднанні з антибіотикограмою і визначенням титру мікоплазм у нативних зразках.

Переваги цього підходу: швидкість (до 3 діб), простота (кольоровий пробірочний тест), достовірність (селективність

середовищ, урахування біохімічних властивостей збудників), можливість визначення концентрації (титр 10 000 колонієутворюючих одиниць — КУО має діагностичне значення) і чутливості до різних препаратів на основі антибіотикограми (підвищує ефективність лікування), можливість достовірного контролю ефективності лікування (ростуть тільки життєздатні мікоплазми).

Найбільш чутлива *ПЛР-діагностика*, проте можливі хибнопозитивні і хибнонегативні результати, тривалість виявлення позитивних результатів контролю вилікування, можливість визначення титру мікоплазм.

При *серологічних методах* дослідження (виявлення антигену мікоплазми) в мазках — відбитках тканин проводиться виявлення антигену в прямій і непрямій РІФ. Антигени мікоплазм можуть бути виявлені у сироватці крові хворих (РАГА і ІФА).

При виявленні специфічних антитіл до мікоплазм (парні сироватки крові хворого) діагностичне значення має сероконверсія в чотири рази і більше (РПГА, ІФА, РІА).

Лікування. Має ґрунтуватися на підборі чутливості до антибактеріальних препаратів, частіше застосовують макроліди, тетрациклін (доксидиклін), фторхінолони, і бактеріологічному конт ролі ефективності лікування. Є стійкі до тетрацикліну, макролідів та інших антибіотиків штами (пов'язано з наявністю плазмід стійкості). У мікоплазм є специфічні віруси, у тому числі бактеріофаги. У лікувальних і діагностичних цілях вони нині не використовуються. Спрямована етіотропна хіміотерапія зазвичай дає хороший ефект, проте зникнення клінічної симптоматики часто не означає повної елімінації збудника.

Профілактика. Специфічна (вакцинопрофілактика) не розроблена. *Неспецифічна профілактика* спрямована на ліквідацію джерела інфекції, на розрив механізму і шляхів передачі, а також на підвищення несприйнятливості контингенту до інфекції.

ЗБУДНИКИ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ

Віруси грипу

Грип — гостре інфекційне захворювання, що характеризується загальною інтоксикацією, лихоманкою, ураженням слизових оболонок верхніх дихальних шляхів.

Назву захворюванню «грип» (від фр. *gripper* — схопити) дав у XVIII ст. французький лікар Ф. Бруссе. Ця хвороба отримала також назву «інфлюєнца» (італ. *influenza di freddo* — вплив холоду).

Грип викликають три типи вірусу: А (відкритий у 1933 р. В. Смітом, С. Ендрюсом і П. Лейдлоу), В (відкритий у 1940 р. Т. Френсісом) і С (відкритий у 1947 р. Р. Тейлором). Вірус типу А

викликає грип у людини, ссавців і птахів, а віруси типів В і С — тільки у людини.

Поряд із вірусами грипу відомо близько 200 збудників, які викликають грипоподібні захворювання — ГРЗ (гострі респіраторні захворювання) і ГРВІ (гострі респіраторні вірусні інфекції). Серед них пара-, адено-, рино-, рео-, ентеро-, респіраторно-синцитіальні віруси, мікоплазми, хламідії, пневмококи, менінгококи, легіонели та ін. Щорічно, коли настає холодна пора року, число ГРЗ значно підвищується, і на цьому фоні розвиваються епідемії грипу, при яких серед міського населення протягом трьох-чотирьох тижнів захворює в середньому 20–25%.

Таксономія. Вірус грипу належить до родини *Orthomyxoviridae* (*myxomatosus* — слизовий), роду *Influenzavirus*.

Морфологія. Віріон має сферичну форму, діаметр 80–120 нм. Свіжовиділені епідемічні штами мають ниткоподібну форму.

Вірус грипу належить до складних вірусів. Генوم представлений однонитковою РНК, яка містить вісім генів. РНК і оточуюча її внутрішня білкова оболонка (капсид) складають серцевину вірусу — нуклеокапсид. Тип симетрії нуклеокапсиду — спіральний. У структурі віріона є зовнішня мембрана (суперкапсид), від якого відходять шипи (глікопротеїни), представлені гемаглютиніном (НА) і нейрамінідазою (НА), які є поверхневими антигенами вірусу грипу.

Гемаглютинін — білок, який сприяє прикріпленню вірусу до рецепторів клітини, крім того, викликає аглютинацію еритроцитів людини, курей, морських свинок, з чим і пов'язана його назва.

Нейрамінідаза — фермент, що сприяє проникненню вірусу в клітину хазяїна і виходу вірусних часток із клітини після розмноження.

Крім того, вірус грипу має ще кілька ферментів, пов'язаних із нуклеопротейдами вірусу, — ендонуклеазу та репліказу, які беруть участь у репродукції вірусу в клітині.

За хімічним складом у віріонах грипу міститься близько 1% РНК, 70–75% білка, 20–24% ліпідів і 5–8% вуглеводів.

Антигенна структура. Зараз виявлено понад 2000 варіантів вірусу грипу, що розрізняються між собою антигенним спектром. Вірус грипу має два антигенних комплекси:

S- і V-антигени.

S-антиген — зв'язаний з нуклеокапсидом, стабільний за своєю структурою, визначає серологічний тип вірусу (А, В або С).

V-антиген — поверхневий, мінливий, представлений гемаглютиніном (H) і нейрамінідазою (N), типоспецифічний, тобто визначає різні штами одного і того ж типу вірусу.

Зміна структури антигенів найбільш виражена у вірусу типу А.

Кожні два-три роки в структурі гемаглютиніну і нейрамінідази вірусу грипу А відбуваються точкові мутаційні зміни

(*антигенний дрейф*), що призводить до появи штамових відмінностей. У результаті виникають епідемії, що повторюються з інтервалом два-три роки. Епідемії, викликані серотипом В, повторюються через чотири-п'ять років. Найменш актуальним є серотип С — збудник спорадичних захворювань, переважно у маленьких дітей.

Через нерегулярні проміжки часу (10–15 років) з'являються нові штами вірусів із сильними відмінностями від основної популяції, при яких відбуваються значні мутаційні зміни — *антигенний шифт* (стрибок, зрушення). Такі зміни характерні тільки для вірусу А. При цьому відбувається повна заміна гемаглютиніну, рідше і нейрамінідази. Імовірно антигенний шифт відбувається у результаті генетичної рекомбінації між штамами вірусу людини і тварин, або як наслідок латентної циркуляції в популяції вірусу, що вичерпав свої епідемічні можливості. Проти таких штамів у населення немає імунітету. В результаті можуть виникати пандемії.

У процесі еволюції у вірусу з'явилося чотири різновиди гемаглютиніну (H0, H1, H2, H3) і два — нейрамінідази (N1, N2), поєднання яких один з одним призвело до виникнення різних серотипів — H0N1, H1N1, H2N2, H3N2, патогенних для людини.

Наприклад, вірус птишиного грипу має H5N1-антигени, характеризується швидкою мінливістю, що підвищує його вірулентність і сприяє зайняттю нової екологічної ніші — людини.

У назві штамів виявлених вірусів грипу вказують серотип вірусу (А, В, С), вид хазяїна (якщо ним не є людина), місце виділення, номер штаму, рік його виділення (останні дві цифри) і фенотип (у круглих дужках). Наприклад: «А/Сінгапур/1/57 (H2N2), А/качка/СРСР/695/76 (H3N2)».

Резистентність. Вірус грипу малостійкий у зовнішньому середовищі. Він руйнується під дією температури 56 °С і вище, УФ-променів, детергентів і дезінфектантів, але може зберігатися при низьких температурах до -70 °С, стійкий до гліцерину і висушування.

Епідеміологія. Грип — інфекція з пандемічним поширенням. У період між пандеміями спостерігають майже щорічні епідемічні спалахи, а в міжепідемічному періоді — окремі, спорадичні захворювання. Найбільшу роль в епідеміології грипу відіграє вірус типу А, що пов'язано з високою мінливістю його антигенної структури. Відомі найбільші пандемії грипу, які пов'язані з вірусом А у 1889, 1918 («іспанка»), 1957, 1968, 1977 рр.

Грип — антропонозна інфекція, *джерелом* її є хвора людина. Однак вірус здатний долати міжвидовий бар'єр, і джерелом можуть бути тварини (домашні і дикі птахи, свині). *Механізми передачі вірусу* — повітряно-крапельний та контактний побутовий. Зараження відбувається внаслідок потрапляння вірусу в дихальні шляхи, легені.

Оскільки інкубаційний період при грипі дуже короткий (1–2 доби), епідемія поширюється дуже швидко і може при відсутності колективного імунітету перерости в пандемію. Імунітет — основний регулятор епідемій грипу. По мірі наростання колективного імунітету епідемія йде на спад. Разом з тим внаслідок формування імунітету відбувається відбір штамів вірусу зі зміненою антигенною структурою, перш за все гемаглютиніну і нейрамінідази; ці віруси продовжують викликати спалах до тих пір, поки до них не з'являться антитіла. Такий антигенний дрейф і підтримує неперервність епідемії.

Оскільки у вірусу грипу А є ще одна форма мінливості — антигенний шифт, яка пов'язана з повною зміною одного типу гемаглютиніну (рідше — і нейрамінідази) на інший, виникають пандемії. Усі пандемії грипу були викликані вірусами грипу А, які

притерпіли шифт. Пандемія 1918 року була викликана вірусом H1N1 (загинуло близько 20 млн чоловік), пандемія 1957 р. — вірусом H2N2 (перехворіло більше половини населення світу), 1968 р. — вірусом H3N2.

Патогенез. Вхідні ворота вірусу — епітеліальні клітини слизових оболонок дихальних шляхів, де вірус репродукується, викликаючи запалення і руйнування епітелію. Вивільнені при руйнуванні клітини вірусу частково викидаються в навколишнє сере довище при чханні і кашлі, частково проникають в ще не інфіковані клітини. Основна ж маса вірусу і продукти розпаду уражених клітин потрапляє в кров, викликаючи синдром загальної інтоксикації і гарячковий стан, що пов'язано з їх дією на рецептори мозкових оболонок, судин кори і проміжного мозку, розладом гемодинаміки.

Підвищення проникності судин, обумовлене пошкодженням клітин ендотелію, може стати причиною патологічних змін у різних органах: точкових крововиливів у трахеї, бронхи, а іноді набряку мозку з летальним кінцем. Вірус грипу пригнічує дію на кровоутворення й імунну систему. Все це може призводити до вторинних вірусних та бактеріальних інфекцій, які ускладнюють перебіг хвороби.

Середньо-тяжкі, тяжкі і токсичні форми грипу можуть бути причиною серйозних ускладнень, які виникають у результаті зниження імунітету, капілярно-токсичної дії, руйнування тканинних бар'єрів. Розрізняють декілька основних видів ускладнень при грипі. *Легеневі ускладнення* — бактеріальна і геморагічна пневмонії, формування абсцесу легенів. *Позалегеневі ускладнення* — бактеріальні риніти, синусити, отити, трахеїти, вірусний енцефаліт та ін., ураження серцево-судинної і нервової систем. Післягрипозні ускладнення розвиваються не тільки в період епідемії, але і через кілька місяців після її припинення. Летальність при грипі найчастіше спостерігається серед дітей молодше двох років і літніх людей старше 65 років.

Клініка. Грип належить до захворювань, які в неускладненій формі характеризуються короткочасним перебігом. Інкубаційний період дуже короткий: від декількох годин до двох днів. Грип починається раптово, без продромальних явищ. Загальний

токсикоз виявляється ознобом, головним болем із переважною локалізацією в ділянці лобових часток, очних яблук, болями в м'язах і суглобах, відчуттям розбитості. Одночасно розвивається гіперемія обличчя, слъозотеча, світлобоязнь.

Катаральні явища виникають на самому початку захворювання, але часто з'являються через 12–24 години і навіть пізніше. Хворий скаржиться на дряпання в горлі, біль при ковтанні, сухий «гавкаючий» кашель. Нерідко спостерігається герпес на губах і крилах носа.

При середньому і тяжкому перебігу — нудота, запаморочення, носові кровотечі, безсоння або сонливість, порушення свідомості, судоми. Гострий тяжкий стан триває один-три, іноді п'ять-шість днів, потім настає поліпшення і одужання.

Найбільш небезпечними ускладненнями при грипі на фоні пригнічення імунітету є легеневі ускладнення (бактеріальна і геморагічна пневмонії, абсцес легенів); позалегеневі (бактеріальні риніти, синусити, отити, трахеїти, вірусний енцефаліт та ін.), ураження серцево-судинної і нервової систем.

Імунітет. Постінфекційний імунітет досить напружений і тривалий, але має виражений типоспецифічний характер. Головна роль у формуванні набутого імунітету належить віруснейтралізуючим антитілам, що блокують гемаглютинін і нейрамінідазу, а також секреторному імуноглобуліну IgA.

Лабораторна діагностика. Головним матеріалом для дослідження є змиви з носоглотки (в перші 3–5 днів від початку захворювання) і кров.

Експрес-діагностика — виявлення в мазках-відбитках з досліджуваного матеріалу специфічного вірусного антигену за допомогою прямої і непрямой РІФ (реакція імунофлуоресценції). При наявності вірусу в клітинах епітелію виявляється зеленувато-жовте світіння. Для виявлення та ідентифікації вірусних антигенів використовують також ПЛР.

Вірусологічний метод. Патологічний матеріал обробляють антибіотиком (для пригнічення супутньої бактеріальної мікрофлори) і заражають 10–11-денні курячі ембріони в порожнини амніону і алантоїсу. Наявність аглютинації свідчить про присутність вірусу. Виділити вірус можна також у первинних

культурах клітин нирок мавп, людини і телят. Розвиток вірусу грипу в клітинах виявляється через 3–4 дні з моменту зараження. Для ідентифікації вірусів використовують реакції РГГА, РЗК і ІФА. Але вірусологічний метод є найбільш важким і дорогим і тому на практиці застосовується рідко.

Серологічний метод — виявлення специфічних антитіл у парних сироватках (у розпал захворювання і через 3–4 тижні) і зростання їх титру не менше ніж в чотири рази за допомогою РГГА, РЗК, імуноферментного методу.

Лікування. Для лікування хворих на грип застосовується комплекс етіотропних, імунотропних і симптоматичних препаратів.

Етіотропні (протівірусні) — застосовують інгібітори нейрамінідази (ремантадин, амантадин, озельтамівір, занамівір.)

Імунотропні — лейкоцитарний інтерферон, віферон, інфагель та ін.

Симптоматичні — парацетамол, ібупрофен, ацетилсаліцилова кислота.

При ускладненнях грипу бактеріальної природи призначають антибіотики, сульфаніламідні препарати, вірусної природи — протівірусні препарати, грибкової природи — протигрибкові.

Профілактика. Специфічна профілактика заснована на створенні активного імунітету. Застосовують кілька типів вакцин: 1) жива (з атенуйованого вірусу); 2) убита (цільновіріонна); 3) спліт-вакцина (із розщеплених віріонів, у ній відсутні ліпіди зовнішньої оболонки); 4) субдинічна (складається тільки з гемаглютиніну та нейрамінідази).

За рекомендацією ВООЗ дітей від 6 місяців до 12 років слід прищеплювати тільки субдинічною вакциною, як найменш реактогенною та токсичною.

Вакцинні штами оновлюються раз на 2–3 роки.

Вірус кори

Кіп (лат. *morbilli*) — гостре висококонтagioзне захворювання, переважно дитячого віку, що характеризується загальною інтоксикацією, підвищенням температури, генералізованим ураженням слизових оболонок дихальних шляхів, рота, зіву й очей і макулопапульозним висипом.

Вірус кору був виділений у 1954 р. Дж. Ендерсом і Т. Піблесом.

Таксономія. Вірус кору належить до родини *Paramyxoviridae*, роду *Morbillivirus* (від лат. *morbili* — кір).

Морфологія. Вірус кору — складний, РНК-вмісний вірус, округлої форми, розміри віріона 150–250 нм. Тип симетрії нуклеокапсиду — спіральний.

Антигенна структура. Вірус містить кілька антигенів: внутрішні серцевинні і поверхневі (суперкапсидні) антигени зовнішньої оболонки. У суперкапсидній оболонці міститься Н-білок (забезпечує гемаглютинуючу активність вірусу) і F-білок (бере участь в утворенні симпластів і забезпечує гемолітичну активність). Антигенна структура вірусу стабільна. Відомий один серотип вірусу кору.

Резистентність. Вірус нестійкий, чутливий до підвищеної температури (інактивується при температурі 56 °С протягом 30 хвилин), дії УФ-променів, дезінфікуючих речовин. У висохлих краплях слизу при температурі 12–15 °С він може зберігатися кілька днів. Стійкий до низької температури (–70 °С). Ці характеристики слід враховувати при транспортуванні і зберіганні живої протикорової вакцини

Епідеміологія. Кір — антропонозна інфекція. *Джерело інфекції* — хвора людина з останнього дня інкубаційного періоду і до 4–5 дня з моменту появи висипу. *Механізм передачі* — аерогенний, шлях передачі — повітряно-крапельний. В основному хворіють невакциновані діти раннього та дошкільного віку.

Патогенез. Вхідні ворота для вірусу кору — епітеліальні клітини слизових оболонок носоглотки, дихальних шляхів і очей, де вірус розмножується. Вже на третій день після зараження вірус у великій кількості починає безперервно надходити у кров, викликаючи ураження клітин ендотелію судин, внаслідок чого з'являється висип. Таким чином, ще в інкубаційному періоді настає вірусемія.

Клініка. Тривалість інкубаційного періоду — 7–14 днів.

У перебігу кору розрізняють три періоди: продромальний (катаральний), період висипань, період пігментації.

Катаральний період — тривалістю три-чотири дні. Характерні явища ГРЗ (риніт, фарингіт, кон'юнктивіт), які супроводжуються підвищенням температури, нежитьом, кашлем, чханням, головним болем, захрипністю голосу, слезотечею і світлобоязню.

Специфічною ознакою кору є висипання на слизовій оболонці щік у корінних зубів (плями Бельського—Філатова—Кепліка). Картина хвороби настільки характерна, що діагноз легко ставиться клінічно вже в продромальному періоді.

Період висипань. На третій-четвертий день від початку захворювання з'являється висип на шкірі — спочатку на голові (лоб, за вухами), потім поширюється по всьому тілу (на тулуб і руки, а потім — на нижні кінцівки) у вигляді великих червоного кольору плям (див. вкл. XIII). Цей період — найважчий у перебігу кору: висока температура (39–40 °C), різко виражені явища інтоксикації, марення, галюцинації, судоми.

Період пігментації. Після закінчення висипання (на 7–8-й день) настає період пігментації: температура нормалізується, самопочуття хворого поліпшується, висип набуває коричневого відтінку, спостерігається лущення шкіри.

Найбільш часте ускладнення кору — пневмонія, а в ранньому періоді захворювання — круп (запалення дихальних шляхів, що ускладнюється стенозом гортані). Дуже рідко кір протікає в незвичайній, тяжкій формі — у вигляді гострого корового енцефаліту, частіше у дітей старше 8–10-річного віку. У дітей, які отримували з профілактичною метою протикоровий імуноглобулін, хвороба протікає в легкій формі.

Імунітет. Постінфекційний імунітет міцний, довіч ний, обумовлений віруснейтралізуючими антитілами, Т-цитотоксичними лімфоцитами і клітинами імунної пам'яті.

Лабораторна діагностика. Лабораторна діагностика кору зазвичай у період висипань не проводиться, тому що клінічна картина очевидна і не потребує лабораторного підтвердження.

При необхідності підтвердження діагнозу використовують методи:

» *вірусологічний.* Матеріал для дослідження — уражені епітеліальні клітини з виділень носоглотки або зішкріби елементів висипу; сироватка крові. Ідентифікація вірусу проводиться з

урахуванням феномена ЦПД (утворення гігантських клітин — синцитіїв, або зернистих включень в цитоплазмі у ядрі);

» *серологічний* — виявлення специфічних протикорових антитіл (реакція гемаглютинації);

» *імунофлуоресценції* — у ранні терміни хвороби.

Лікування. Симптоматичне. У разі розвитку ускладнень бактеріальної етіології призначають антибіотики.

Профілактика. Для *специфічної профілактики* дітям, починаючи з 10-місячного віку, проводять імунізацію (за календарем щеплень) живою вакциною.

Дітям, що були у контакті з хворим, створюють пасивний імунітет за допомогою нормального людського імуноглобуліну.

Вірус епідемічного паротиту

Епідемічний паротит (лат. *parotitis* — свинка) — гостре вірусне захворювання, для якого характерне ураження однієї або обох привушних слинних залоз, а також інших залізованих органів (статевих, підшлункової залози) і ЦНС.

Збудник був виділений у 1934 р. К. Джонсоном і Р. Гудпасчуром.

Таксономія. Вірус належить до родини *Paramyxoviridae*, роду *Rubulavirus*.

Морфологія. Як і інші параміксовіруси, вірус епідемічного паротиту має сферичну форму, діаметр 120–300 нм, геном представлений ононитковою РНК. У складі віріона вісім білків.

Антигенна структура вірусу стабільна, відсутні сероваріанти. Він містить антигени, здатні викликати утворення нейтралізуючих і комплементзв'язуючих антитіл, а також алерген, який можна використовувати для постановки внутрішньошкірної проби.

Культивування. Вірус добре розмножується в амніотичній порожнині 7–8-денних курячих ембріонів і в культурах клітин, краще первинно-трипсинізованих. ЦПД вірусу виявляється в утворенні симпластів. Лабораторні тварини до вірусу паротиту малочутливі. Лише у мавп шляхом введення їм вірусу в проток

слинної залози вдається відтворити схоже з паротитом людини захворювання.

Резистентність. Вірус нестійкий, інактивується при нагріванні, при ультрафіолетовому опроміненні, при контакті з жиророзчинниками. Чутливий до 2% розчину формаліну, 1% розчину лізолу та інших дезінфікуючих речовин.

Епідеміологія. *Джерелом інфекції* є хвора людина, в тому числі з безсимптомним перебігом хвороби. Хворий заразний протягом усього інкубаційного періоду і першого тижня хвороби. Хворіють діти 5–15 років (частіше хлопчики), однак можуть хворіти і дорослі. Захворюваність характеризується вираженою сезонністю. Максимум захворюваності припадає на березень-квітень, мінімум — на серпень-вересень. Захворювання зустрічається як у вигляді спорадичних випадків, так і у вигляді епідемічних спалахів. Паротитна інфекція — одна з найпоширеніших вірусних хвороб, яка зустрічається у всіх країнах світу. Особи, які не хворіли на епідемічний паротит, зберігають сприйнятливість до нього протягом усього життя, що призводить до розвитку захворювання в різних вікових групах.

Механізм зараження — повітряно-крапельний, вірус виділяється зі слиною.

Патогенез. Вхідними воротами для вірусу паротиту служить слизова оболонка верхніх дихальних шляхів. Вірус проникає по стеновій (привушній) протоці в привушну слинну залозу, де і відбувається в основному його розмноження. Вірусемія є важливою ланкою патогенезу паротиту, це доводить можливість виділення вірусу з крові вже на ранніх етапах хвороби. Поступаючи в кров, вірус розноситься по всьому організму і знаходить сприятливі умови для розмноження в залізистих органах, а також у нервовій системі. Вірус може проникнути в яєчка, яєчники, підшлункову і щитоподібну залози, мозок і викликати відповідні ускладнення (орхіт, менінгіт, менінгоенцефаліт, рідше — тиреоїдит, поліартрит, нефрит, панкреатит).

При паротиті в організмі виробляються специфічні антитіла (нейтралізуючі, комплементзв'язуючі та ін.), які виявляються протягом декількох років, і розвивається алергічна перебудова

організму, що зберігається дуже довго (ймовірно, протягом усього життя).

Клініка. Інкубаційний період триває від 11 до 23 днів (частіше 15–19 днів). Продромальний період — короткочасний і непостійний, характеризується лихоманкою, нездужанням, зниженням апетиту, головним болем. Хвороба починається з підвищення температури тіла і хворобливого припухання привушної залози, іноді одночасно з обох сторін. Залоза набуває тістоватої або еластичної консистенції. Шкіра над нею напружена, але не гіперемована. Особлива хворобливість у точках при натисканні на козелок, соскоподібний відросток і в ділянці задньонижньощелепної ямки. Припухлість наростає протягом декількох днів і потім спадає протягом 5–7 днів. Нагноєння не відбувається. У період одужання нормалізується температура, поліпшується самопочуття, відновлюється функція уражених залоз.

Найчастіше у підлітків і молодих чоловіків зустрічаються орхіт і епидидиміт (у жінок — оофорит), рідше уражається підшлункова залоза (гострий панкреатит) і ще рідше — інші залізисті органи (мастит, бартолініт, дакріоцистит та ін.).

Орхіт спостерігається, як правило, через 5–8 днів від початку захворювання і характеризується новим підвищенням температури тіла, появою сильних болів у ділянці мошонки і яєчка, з іррадіацією в нижні відділи живота. Уражене яєчко значно збільшене, стає щільним, шкіра над ним набрякає і червоніє. Збільшення яєчка зберігається 5–8 днів, потім його розміри зменшуються, болі проходять. Через 1–2 місяці у частини хворих можуть з'явитися ознаки атрофії яєчка, що може в подальшому спричинити статеву стерильність.

Захворювання може проявлятися гострим серозним менінгітом. Дуже рідкісним і небезпечним ускладненням є енцефаліт або менінгоенцефаліт, може виникнути ураження середнього вуха.

Як правило, в неускладнених випадках захворювання закінчується повним одужанням. Дуже часто воно протікає безсимптомно.

Імунітет. Після перенесеного захворювання формується стійкий імунітет, довічний. Однак зустрічаються і повторні захворювання паротитом. Природний пасивний імунітет зберігається протягом перших шести місяців життя дитини.

Лабораторна діагностика. Матеріал для дослідження — кров, змиви з глотки, секрет привушної слинної залози, спинномозкова рідина і сеча. Застосовують вірусологічний, серологічний та алергічний методи.

Вірусологічний — заражають 7–8-денні курячі ембріони або культури клітин. Вірус ідентифікують за допомогою РГГА (реакцій гальмування гемаглютинації), ІФ (імунофлуоресценції), РН (реакції нейтралізації) і РЗК (реакції зв'язування комплементу).

Серологічний — виявлення специфічних антитіл і наростання їх титру в парних сироватках хворих за допомогою РГГА або РЗК.

Алергічний — внутрішньошкірна проба з антигеном (алергеном). Діагностичним вважається перехід негативної алергопроби в позитивну. Якщо шкірна проба буде позитивною вже в перші дні хвороби, то це свідчить про те, що людина раніше перенесла паротит.

Лікування. Етіотропного лікування немає. Лікування симптоматичне. Важливим завданням є попередження ускладнень. Необхідне дотримання постільного режиму не менше 10 днів. У чоловіків, які не дотримувалися постільного режиму протягом першого тижня, орхіт розвивається в три рази частіше, ніж у осіб, госпіталізованих у перші три дні хвороби. При орхіті якомога раніше призначають преднізолон або інші кортико стероїди.

При паротитному менінгіті проводять спинномозкову пункцію і помірну дегідратаційну терапію. При гострому панкреатиті призначають рідку щадну дієту, атропін, папаверин, при блюванні — аміназин, а також препарати, що пригнічують активність ферментів, зокрема контрикал (трасилол). Місцево — зігріваючі компреси.

Профілактика. Загальна неспецифічна профілактика паротиту спрямована на попередження ускладнень. Специфічна профілактика проводиться живою паротитною вакциною дітям у віці 12–15 місяців одночасно з вакцинацією проти кору і краснухи, а ревакцинація проводиться у віці шести років.

Вірус краснухи

Краснуха — гостре вірусне захворювання, що характеризується помірною інтоксикацією, дрібноплямистими висипами і збільшенням шийних і потиличних лімфатичних вузлів.

Назва «краснуха» пов'язана з кольором характерного для цього захворювання висипу.

Вірус краснухи виділили в 1962 р. незалежно одна від одної дві групи американських дослідників на чолі з П. Паркманом та Т. Веллером. Тоді ж була розроблена вакцина проти краснухи.

Таксономія. Вірус краснухи належить до родини *Togaviridae* (від лат. *toga* — плащ), роду *Rubivirus* (від лат. *rubrum* — червоний).

Морфологія. Це складний РНК-вмісний вірус сферичної форми, діаметром 60–70 нм. Віріон складається із нуклеокапсиду (кубічний тип симетрії), зверху вкритий ліпопротеїдним суперкапсидом, на якому розташовані шипи довжиною близько 8 нм.

Культивування. Вірус краснухи розмножується в культурах клітин амніону людини, нирок кролика і нирок зелених мавп.

При розмноженні в культурі клітин вірус виявляє цитопатичну дію (поява гігантських багатоядерних клітин або утворення бляшок).

Антигенна структура. Вірус краснухи містить поверхневі (типоспецифічні) гемаглютинуючий і комплементзв'язуючий антигени і внутрішній нуклеокапсидний (групоспецифічний антиген).

Резистентність. Вірус термолабільний, інактивується при 56 °С протягом години. Інактивується УФ-променями, розчином ефіру, формаліну, ефіром, хлороформом, дезоксихолатом натрію. При заморожуванні вірус зберігає інфекційну активність роками.

Епідеміологія. Краснуха — антропонозне захворювання. *Джерело вірусу* — хвора людина (з другої половини інкубаційного періоду і протягом семи днів з моменту появи висипу), діти з уродженою краснухою, які виділяють вірус до двох років. *Механізми передачі* — аерогенний, контактний,

трансплацентарний. Розрізняють дві форми хвороби: набуту і вроджену.

Патогенез. Вірус, який потрапив в організм людини повітряно-крапельним шляхом, спочатку розмножується в шийних лімфатичних вузлах. Через тиждень розвивається вірусемія, і ще через тиждень з'являється висип. Краснуха протікає як легке інфекційне захворювання, нагадуючи легку форму кору або скарлатини. Якщо у дітей краснуха зазвичай протікає доброякісно, у вигляді легкого захворювання, то у дорослих перебіг хвороби досить тяжкий, іноді розвиваються артрити, енцефаліт і тромбоцитопенія. Особливо небезпечна краснуха для жінок дітородного віку, оскільки вона може стати причиною синдрому вродженої краснухи (СВК), обумовленого здатністю вірусу проникати через плаценту в період вірусемії і чинити на зростаючий плід тератогенну дію. Найбільше у плода вражається той орган, який в період зараження знаходиться в процесі розвитку. Вірус порушує мітотичну активність клітин, затримує їх ріст, що призводить до змін у хромосомах (хромосомні аберації) і дефектів розвитку плода. Ембріотоксична (тератогенна) дія вірусу призводить до смерті плода, фізичних каліцтв, пороку серця, ураження органів зору (сліпоті) та органів слуху (глухоті), розумової відсталості.

Клініка. При набутій формі захворювання інкубаційний період триває 11–22 дні. У продромальному періоді з'являються незначні катаральні явища: нежить, легкий кашель, субфебрильна температура. Захворювання починається з підвищення температури до 38–39 °С, потім з'являється висип, спочатку на обличчі, потім через кілька годин на спині, сідницях, кінцівках. Колір висипу рожевий або «іржавий» (при кору — червоний). Через два-три дні вона зникає, не залишаючи сліду. Характерним симптомом є ураження потиличних, завушних і шийних лімфатичних вузлів.

У дорослих захворювання протікає важче. У цей період можливі лихоманка, збільшення інших регіонарних лімфатичних вузлів, болі в суглобах (особливо у дорослих).

Імунітет. Перенесене захворювання залишає стійкий довічний імунітет.

Лабораторна діагностика. Матеріалом для дослідження служать носоглоткові змиви, кров, сеча, спинномозкова рідина, плацента.

Експрес-діагностика — реакція імунофлуоресценції.

Вірусологічний метод — зараження культури клітин. Вірус розмножується і викликає цитопатичний ефект у культурах клітин амніону людини, нирок кроликів і мавп. При цьому клітини втрачають нормальну форму, відмічають ущільнення і зморщення ядра, наступний розрив клітини.

Серологічний метод — РГГА, РН, РЗК та ін. з «парними» сироватками, які беруть на 1–3 день хвороби і через 7–10 днів. Про розвиток краснухи свідчить збільшення антитіл в чотири рази і більше.

Генетичний метод — полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР).

Лікування. Специфічна терапія не розроблена. З лікувальною метою застосовують нормальний людський імуноглобулін, але лікувально-профілактична ефективність його низька.

Профілактика. *Загальна профілактика* — карантинні заходи в дитячих колективах. Для *специфічної профілактики* краснухи застосовують живу вакцину. На сьогодні для масової вакцинації відповідно до календаря щеплень застосовується жива тривалентна вакцина проти кору, паротиту та краснухи.

Слід з великою обережністю вакцинувати жінок дітородного віку, враховуючи, що вакцинні штами вірусу краснухи, проникаючи через плаценту, інфікують плід, викликають хронічну інфекцію. Після вакцинації жінка повинна не вагітніти два-три місяці. У зв'язку з високою ембріотоксичністю вірусу краснухи в разі контакту вагітної жінки з хворими людьми рекомендоване переривання вагітності

Віруси гепатиту

Вірусні гепатити — це група етіологічно неоднорідних антропонозних захворювань, що викликаються гепатотропними вірусами, мають різні механізми зараження і характеризуються переважним ураженням печінки з розвитком загальнотоксичного, диспептичного синдромів і нерідко жовтяницею.

На сьогодні добре вивчено п'ять вірусів, що викликають захворювання у людини: вірусний гепатит А (ВГА), вірусний гепатит В (ВГВ), вірусний гепатит D (ВГD), вірусний гепатит С (ВГС), вірусний гепатит Е (ВГЕ). Загальною властивістю всіх вірусів, збудників ВГ, є їх тропізм до гепатоцитів людини.

Вірус гепатиту А

Вірусний гепатит А (ВГА) — гостре інфекційне захворювання, що характеризується лихоманкою, ураженням печінки, в деяких випадках жовтяницею, і відрізняється схильністю до епідемічного поширення.

Епідемія жовтяниці була описана ще Гіппократом (V ст. до н. е.). Але тільки в 1888 р. С. Боткін зумів диференціювати інфекційний гепатит (катаральну жовтяницю) від інших хвороб печінки, що супроводжуються жовтяницею. За це відкриття хвороба отримала назву «хвороба Боткіна».

ВГА вперше ідентифікований С. Фейстоном у 1973 р.

Таксономія. Вірус гепатиту А належить до родини *Picornaviridae*, роду *Heparnovirus*.

Морфологія. ВГА належить до простих, дрібних вірусів: не має суперкапсидної оболонки, діаметр 27 нм. Має сферичну форму, тип симетрії — кубічний (ікосаедр). Вірусний геном представлений лінійною одноланцюговою РНК.

Антигенна структура. Вірус має один віруспецифічний антиген білкової природи.

Культивування. ВГА добре розмножується в організмі малодоступних мавп: шимпанзе, павіанів, гамадрілів і мармозеток. Тривалий час вірус не вміли культивувати. Лише в 1980-х рр. вдалося отримати культури клітин, в яких вірус розмножується (перещеплювані лінії клітин нирок зелених мавп). Репродукція вірусу не супроводжується цитопатичною дією.

Резистентність. Вірус відносно стійкий до високої температури, кислот, жиророзчинників (відсутні ліпіди), добре переносить низьку температуру. Все це сприяє тривалому збереженню його у зовнішньому серед овищі. При кімнатній температурі вірус виживає кілька тижнів, при 60 °С частково втрачає інфекційність через 4–12 годин, повністю — через кілька

хвилин при 85 °С. Чутливий до таких дезінфікуючих засобів, як хлорамін, перманганат калію, формалін, йодисті сполуки. Високорезистентний до хлору, завдяки чому здатний проникати у водопровідну воду через бар'єри водоочисних споруд.

Епідеміологія. Вірус гепатиту А має високу патогенність для людини, відрізняється від інших вірусів малою інфікуючою дозою: для виникнення хвороби досить зараження всього одним віріоном. ВГА значно поширений у всіх країнах. За даними ВООЗ, гепатит А є найпоширенішою після ГРЗ інфекцією. Щорічно в світі відбувається 1,4 млн випадків захворювання ВГА. Серед загальної захворюваності всіма вірусними гепатитами в Україні найбільшу питому вагу має саме гепатит А.

Джерелом інфекції є хвора людина, вірус виділяється з випорожненнями. Найбільше виділяється вірус наприкінці інкубаційного періоду (до появи клінічних симптомів), тривалість якого в середньому становить 25 днів. Локалізація вірусу гепатиту А в організмі людей — кишечник. Відповідно, *механізм передачі вірусу* — фекально-оральний (через їжу, воду, предмети побуту, дитячі іграшки). У поширенні ВГА в Україні суттєве значення має водний фактор.

Особливості епідеміологічного процесу при гепатиті А: основною групою, яка заражається, є діти і підлітки; максимальна захворюваність відзначається в осінньо-зимовий період; періодичність підйомів і спадів захворювання становить 3–5 років.

Патогенез. Вхідні ворота для ВГА — слизова оболонка шлунково-кишкового тракту. Потрапивши в організм, вірус розмножується в регіонарних лімфатичних вузлах, проникає в кров, а потім в клітини печінки, викликаючи гострий дифузний гепатит, який супроводжується ураженням гепатоцитів і ретикулоендотеліальних елементів печінки, зниженням її дезінтоксикаційної і бар'єрної функцій. Знаходження вірусу в крові (віремія) короткочасне. Пошкодження гепатоцитів виникає не за рахунок прямої дії вірусу, а у результаті імунопатологічних механізмів.

Клініка. Розрізняють декілька клінічних форм вірусного гепатиту А: жовтяничну, безжовтяничну і субклінічну. Більш типовою є гостра жовтянична циклічна форма ГА. При цій формі

спостерігаються такі періоди: інкубаційний, продромальний (переджовтяничний), жовтяничний і реконвалесценції.

Інкубаційний період — у межах від 15 до 50 днів.

Продромальний (переджовтяничний) період — від 4 до 7 днів.

Клінічна симптоматика розвивається раптово. Найбільш типовий грипоподібний варіант, що проходить із підвищенням температури тіла до 38 °С, катаральними явищами з боку верхніх дихальних шляхів. Потім наростає інтоксикація, слабкість, розбитість, розвивається диспепсія (зниження апетиту, біль і тяжкість у правому підребер'ї, нудота і блювання, почастищення випорожнень до 2–5 разів на добу). Найважливішою діагностичною ознакою цього періоду є гіперферментемія. Найбільшою чутливістю володіє аланін-аміотрансферазний тест. Наприкінці продромального періоду за два дні до появи жовтяниці шкіри і склер настає порушення пігментного обміну: сеча набуває кольору пива, кал знебарвлюється.

Жовтяничний період починається з появи субіктеричності склер (див. вкл. XIV). У цьому періоді розрізняють періоди наростання, максимального розвитку і зниження жовтяниці. Жовтяниця наростає протягом двох-трьох днів і її ступінь зазвичай відповідає тяжкості хвороби. Жовтіють склери і слизові оболонки, шкіра обличчя і тулуба. На шкірі можуть бути видні прояви геморагічного діатезу, що вказує на печінково-клітинну недостатність. Головне місце в симптоматиці жовтяничного періоду хвороби займають біохімічні зміни, зумовлені порушеннями функції печінки. З показників пігментного обміну основне значення має визначення вмісту білірубіну в сироватці крові і його виявлення в сечі.

Період реконвалесценції. При переході жовтяниці у фазу зворотного розвитку зникає гіпербілірубінемія, потім гіперферментемія, довше тримаються зміни показника тимолової проби.

Крім типової гострої жовтяничної форми гепатиту існують безжовтяничні і безсимптомні форми гепатиту А, які виявляються у великих кількостях в осередках інфекції та число яких значно переважає над жовтяничними.

Безжовтяничні форми гепатиту А, як правило, мають легкий перебіг. Симптоми виражені слабо, жовтяниці немає.

Субклінічні форми виявляються лише при обстеженні в осередках за наявності морфологічних і ензимологічних зрушень при відсутності клінічних проявів хвороби.

На відміну від гепатиту В і С, інфікування вірусом гепатиту А не призводить до розвитку хронічної хвороби печінки, цирозу і рідко закінчується смертю, але може викликати захворювання, яке протікає досить довго і значно послаблює здоров'я. Рідко при гепатиті А може розвиватися блискавичний гепатит (гостра недостатність функції печінки), який протікає з високою смертністю.

Імунітет. Після перенесеного захворювання формується стійкий імунітет, пов'язаний з імуноглобулінами класу G і клітинами імунної пам'яті.

Лабораторна діагностика. Діагностика гепатиту А ґрунтується або на виявленні самого збудника (антигену) методом імунної електронної мікроскопії (ІЕМ), радіоімунним (РІА), імуноферментним (ІФА), імунофлуоресцентним (ІФ) методами, або на виявленні антитіл до вірусу гепатиту А в тих же реакціях (РІА, ІФА та ін.). В останні роки застосовують ПЛР.

Лікування. Етіотропна терапія проти гепатиту А не розроблена, противірусні препарати не використовуються. Основу лікувальних заходів складають патогенетичні і симптоматичні засоби. При легкій формі обмежуються базисною терапією, яка включає в себе відповідну дієту і щадний режим. З раціону виключають смажені, копчені, мариновані страви, тугоплавкі жири. Категорично забороняється алкоголь у будь-яких видах. Рекомендоване рясне пиття (до 2–3 літрів на добу) неміцно завареного чаю з молоком, медом, варенням, а також відвару шипшини, свіжоприготовлених фруктових та ягідних соків, компотів, лужних мінеральних вод. Призначають вітаміни С, В, фолієву кислоту, глюкозу, що володіють дезінтоксикаційною дією. При явищах геморагічного діатезу призначають парентерально вікасол, при вираженій інтоксикації — плазму, кортикостероїдні препарати. У зв'язку з тим, що при вірусних гепатитах порушена продукція інтерферонів, для лікування гепатитів, в тому числі

гепатиту А, застосовують інтерферон і індуктор його ендogenous синтезу — аміксин.

Профілактика. *Загальна профілактика* вірусного гепатиту А здійснюється ізоляцією хворих, спостереженням за особами, які з ними контактували. В осередках проводиться дезінфекція, знезараження випорожнень хворих і реконвалесцентів. Для підвищення несприйнятливості населення використовують пасивну імунізацію дітей та контактних осіб в осередках плацентарним імуноглобуліном. Він може повністю запобігти розмноженню вірусу, однак розвиток імунітету до інфекції залежить від того, наскільки швидко після контакту з хворим був уведений імуноглобулін, від кількості антитіл в імуноглобуліні, його дози.

Специфічна профілактика здійснюється інактивованими вакцинами. Щепленню підлягають діти з трьох років, які проживають на територіях з високим рівнем захворюваності на гепатит А; медичні працівники, працівники дитячих дошкільних установ, сфери громадського харчування; працівники, які обслуговують водопровідні та каналізаційні споруди; особи, що виїжджають у гіперендемичні по ГА регіони і країни, а також контактні в осередку гепатиту А. Вакцинують і військові контингенти, дислоковані в польових умовах. Вакцинація проти гепатиту А показана також пацієнтам із хронічними захворюваннями печінки.

Вірус гепатиту Е

Вірусний гепатит Е (ВГЕ) (синонім: вірусний гепатит ні А, ні В з фекально-оральним інфікуванням) — гостре інфекційне захворювання, за клінічними проявами подібне до гепатиту А, зазвичай з доброякісним перебігом, однак у вагітних характеризується тяжким перебігом із розвитком печінкової енцефалопатії і високою летальністю.

Вірус гепатиту Е ідентифікований у 1983 р. Назва була обрана, щоб відобразити властивості, які характеризують епідеміологію даного вірусу і відповідність алфавітному порядку, в якому віруси гепатитів були на той час вже визначені: А, В, С і D.

Таксономія. ВГЕ належить до родини *Caliciviridae* (від грец. *calyx* — чаша), роду *Hepavirus*.

Морфологія. ВГЕ має дрібні розміри (32–34 нм), сферичну форму, просто організовану структуру (відсутній суперкапсид). Геном представлений одонитковою РНК. Відрізняється від вірусів гепатиту А за антигенними властивостями.

Резистентність. У цілому вірус гепатиту Е менш стійкий, ніж вірус гепатиту А. Швидко руйнується при заморожуванні/відтаванні, гине при кип'ятінні, під дією хлорвмісних або йодвмісних дезінфекційних засобів. Однак він добре зберігається при температурі -20°C і нижче, може довго зберігатися в прісній воді.

Культивування. Важко культивується в культурі клітин, патогенний для мавп (шимпанзе, макаки).

Епідеміологія. Джерела інфекції — хворі люди. Механізм зараження — фекально-оральний, основний шлях передачі — водний. Хворіють переважно особи молодого і середнього віку (15–40 років). Закономірності епідеміологічного процесу нагадують такі при гепатиті А і пов'язані з порушенням режиму хлорування води, вживанням для пиття забрудненої води відкритих водойм. Однак можливі й інші шляхи передачі, які зустрічаються рідше: споживання недостатньо термічно обробленого м'яса або м'ясних продуктів, отриманих від інфікованих тварин; переливання крові; вертикальна передача від вагітної жінки її плоду. В ендемічних районах джерелом спорадичних випадків може бути споживання сирих або не потрапивших під теплову обробку молюсків. В основному ВГЕ реєструється в районах з високим рівнем захворюваності на гепатит А. На гепатит Е щорічно захворює близько 1 млн осіб, а в країнах Азії на його частку припадає більше половини всіх випадків гострого гепатиту. Великі водні спалахи (з числом хворих 15–20 тисяч) мали місце в Індії, Бірмі, Алжирі, Непалі, республіках Середньої Азії колишнього СРСР (Туркменія, Таджикистан, Узбекистан, Киргизія).

Патогенез. До кінця не вивчений, припускають, що патогенез гепатиту Е близький до патогенезу гепатиту А. Вірус вибірково

вважає гепатоцити, що веде до порушення функції печінки і розвитку інтоксикації.

Клініка. Клінічний перебіг подібний до гепатиту А. Інкубаційний період — від 2 до 8 тижнів. У більшості випадків хвороба починається гостро. Початковий (переджовтяничний) період, як і при гепатиті А, характеризується диспепсичними проявами, іноді спостерігаються астеновегетативні ознаки. У період жовтяниці інтоксикація помірна. Перебіг хвороби сприятливий.

Найбільш небезпечний вірусний гепатит Е в II і III триместрах вагітності. При цьому жовтяничний період проходить дуже швидко і переходить у гостру печінкову енцефалопатію. Фази гострої печінкової енцефалопатії швидко змінюють одна одну і хворі впадають у глибоку кому. Яскраво виражений геморагічний синдром. Летальність серед хворих на гепатит Е на фоні вагітності висока, може досягати 30–40%, а на 40-му тижні вагітності — 70%. Смерть плода настає до народження.

Імунітет. Постінфекційний імунітет міцний, довічний, обумовлений віруснейтралізуючими антитілами і клітинами імунної пам'яті.

Лабораторна діагностика. Матеріал для дослідження — сироватка крові хворих. Діагностика ВГЕ здійснюється методом виключення вірусних гепатитів А і В. Методи лабораторної діагностики: *ІЕМ* (імунної електронної мікроскопії); *серологічний* (виявлення антитіл до збудника — IgM, IgG в реакціях РІА або ІФА).

Лікування — див. лікування при вірусному гепатиті А.

Лікування хворих з легкими і середньотяжкими формами вірусного гепатиту Е проводять за загальноприйнятою схемою, при цьому важливе значення мають дієта, лікувально-охоронний режим, при необхідності — дезінтоксикаційні засоби.

Профілактика. *Загальна профілактика* полягає в дотриманні санітарно-гігієнічних норм. Не слід вживати сиру воду, особ ливо в регіонах, де реєструється гепатит Е. *Специфічна профілактика* здійснюється введенням цільновірionної вакцини для груп ризику.

Вірус гепатиту В

Вірусний гепатит В (ВНВ) (сироватковий гепатит) — антропонозна вірусна інфекція, що характеризується імунологічно опосередкованим ураженням гепатоцитів і протікає в різних клінічних формах (від вірусоносійства до цирозу печінки).

Ця форма гепатиту є найбільш небезпечною за своїми наслідками серед усіх відомих форм вірусних гепатитів.

У 1964 р. американський вірусолог Б. Бламберг уперше виділив із крові австралійських аборигенів особливий «австралійський» антиген (HBsAg), який згодом стали вважати маркером сироваткового гепатиту. У подальшому за дослідження вірусу гепатиту В вчений отримав Нобелівську премію.

У 1970 р. Д. Дейн виявив у сироватці хворих сироватковим гепатитом і сам збудник, який отримав назву частинок Дейна, оскільки в той час не було повної впевненості в тому, що це дійсно вірус, а не його компоненти. Ці частинки (частинки Дейна) зараз вважають вірусами гепатиту В.

Таксономія. Вірус належить до родини *Hepadnaviridae*, роду *Orthohepadnavirus*.

Морфологія. Вірус належить до складних вірусів. Віріони (частинки Дейна) мають сферичну форму, діаметром 42 нм. Серцевина віріона — нуклеокапсид — у формі ікосаедра. Зовні він оточений ліповмісною зовнішньою оболонкою (суперкапсид). Структура генома HBV незвичайна. Він складається з кільцевої двониткової молекули ДНК, яка, на відміну від ДНК інших вірусів, має дефектну одониткову ділянку. Довжина дефектної ділянки непостійна і становить 15–60% від загальної довжини ланцюга. До складу вірусу входить фермент ДНК-залежна полімераза, яка в процесі репродукції вірусу в клітині хазяїна добудовує дефектну нитку до повної.

Антигенна структура. У складі вірусу гепатиту В виявлено чотири антигени: HBs, HBc, HBe і HBx.

HBs-антиген (австралійський антиген) — поверхневий, є глікопротеїном, міститься у зовнішній оболонці віріона. У його складі виявлено два поліпептидних фрагменти. Один із них є рецептором, відповідальним за адсорбцію вірусу на аналогічних рецепторах гепатоцитів. HBs-антиген не володіє інфекційними

властивостями, проте є маркером присутності вірусу гепатиту В в організмі. Він виявляється як у гепатоцитах, так і в біологічних рідинах (крові, слині, сечі, фекаліях) хворих і вірусоносіїв.

HBc-антиген (cor-антиген) — внутрішній, є нуклеопротейном. Він міститься в серцевині віріонів, присутній в ядрах гепатоцитів хворих людей і не надходить у кров, тому цей антиген відсутній у наборі діагностичних тестів ВГВ. HBsAg свідчить про активну репродукцію вірусу.

HBe-антиген — також внутрішній, знаходиться між HBs- і HBc-антигенами. Асоційований з HBc-антигеном, відщеплюється від нього при проходженні крізь мембрану гепатоцитів, унаслідок чого його можна знайти у крові. У крові він визначається як окремий, самостійний антиген. Це антиген інфекційності. Вказує на активність вірусу і, крім того, на його високу вірулентність.

HBx-антиген — розташований поблизу оболонки віріона, його роль у генезі інфекції найменш вивчена. Можливо, він має відношення до ракової трансформації гепатоцитів.

В організмі хворих на гепатит В синтезуються антитіла до трьох антигенів — HBs, HBc, HBe.

Резистентність. Вірус відрізняється надзвичайно високою стійкістю до різних фізичних і хімічних факторів: низьких і високих температур (у тому числі кип'ятіння), багаторазового заморожування і відтавання, тривалого впливу кислого середовища. У зовнішньому середовищі при кімнатній температурі вірус гепатиту В може зберігатися до декількох тижнів (у плямах крові, на лезі бритви, кінчику голки та ін.). У сироватці крові при температурі 30 °C інфекційність вірусу зберігається протягом шести місяців, при температурі –20 °C — близько 15 років; у сухій плазмі — 25 років. Інактивується при автоклавуванні протягом 30 хвилин, стерилізації сухим жаром при температурі 160 °C протягом 60 хвилин, прогріванні при 60 °C протягом 10 годин. Вірус чутливий до формаліну, хлораміну, перекису водню.

Епідеміологія. На сьогодні в усьому світі налічують 2 млрд інфікованих, у тому числі 350 млн вірусоносіїв, що, за даними ВООЗ, становить від 0,1 до 20% населення різних країн або регіонів. Особливістю вірусу є його висока контагіозність

(заразність), яка перевищує контагіозність ВІЛ у 100 разів. Для зараження вірусом досить 10–100 вірусних частинок.

Основними *джерелами* є хворі з гострим і хронічним гепатитами, цирозом печінки і так звані «здорові» вірусоносії. Найбільшу епідеміологічну небезпеку становлять «носії» ВГВ, особливо при наявності НВеАg в крові. У крові хворого вірус з'являється до прояву хвороби ще в інкубаційному періоді до виникнення клінічних симптомів і біохімічних зрушень у крові. Кров залишається заразною протягом усього гострого періоду хвороби, а також при хронічних формах. Вірус присутній не тільки в крові, але і в різних біологічних рідинах — слині, сечі, жовчі, грудному молоці, слюзах, спермі, вагінальному секреті, менструальній крові та ін. Однак тільки кров, сперма і, ймовірно, слина представляють реальну епідеміологічну небезпеку, тому що в інших рідинах концентрація вірусу дуже мала.

Механізми передачі вірусу. Основний механізм — парентеральний (зараження при лікувально-діагностичних маніпуляціях, які супроводжуються порушенням цілісності шкірного або слизового покриву через медичний, стоматологічний, гінекологічний, манікюрний та інший інструментарій, трансфузії крові та її препаратів). Однак можливі контактний статевий, контактний побутовий і вертикальний механізми передачі вірусу. На побутовому рівні вірус передається через контаміновані вірусом різні предмети гігієни (леза та манікюрні приладдя, зубні щітки, забруднені рушники тощо). У передачі ВГВ значне місце займають немедичні інвазивні процедури: введення психоактивних препаратів, нанесення татувань, виконання ритуальних обрядів та інших маніпуляцій (проколи мочки вуха, косметичні процедури та ін.).

Патогенез. Оскільки входними воротами для вірусу гепатиту В є кровоносні судини, вірус одразу ж потрапляє у кров, з якої розноситься по всьому організму, фіксуючись насамперед на гепатоцитах. Взаємодія вірусу з гепатоцитом відбувається в кілька стадій: 1) інтеграція (вірус інтегрує в гепатоцити, вбудовується в склад ДНК гепатоцитів); 2) реплікація (інтегрований вірус може реплікуватися, тому кожен носій у принципі може виділяти в біологічні рідини вірус). Однак вірус гепатиту В не володіє

прямою цитопатичною дією, тому репродукція вірусу не супроводжується цитолізом. Патологічний процес у печінці виникає не з моменту проникнення збудника в гепатоцити, а тільки після розпізнавання імуніцитами його антигенів на зовнішній мембрані цих клітин. Таким чином, ураження клітин печінки при гепатиті В є імунізомовленим.

При гострих формах гепатиту В пригнічується активність *T*-хелперів, при хронічних — *T*-супресорів. При пригніченні *T*-хелперів порушується розпізнавання вірусних антигенів, що в підсумку призводить до пригнічення антитіло утворення. При стабільному пригніченні *T*-супресорів формуються умови для розвитку автоімунних реакцій, спрямованих проти власних клітинних антигенів і, перш за все, печінкового ліпопротеїну. При ураженні HBV макрофагів так само, як і *T*-хелперів, виникають дефекти в системі розпізнавання антигенів, що супроводжується розвитком імунідефіцитних станів, які є основною причиною персистуючих форм гепатиту В.

Найбільш значимий патогенетичний фактор при вірусному гепатиті В — загибель заражених гепатоцитів внаслідок атаки власними імунними агентами. Масивна загибель гепатоцитів призводить до порушення функцій печінки, перш за все — детоксикаційної, меншою мірою — синтетичної.

Клініка. Інкубаційний період складає від 2 до 6 місяців. Інфекційний процес починається з моменту потрапляння вірусу в кров. З крові вірус потрапляє в печінку, де відбувається прихована фаза розмноження і накопичення вірусних частинок. При досягненні певної концентрації вірусу в печінці розвивається гострий гепатит В. Іноді гострий гепатит проходить для людини практично непомітно і виявляється випадково, іноді протікає в легкій безжовтяничній формі — виявляється тільки нездужанням і зниженням працездатності.

Періоди в розвитку гострого гепатиту: переджовтяничний (продромальний), жовтяничний і видужання.

Переджовтяничний період захворювання, що триває 1–4 тижні, характеризується поступовим початком. У хворих спостерігається біль у суглобах, переважно в нічний час доби, висип, свербіж шкіри. Характерні астеновегетативний синдром

(слабкість, підвищена стомлюваність, головний біль); диспепсичний синдром (нудота, блювання, зниження апетиту, метеоризм, відчуття важкості, іноді біль у правому підребер'ї).

Часто початок захворювання може характеризуватися лише потемнінням сечі (зазвичай за 2–3 дні до появи жовтяниці) або іктеричністю слизових. Температура тіла може бути нормальною або субфебрильною.

Жовтяничний період триває від декількох днів до декількох місяців, частіше 2–6 тижнів. З появою жовтяниці самопочуття хворих погіршується, жовтяниця прогресує, наростають явища інтоксикації: прогресують слабкість, головний біль, диспепсичні симптоми (анорексія, нудота, блювання), порушується сон, можуть з'явитися геморагічні явища (кров'янисті виділення з носа, кровоточивість ясен, мікрогематурія). Печінка збільшена, чутлива при пальпації, зберігається спленомегалія. Спостерігаються гіпотонія, брадикардія, зберігається відчуття тяжкості, біль в епігастральній ділянці та правому підребер'ї.

Період спаду жовтяниці більш тривалий, ніж період наростання. Поступово зникають усі ознаки захворювання, відновлюються функції печінки. У 1–3% випадків реєструються рецидиви захворювання.

Гострий гепатит В або поступово сходить нанівець з елімінацією вірусу і формуванням стійкого імунітету (функція печінки відновлюється через кілька місяців, хоча залишкові явища можуть супроводжувати людину все життя), або переходить у хронічну форму.

Хронічний гепатит В протікає хвилеподібно, з періодичними (іноді мають сезонний характер) загостреннями. Поступово гепатоцити замінюються на клітини стромы, розвивається фіброз і цироз печінки. Іноді наслідком хронічної HBV-інфекції буває первинноклітинний рак печінки. Приєднання вірусу гепатиту D до інфекційного процесу різко змінює перебіг гепатиту В і збільшує ризик розвитку цирозу. Як правило, у таких хворих рак печінки не встигає розвинутися.

Лабораторна діагностика. Полягає у виявленні HBs-, HBe-, HBe-антигенів за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) і у виявленні антитіл (анти-HBc- і анти-HBeімуноглобуліни).

Основний метод — виявлення HBs-антигену у крові на початку захворювання.

Лікування. Призначають протівірусні препарати прямої дії (ПППД): тенофовір або ентекавір, ламівудин, телбівудин, адефовір та ін. і імуномодулятори: інтерферон альфа-2а та пегільований інтерферон альфа-2а.

Профілактика. *Загальна, неспецифічна*, полягає в дотриманні правил стерилізації медичних інструментів, застосуванні одноразових шприців, інструментарію. Донорська кров має бути досліджена на HBs Ag і на антитіла до гепатиту В.

Специфічна профілактика. Беручи до уваги високий рівень захворюваності на гепатит В, а також те, що у світі дуже багато носіїв HBV, за рекомендацією ВООЗ щеплення проти гепатиту В є обов'язковими і мають проводитися на першому році життя.

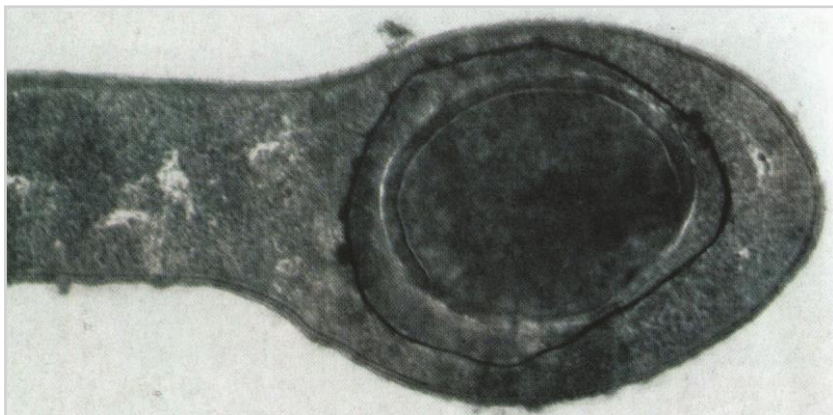
Широке застосування отримала генно-інженерна вакцина (рекомбінантна, дріжджова), яку отримують шляхом вбудовування гена, що відповідає за продукцію HBs Ag, в клітину дріжджів. Ця вакцина входить у календар обов'язкових щеплень багатьох країн світу, в тому числі України.



І. Д жгутики *Escherihia coli*. Електронна мікроскопія. $\times 150\,000$
(за А. А. Авакяном і співавт., 1972)



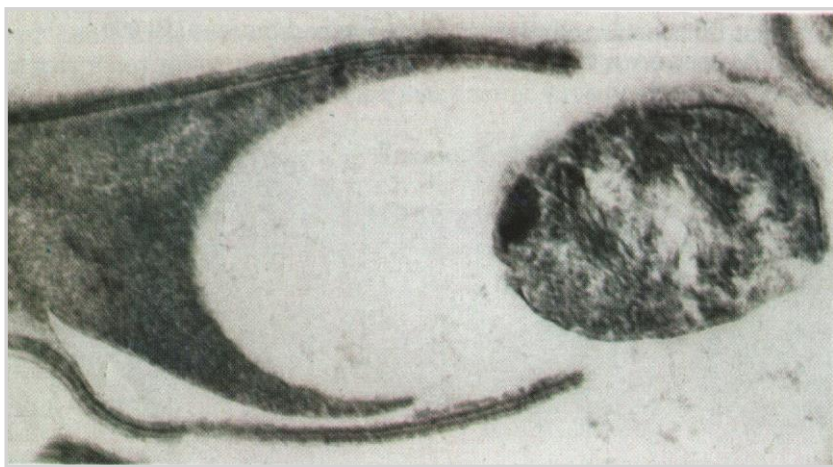
Іа. С пороутворення у *Clostridium tetani*. Стадія утворення передспори.
Електронна мікроскопія. $\times 95\,000$ (за
А. А. Авакяном і співавт., 1972)



Пб. Ф ормування оболонки спори *Clostridium tetani*.

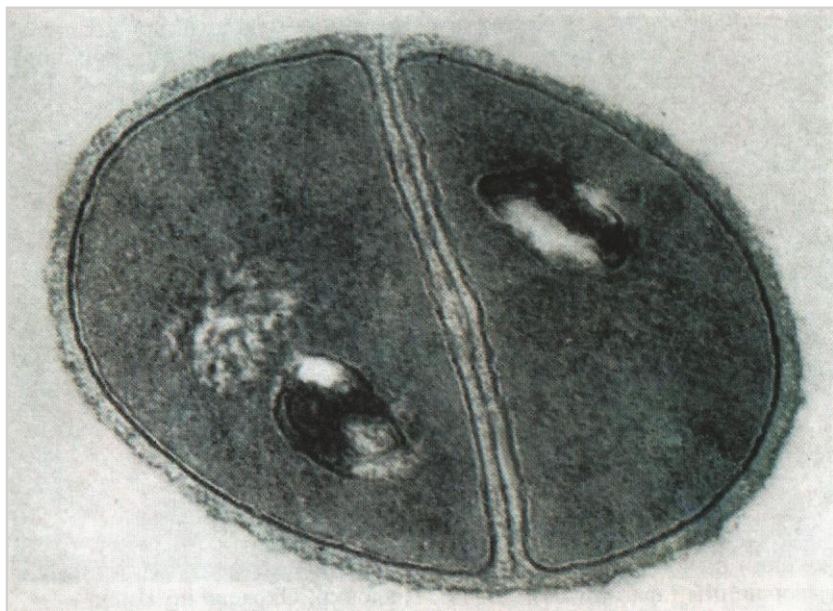
Електронна мікроскопія. $\times 95\,000$

(за А. А. Авакяном і співавт., 1972)

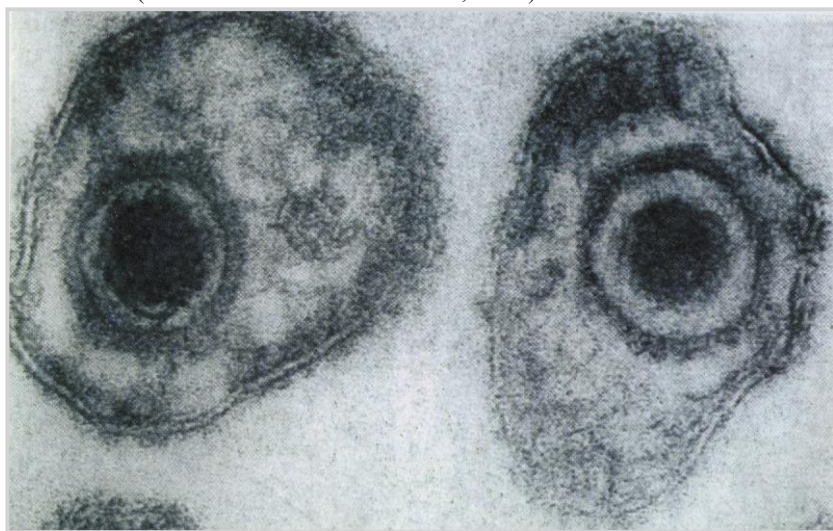


Пв. Вихід зрілої спори *Clostridium tetani*. Електронна мікроскопія.

$\times 95\,000$ (за А. А. Авакяном і співавт., 1972)

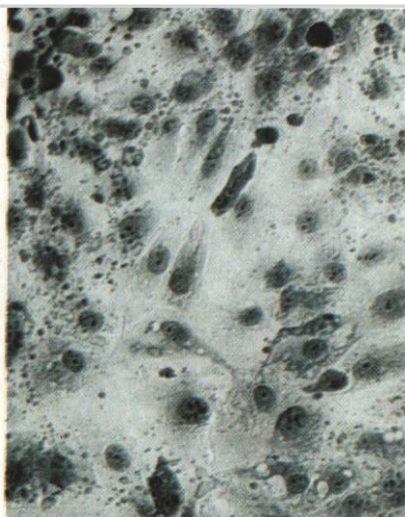
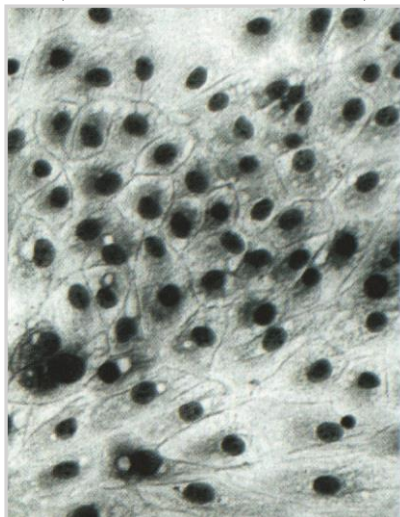


III. Поділ клітини *Staphylococcus aureus*. Електронна мікроскопія. $\times 70\,000$ (за А. А. Авакяном і співавт., 1972)



IV. Поліморфні віріони вірусу простого герпесу (ультратонкий зріз). Електронна мікроскопія. $\times 400\,000$

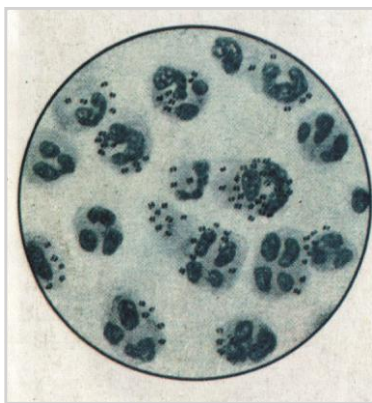
(за А. Ф. Биковським, 1975)



V. Нативна культура
перещеплених клітин RES.
Електронна мікроскопія. $\times 200$
(за А. Ф. Биковським, 1975)

Цитопатичний ефект вірусу
кліщового енцефаліту на культуру
перещеплених клітин RES.

Електронна мікроскопія. $\times 200$ (за
А. Ф. Биковським, 1975)



VI. Гonoкoкки у гної
(незавершений фагоцитоз).
Забарвлення метиленовим
синім



VII. Мікроколонії
туберкульозної палички.
Забарвлення за Цілем –
Нільсеном



VIII. Сибірковий карбункул на передпліччі (за Р. Емондом, 1998)



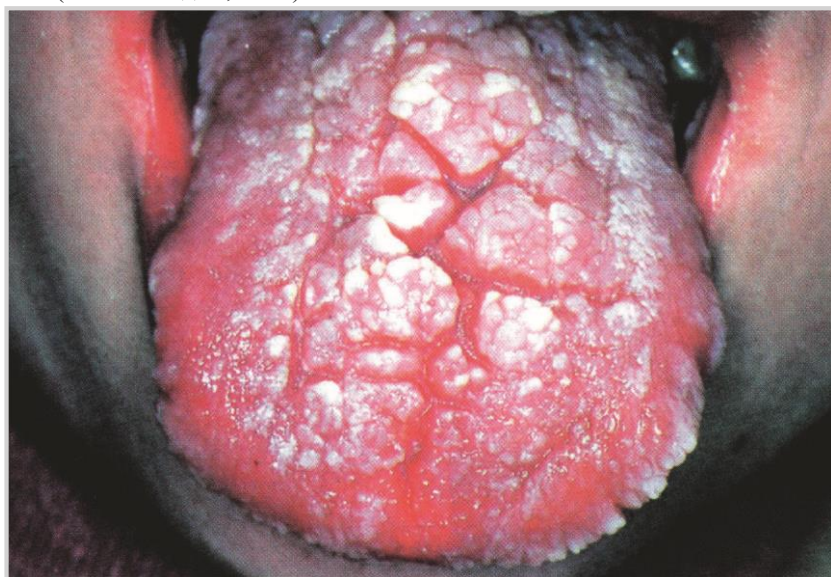
IX. Опістотонус у дитини (за Р. Емондом, 1998)



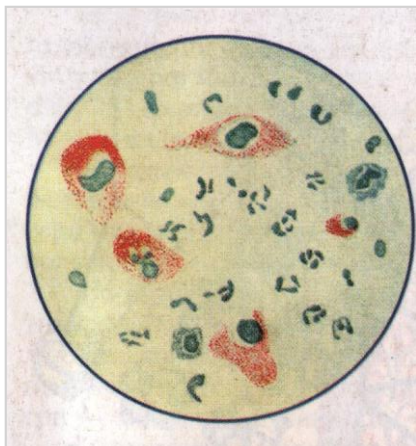
Ха. Первинний сифіліс: твердий
шанкр (за Р. Емондом, 1998)

Хб. Третинний сифіліс: гума

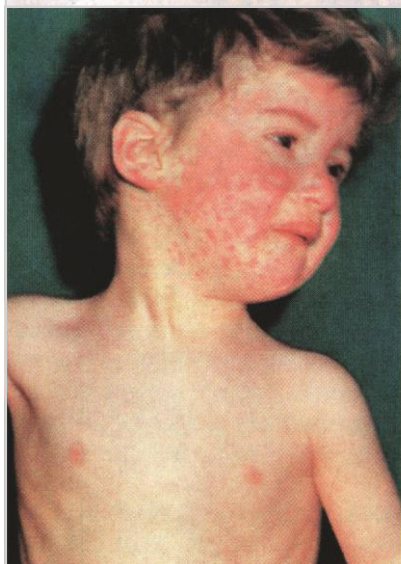
(за Р. Емондом, 1998)



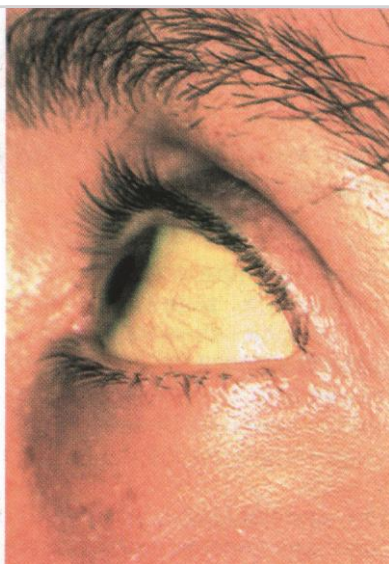
XI. Хронічний кандидоз роту (за Р. Емондом, 1998)



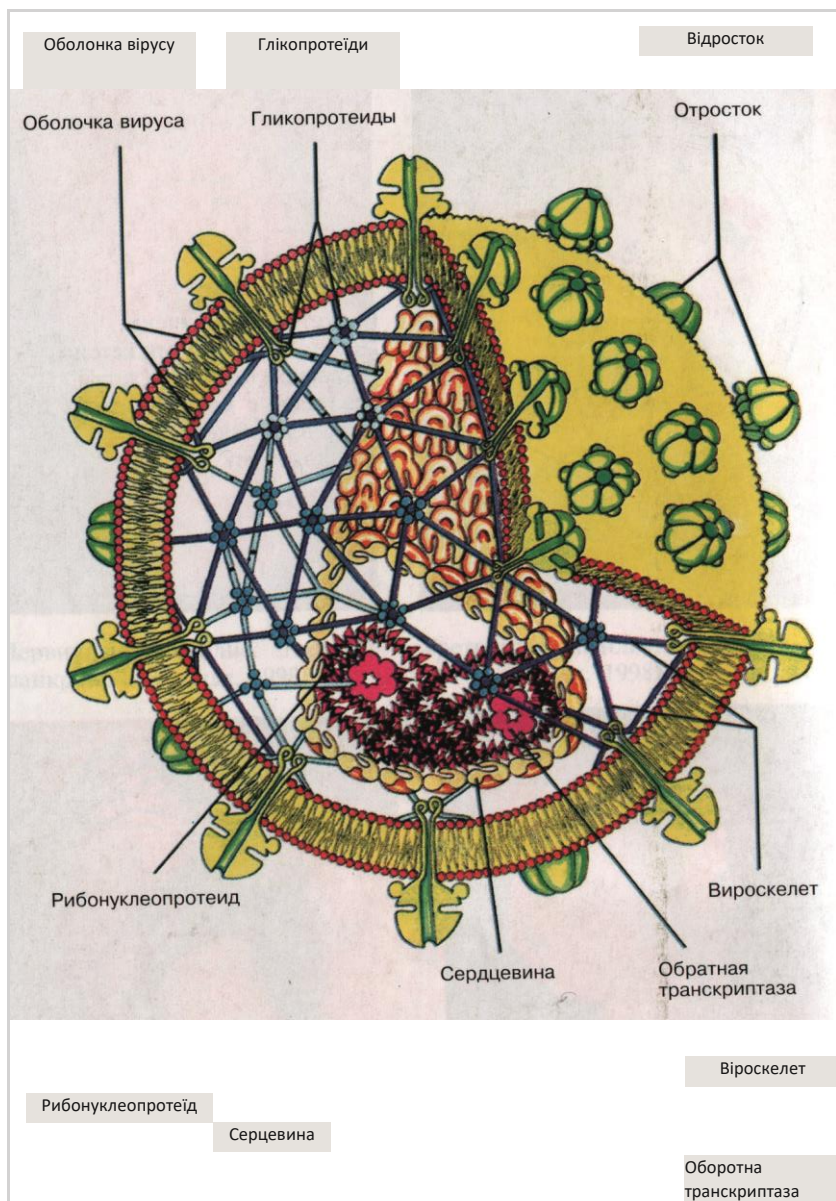
ХІІ. Рикетсії Провачека.
Перитонеальний рикетсіоз у
морської свинки. Клітини
мезотелію з дрібними формами
рикетсій. Забарвлення за
Здродовським



ХІІІ. Висипання при кору
(за Р. Емондом, 1998)



ХІV. Жовтяничність склер при
вірусному гепатиті
(за Р. Емондом, 1998)



XV. Молекулярна модель вірусу імунодефіциту людини

Вірус гепатиту D

Вірусний гепатит D (VHD) (дельта-гепатит) — інфекційне ураження печінки, коінфекція або суперінфекція вірусного гепатиту B, що значно погіршує його перебіг і прогноз. Належить до групи трансфузійних гепатитів.

Дельта-вірус вперше був виявлений М. Різетто і співроб. у 1977 р. в ядрах гепатоцитів у хворих на хронічний гепатит B.

Таксономія. Вірус належить до родини *Togaviridae*, роду *Deltavirus*.

Морфологія. Вірус має сферичну форму, діаметр складає 36 нм. Серцевина містить РНК і внутрішній білок (D-антиген), який являє собою єдиний вірус-специфічний продукт генома дельта-вірусу. Це дефектний вірус, який не має власної оболонки, тому для прояву патогенної дії ВГД має використовувати оболонку вірусу гепатиту B. Зовнішня оболонка ВГД містить HBs-антиген.

Епідеміологія. Епідеміологія гепатиту, що викликається дельта-вірусом, практично не відрізняється від епідеміології гепатиту B. Дельта-вірус виділяється тільки від тих пацієнтів, що інфіковані вірусним гепатитом B.

Механізм зараження — такий самий, як при гепатиті B — парентеральний. Ризик зараження особливо великий для постійних реципієнтів донорської крові або її препаратів, для осіб, що піддаються частим парентеральним втручанням, а також для наркоманів, які вводять наркотики внутрішньовенно. Зараження найчастіше відбувається в хірургічних, туберкульозних відділеннях, центрах гемодіалізу. Можлива трансплацентарна передача вірусного гепатиту D від вагітної до плода.

Патогенез. Збудник вбудовується в геном вірусу гепатиту B, впливаючи на його синтез і посилюючи реплікацію останнього. Захворювання може виявлятися у вигляді суперінфекції в тих випадках, коли вірус гепатиту D потрапляє в організм людини, раніше зараженої вірусом вірусного гепатиту B, або коінфекції — при одночасному зараженні вірусами гепатиту B і D. Реплікація вірусу гепатиту D відбувається в клітинах печінки. Патогенез пошкодження гепатоцитів при цьому захворюванні до кінця не вивчений, ймовірно, вірус має безпосередню цитопатичну дію на клітини печінки. Патоморфологічно вірусний гепатит D не має

специфічних ознак, що відрізняють його від вірусного гепатиту В, але характеризується вираженою картиною некрозу, яка переважає над запальною реакцією. В гепатоцитах спостерігають масивний некроз і дрібнокрапельне ожиріння. Взаємодія вірусів вірусного гепатиту В і вірусного гепатиту D ускладнює патологічний процес і веде до розвитку гострої печінкової недостатності або хронізації.

Клініка. Інкубаційний період такий самий, як при гепатиті В і становить у середньому 60–90 днів. Клінічний перебіг захворювання аналогічний клінічним проявам вірусного гепатиту В, але з переважанням тяжкого перебігу з вираженою недостатністю функції печінки і розвитком великого числа хронічних форм, що ведуть до швидкого формування цирозу печінки.

Лабораторна діагностика. Матеріал для дослідження — сироватка крові. *Серологічний метод* базується на виявленні антитіл до антигену вірусу в ІФА або РІА. Для виявлення РНК вірусу гепатиту D застосовують *метод ПЛР*.

Профілактика. *Загальна профілактика* аналогічна до профілактики при вірусному гепатиті В. Серед осіб із хронічною ВГВ-інфекцією вкрай важливе дотримання умов, спрямованих на недопущення зараження вірусним гепатитом D. Важливе значення має застосування безпечної в епідеміологічному відношенні крові та її препаратів, а також запобігання інструментальному зараженню вірусним гепатитом D.

Специфічна профілактика. Вакцинація груп ризику проти вірусного гепатиту В є профілактичним заходом і для вірусного гепатиту D, оскільки вірус гепатиту D не здатний розмножуватися без вірусу гепатиту В. Але ні вакцина, ні введення імуноглобуліну не можуть забезпечити попередження інфікування осіб з хронічним вірусним гепатитом В вірусним гепатитом D.

Вірус гепатиту С

Вірус гепатиту С (ВГС) (вірусний гепатит ні А, ні В, сироватковий, посттрансфузійний) викликає захворювання, що характеризується переважним розвитком хронічних форм гепатиту з виходом у цироз і первинну карциному печінки.

Таксономія. Родина *Flaviridae*, рід *Hepacivirus*.

Морфологія. Належить до складних вірусів. Віріони сферичної форми, діаметром 35–50 нм, оточені суперкапсидом. Геном представлений ондонитковою РНК.

Резистентність. При негативних температурах вірус зберігає активність роками, при кип'ятінні інактивується протягом двох хвилин, швидко руйнується під впливом ультрафіолетового випромінювання. При кімнатній температурі ВГС стійкий як мінімум 16 годин, але не більше чотирьох діб. Особливу небезпеку становлять засохлі непомітні краплі крові, шприци, леза для гоління, стоматологічні та гінекологічні інструменти, машинки для нанесення татуювань, пістолети для пірсингу. У плазмі, тромбоцитарній і еритромасі, у крові для переливання вірус гепатиту виживає кілька років, тому необхідно своєчасно обстежувати донорів і не допускати попадання інфікованих продуктів у банк крові. ВГС чутливий до дезінфікуючих засобів і антисептиків (соляна, хлорна і фосфорна кислота, перекис водню, октенисепт, хлоргексидинабіглюконат, мірамістин, етиловий спирт та спиртовмісні розчини).

Епідеміологія. Гепатит С за своєю поширеністю не тільки не поступається ВІЛ-інфекції, але і набагато перевершує її. *Джерело інфекції* — інфікована людина. Збудник передається так само, як вірус гепатиту В (HBV) і ВІЛ. Однак структура шляхів зараження має свої особливості. Це пов'язано з відносно невисокою стійкістю вірусу у зовнішньому середовищі і досить великою інфікувальною дозою, необхідною для зараження. ВГС передається насамперед через заражену кров і, меншою мірою, через інші біологічні рідини людини. Вірус у хворих і носіїв виявляється в 100% випадків у крові (2/3 всіх посттрансфузійних гепатитів викликає HCV), в 50% — у слині, в 25% — у спермі, в 5% — у сечі. Це і визначає шляхи зараження.

Таким чином, *основний механізм передачі вірусу* — парентеральний. Найбільш часто хворіють особи після повторних переливань крові. Хворий виділяє вірус гепатиту С за кілька тижнів до появи клінічних ознак і протягом 10 тижнів після початку проявів. Резервуар і джерело інфекції — хворі на хронічні та гострі форми хвороби, що перебігають як з клінічними проявами, так і безсимптомно. Сироватка і плазма крові

інфікованої людини заразні протягом періоду, що починається з одного або декількох тижнів до появи клінічних ознак хвороби, і можуть містити вірус невизначено довгий час.

До груп підвищеного ризику відносять осіб, яким багаторазово переливали кров і її препарати, а також осіб, які мають в анамнезі масивні медичні втручання, пересадку органів від донорів із ВГС-позитивною реакцією і багаторазові парентеральні маніпуляції, особливо при повторному використанні нестерильних шприців і голок. Поширеність вірусного гепатиту С серед наркоманів дуже висока (70–90%); цей шлях передачі є найбільшою небезпекою в поширенні захворювання. Ризик передачі вірусу підвищують процедури гемодіалізу, нанесення татуювань, порушення цілісності шкіри при ін'єкціях. Однак у 40–50% хворих не вдається виявити ніяких парентеральних факторів ризику, і спосіб передачі вірусу при цих «спорадичних» випадках залишається невідомим.

Патогенез. Залишається погано вивченим. Прямій цитопатичній дії вірусу на гепатоцити відводиться незначна роль, причому тільки при первинній інфекції. Основні ураження різних органів і тканин при вірусному гепатиті С обумовлені імунологічними реакціями. Доведена реплікація вірусу поза печінкою — в тканинах лімфоїдного та нелімфоїдного походження. Розмноження вірусу в імунокомпетентних клітинах (моноцитах) призводить до порушення їх імунологічних функцій. Висока хронізація вірусного гепатиту С пояснюється відсутністю формування достатнього захисної імунної відповіді, тобто утворення специфічних антитіл. У інфікованих осіб відбувається постійна швидка мутація вірусу гепатиту С, особливо поверхневих білків вірусу, що не дозволяє повністю реалізуватися і клітинним ланкам імунітету.

Таким чином, провідні чинники в патогенезі ВГС — постійна неконтрольована реплікація вірусу; активна, але неефективна гуморальна імунна відповідь. Ці фактори сприяють утворенню значної кількості перехресно реагуючих автоантитіл і поліклональній гаммаглобулінопатії, що реалізується у вигляді великого числа автоімунних захворювань, асоційованих із персистенцією вірусного гепатиту С.

Клініка. Інкубаційний період складає 2–13 тижнів, однак залежно від шляху передачі може подовжуватися до 26 тижнів. Клінічні прояви ВГС у більшості випадків значно відстрочені в часі або настільки мало виражені, що хворий і сам може не помітити, що в його організмі оселився «ласкавий» вірусвбивця, як прийнято називати вірус гепатиту С.

Гостра інфекція протікає переважно в субклінічній безжовтяничній формі, що становить до 95% всіх випадків гострого вірусного гепатиту С. У частині випадків маніфестацію гострої інфекції супроводжують тяжкі автоімунні реакції — апластична анемія, агранулоцитоз, периферична невропатія. Ці процеси пов'язані з позапечінковою реплікацією вірусу і можуть завершитися загибеллю хворих до появи значущих титрів антитіл.

Для клінічної симптоматики вірусного гепатиту С характерні зміна консистенції і розмірів печінки. При активному процесі печінка зазвичай збільшена і болюча при пальпації. Інші прояви включають спленомегалію, диспепсичний та астеничний синдроми, жовтяницю, артралгії та міалгії, кардіти, васкуліти, легеневі ураження, анемії та ін. Ускладнення хронічного процесу — цироз і первинна карцинома печінки.

Лабораторна діагностика. Матеріал для дослідження — сироватка крові. Метод діагностики — *серологічний*, спрямований на виявлення антитіл до ВГС у реакціях ІФА і ПЛР. Для підтвердження результатів ІФА, а також при обстеженні пацієнтів, що не належать до основних груп ризику, застосовують *метод рекомбінантного імуноблотингу*, що дозволяє ефективно виключити несправжньопозитивні результати ІФА.

Лікування. Етіотропна терапія відсутня. Основні патогенетичні засоби — інтерферон, продукція якого при хронічних гепатитах порушена, та індуктор його ендогенного синтезу аміксин у поєднанні з рибавірином.

Профілактика. *Загальна профілактика* — освітня робота (безпечний секс серед молоді, застосування індивідуальних шприців і голок серед наркоманів), заходи щодо попередження інструментального зараження вірусним гепатитом С. При проведенні медичних маніпуляцій пацієнти мають цікавитися способом стерилізації інструментарію і можливістю використання

одноразових інструментів. Аналогічним способом потрібно вести себе при відвідуванні косметолога, манікюрних салонів, салонів пірсингу і татуювань. Якщо немає впевненості у стерильності використовуваних інструментів — краще утриматися від проведення процедури. При необхідності переливання крові, плазми або маси формених елементів крові, а також при необхідності пересадки донорських органів обов'язково потрібно перевірити статус донора.

Специфічна профілактика не розроблена. Створення ВГСвакцини неможливе у зв'язку з наявністю великої кількості підтипів (більше 90) і мутантних різновидів вірусного гепатиту С, а також короточасним віруснейтралізуючим ефектом антитіл.

Ентеровіруси

Ентеровіруси (лат. *enteroviruses* — кишкові віруси) — група РНК-вмісних вірусів, що викликають тяжкі захворювання людини і тварин (мавп, свиней, птахів тощо), які характеризуються різноманіттям клінічних проявів. Кількість ентеровірусів нині важко визначити, адже постійно відкриваються нові представники, а класифікація вірусів неодноразово переглядалася.

Таксономія. Ентеровіруси належать до родини *Picornaviridae*, роду *Enterovirus*. До основних представників ентеровірусів людини належать вірус поліомієліту, вірус гепатиту А, віруси Коксаки, вірус ЕЧНО та ін.

Загальні властивості ентеровірусів людини

Морфологія. Ентеровіруси належать до дрібних вірусів (від 15 до 35 нм), містять одноланцюгову РНК, яка оточена ікосаедричним капсидом. Зовнішньої ліпідної оболонки не мають.

Резистентність. Ентеровіруси стійкі до заморожування і деяких хімічних дезінфікуючих засобів: ефіру, 70% спирту, лізолу. У фекаліях можуть зберігати життєздатність більше півроку. Стійкі до дії кислого сере довища, в тому числі шлункового соку. Зберігають життєздатність при кімнатній температурі кілька днів.

Інактивація ентеровірусів відбувається при нагріванні до 50 °С, при висушуванні, дії ультрафіолету, дезінфекції розчином формальдегіду (0,3%), хлорвмісними засобами.

Епідеміологія. Ентеровіруси поширені повсюдно. Понад 90% інфекцій, викликаних вірусом поліомієліту, і понад 50% інших ентеровірусних інфекцій протікають приховано.

Резервуаром і джерелом ентеровірусних інфекцій є хвора людина або носій. Заразність відзначається протягом тижнів і місяців, пік виділення збудника припадає на перші дні клінічних проявів. Ентеровірусні інфекції відзначаються переважно у дітей молодшого віку.

Механізми зараження: фекально-оральний (аліментарний шлях), рідше аерогенний. Найчастіше зараження відбувається при вживанні в їжу забруднених вірусами овочів. Віруси потрапляють на овочі та фрукти при використанні як добрива незнезаражених стічних вод. Деякі ентеровіруси виділяються із секретом слизових оболонок дихальних шляхів, що може сприяти реалізації аерозольного механізму передачі. Відзначаються випадки зараження контактно-побутовим шляхом (забруднені руки, предмети побуту, особистої гігієни). У разі зараження ентеровірусною інфекцією вагітної жінки можлива вертикальна передача збудника дитині. Природна сприйнятливість людини до ентеровірусів висока, імунітет зазвичай типоспецифічний, у рідкісних випадках може відзначатися перехресний.

Клініка. Ентеровірусні інфекції відрізняються поліморфізмом клінічної симптоматики. До типових форм перебігу ентеровірусної інфекції відносять герпангину, епідемічну міалгію, екзантему, асептичний серозний менінгіт. Крім того, захворювання може протікати в катаральній, енцефалічній, спінальній (поліомієлітоподібній) формі. До атипових форм належить ентеровірусний увеїт, нефрит, панкреатит, енцефаломіокардит новонароджених.

Інкубаційний період ентеровірусних інфекцій може тривати 2–7 днів. Клініка настільки різноманітна, що можна припустити присутність кількох різних патологій. Найпоширеніші ознаки: інтоксикація, підвищення температури, катаральна та абдомінальна симптоматика, поліморфний висип.

Ускладнення ентеровірусних інфекцій. Ентеровірусна інфекція, що протікає у формі менінгіту, менінгоенцефаліту, енцефаломіокардиту новонароджених, може ускладнитися набряком мозку, епілептоїдними нападами, психічними розладами. Тяжко протікаюча інфекція може сприяти розвитку пневмонії, гострої дихальної недостатності.

Лабораторна діагностика. Основним методом специфічної діагностики ентеровірусів є виявлення чотирьохкратного наростання титру антитіл до збудника в парних сироватках. Антитіла виявляють за допомогою РЗК і РГГА.

Лікування. Етіотропне лікування не розроблене, терапія включає застосування дезінтоксикаційної терапії і симптоматичних засобів за показаннями. Тяжка форма інфекції з ураженням нервової системи є показанням до призначення кортикостероїдних препаратів і сечогінних засобів для корекції водно-електролітного і кислотно-лужного балансу. При розвитку загрозливих для життя станів може знадобитися інтенсивна терапія і реанімаційні заходи. Розвиток вторинної бактеріальної інфекції є показанням до призначення курсу антибіотикотерапії відповідно до чутливості бактерій до препаратів.

Профілактика. *Загальна профілактика* ентеровірусних інфекцій включає заходи з контролю над забрудненням об'єктів довкілля каналізаційними відходами, дотриманням санітарногігієнічних вимог при знешкодженні стічних вод, постачанням населенню харчових продуктів із належною мірою епідемічної безпеки. Індивідуальна профілактика полягає у строгому дотриманні правил особистої гігієни, необхідній обробці харчових продуктів.

Специфічна профілактика ентеровірусних інфекцій (за винятком поліомієліту, гепатиту А) не розроблена. Дітям до трьох років, які мали контакт із хворим, призначається інтерферон і імуноглобулін інтраназально на сім днів.

Вірус поліомієліту

Поліомієліт (від грец. *polio* — сірий і *myelos* — спинний мозок) — гостре вірусне захворювання, що характеризується ураженням сірої речовини спинного мозку, яке призводить до

паралічів, а також запальними змінами слизової оболонки кишечника і носоглотки, що протікають подібно до ГРЗ або кишкової інфекції.

Поліомієліт відомий вже багато тисячоліть. Вірусну етіологію поліомієліту встановили К. Ландштайнер і Г. Поппер (1908).

Таксономія. Родина *Picornaviridae*, рід *Enterovirus*. Вірус поліомієліту належить до групи ентеровірусів (кишкових вірусів) у зв'язку з тим, що в організмі сприйнятливої людини він розмножується в клітинах стінки кишечника та інших відділах травного тракту. *Pico* — означає маленький, *rna* — РНКвмісний.

Морфологія. Збудник поліомієліту — дрібний вірус, розміром 17–30 нм, належить до простих вірусів (не має суперкапсидної оболонки). Віріон складається з одониткової РНК, яка оточена капсидом. Тип симетрії — ікосаедричний (зовні нагадує ягоду малини).

Антигенна структура. Існує три антигенних типи вірусу поліомієліту (I, II, III), що відрізняються один від одного за ступенем патогенності для людини.

Під час епідемічних спалахів найчастіше виділяють віруси поліомієліту I типу (до 95% випадків). Вони ж мають найбільшу патогенність, із ними пов'язують розвиток паралітичної форми поліомієліту. Віруси II типу виявляються в 10–12% випадків, викликають латентну форму поліомієліту, віруси III типу епідемії викликають рідко, викликають в основному спорадичні захворювання.

Кожен із штамів вірусу поліомієліту забезпечує довічний захист від повторного захворювання, але не гарантує від захворювання, викликаного іншим штамом, тому вакцини від поліомієліту включають усі три типи вірусу.

Культивування. Вірус поліомієліту культивують у культурі тканин із нирок мавп або ембріона людини, на перещеплюваних культурах клітин HeLa, а також на спеціальних середовищах, що складаються з сироваток крові мавп і подрібненого мозку 10–12-денних курячих ембріонів. Присутність вірусу в клітинах визначають за ЦПД (цитопатичною дією), яка виявляється в дрібнозернистій деструкції клітин і бляшкоутворенні.

Резистентність. Вірус поліомієліту досить стійкий у зовнішньому серед овищі, може зберігатися протягом трьох місяців у стічних водах і протягом шести місяців — у випорожненнях. В умовах низьких температур вірус здатний довго зберігати свої інфікуючі властивості. Оскільки вірус не має в своєму складі ліпідів, він є досить стійким до дії розчинників і кислого середовища. Однак він швидко гине при кип'ятінні, під дією ультрафіолету, при впливі більшості дезінфектантів (крім етилового спирту).

Епідеміологія. Людина є єдиним природним джерелом цього вірусу. *Механізми передачі вірусу* — фекально-оральний і контактно-побутовий. Основний механізм — фекально-оральний (хворий виділяє збудника поліомієліту з фекаліями, сечею і блювотними масами і зараження відбувається при попаданні фрагментів цих субстанцій у шлунково-кишковий тракт іншої людини).

При *фекально-оральному механізмі* характерні такі шляхи передачі:

» *аліментарний* (харчовий) — є найбільш важливим в епідеміологічному плані. Передача інфекції відбувається в результаті обсіменіння продуктів харчування частинками вірусу, які можуть бути занесені при недотриманні особистої гігієни, при недостатньому санітарному та гігієнічному контролі;

» *водний* — зустрічається досить рідко. Проте при значному забрудненні водних джерел стічними водами, каналізаційними водами та іншими нечистотами він може служити джерелом поширення інфекції.

При *контактно-побутовому механізмі* зараження відбувається через предмети побуту. Контакт із предметами, забрудненими вірусом, сам по собі не несе небезпеки, однак при недостатньому дотриманні особистої гігієни вірус із шкіри рук може потрапити на слизові оболонки рота, тобто в серед овище, сприятливе для його розвитку.

У деяких випадках виділяють ще і можливість аерозольної передачі інфекції, тобто разом із частинками слини і мокротиння, що виділяються при кашлі, чханні, розмові. Однак цей шлях

передачі має значення тільки на початкових стадіях захворювання і є небезпечним лише за умови досить близького контакту.

Патогенез. Вірус поліомієліту здатний вражати слизові оболонки шлунково-кишкового тракту, які і є вхідними воротами для інфекції. Після проникнення в клітини травного тракту вірус починає розмножуватися, після достатнього накопичення вірусних частинок у клітинах хазяїна відбувається вихід збудника з подальшим ураженням лімфоїдної тканини кишечника. На 3–5 день після зараження виникає нетривала стадія віремії, тобто вихід вірусу в кров. У цей період у більшості випадків формуються специфічні антитіла, які успішно блокують розвиток вірусу і знищують його, що в результаті призводить до розвитку безсимптомної форми хвороби. Однак в окремих випадках виникає масивна вірусемія, яка може стати причиною розвитку більш тяжкої форми захворювання. На цій стадії вірус поліомієліту здатний проникати в нервові клітини сірої речовини спинного та головного мозку. Точний механізм інфікування ЦНС до цих пір залишається нез'ясованим. Ймовірно, проникнення вірусу обумовлено проходженням його через периферичні нервові закінчення з м'язів, куди він заноситься з потоком крові.

Таким чином, зараження відбувається через рот, вірус розмножується у кишечнику, надалі викликає ураження нервової системи.

Механізм дії вірусу. Вірус поліомієліту, в основному, вражає моторні і вегетативні нейрони. Дані клітини відповідальні за контроль регіональних рефлексів, довільні м'язові рухи, а також за регуляцію вегетативних функцій деяких внутрішніх органів. Вірус поліомієліту здатний викликати запальний процес у задніх рогах спинного мозку, які відповідальні за сприйняття і передачу інформації про чутливість.

Поліовірус присутній у тканинах спинного мозку лише протягом перших кількох днів. Після закінчення цього терміну вірус не виявляється, однак запальна реакція триває і може тривати кілька місяців, викликаючи все більше ураження нейронів.

Клініка. Інкубаційний період складає від 2 до 35 днів (у середньому — близько двох тижнів), найбільш заразні хворі в кінці інкубаційного періоду і в перший тиждень клінічно вираженої

інфекції. Прояви поліомієліту можуть бути різними і значно варіювати за ступенем вираженості.

Клінічні форми поліомієліту: абортивна, паралітична, менингеальна (асептичний менингіт). Майже в 95% випадків виникає інاپарантна (безсимптомна) форма інфекції, при якій ніяких зовнішніх виявів захворювання немає.

Абортивна форма — характеризується загальними неспецифічними ознаками вірусної інфекції. Для неї характерний гострий раптовий початок із підвищенням температури тіла, нездужанням, головним болем, втратою апетиту і низкою інших неспецифічних виявів («мала хвороба»). Через 1–2 дні симптоми зникають і на цьому етапі захворювання може бути закінчене. Абортивний поліомієліт виникає найчастіше.

Паралітична форма. В іншому випадку через один-сім днів удаваного благополуччя самопочуття змінюється поверненням хвороби з більш вираженими симптомами. Через кілька днів температура падає, розвиваються паралічі, переважно нижніх кінцівок («велика хвороба»). Паралітична форма поліомієліту виникає при ураженні рухових нейронів сірої речовини спинного мозку, довгастого мозку, а в окремих випадках — кори головного мозку. Смерть може настати від паралічу дихальної мускулатури. Вона ніколи не буває менше за 5–10% від загальної кількості хворих, але може сягати 50%. Водночас паралічі кінцівок є причиною довічної інвалідності 30–40% хворих.

Менингеальна форма (асептичний менингіт) — виникає при запаленні мозкових оболонок, викликаному проникненням вірусу. Характеризується більш тяжким перебігом. Відзначається вкрай сильний головний біль (не зменшується під дією знеболювальних препаратів), ригідність потиличних м'язів, блювання.

Поліомієліт може протікати у вигляді кишкового розладу або без будь-яких виражених симптомів.

Імунітет. Віруснейтралізуючі антитіла з'являються незабаром після зараження, іноді до появи симптомів. Однак навіть висока концентрація антитіл у сироватці хворих не запобігає виникненню паралічів, якщо вірус уже проник у ЦНС. Антитіла зберігаються протягом усього життя. У перехворілих розвивається стійкий гуморальний імунітет тільки до того типу вірусу, який викликав

захворювання. Перехресний імунітет слабо виражений. У країнах з низьким рівнем санітарної культури поліомієліт є інфекцією дитячого віку. Всі жінки мають антитіла до поліомієліту в крові і передають їх плоду під час вагітності, забезпечуючи йому пасивний природний імунітет. Новонароджені вже з перших днів можуть заразитися вірусом, але це відбувається на фоні захисту материнськими антитілами, які зберігаються в організмі дитини три-п'ять тижнів. У результаті вірус розвивається тільки в клітинах кишечника, хвороба не прогресує і дитина стає на все життя імунною до поліомієліту.

При поліпшенні санітарно-гігієнічних умов діти практично не мають можливості заразитися вірусом і перенести в ранньому віці приховану інфекцію. Вони підростають, не маючи специфічних антитіл, і коли зустрічаються зі збудником, шанси розвитку хвороби збільшуються, якщо вчасно не проведена активна імунізація живою поліомієлітною вакциною. Крім того, на появу тяжких паралітичних форм хвороби впливає вік (паралітичний поліомієліт характерний в основному для підлітків і молодих людей), а також знижена імунна реактивність організму.

Лабораторна діагностика. Матеріалом для лабораторного дослідження є фекалії хворих, взяті протягом першого тижня захворювання; виділення носоглотки, взяті в перші три дні хвороби; дуже рідко — цереброспінальна рідина; при летальних випадках — головний і спинний мозок, м'язи, мигдалини, лімфатичні вузли, стінки кишечника.

Вірусологічний метод — зараження досліджуваним матеріалом, попередньо обробленим антибіотиками для пригнічення бактеріальної мікрофлори, культури клітин нирок мавп, нирок ембріона людини, перещеплюваних клітин амніону людини, Hela та ін. Індикацію вірусу проводять за ЦПД (виявляється в дрібнозернистій деструкції клітин і утворенні бляшок (зони зруйнованих клітин)).

Серологічний метод — спрямований на виявлення антитіл до вірусу поліомієліту в парних сироватках (першу беруть на початку захворювання, другу — через три-чотири тижні). Застосовують РГГА, РЗК, РБН. Проби вважаються позитивними, якщо

спостерігається підвищення титру антитіл до вірусу не менше ніж у чотири рази.

Біологічний метод — зараження білих мишей-сисунців у мозок.

Лікування. Специфічне лікування відсутнє. Застосовують симптоматичні препарати у поєднанні з фізіопроцедурами, що дозволяє прискорити процес одужання і відновлення, а також знизити ризик розвитку ускладнень. Фізіотерапія сприяє активації регенераторного потенціалу організму, дозволяє усунути деякі несприятливі симптоми, а також уповільнює процеси атрофії і деформації кінцівок.

Екстрена специфічна профілактика — введення людського імуноглобуліну, який при своєчасному призначенні перешкоджає розвитку паралітичної форми. Однак він не усуває виникнення інапарантної форми. При появі клінічних симптомів хвороби імуноглобулін неефективний. Термін збереження штучного пасивного імунітету — три тижні.

Профілактика. *Специфічна профілактика* поліомієліту здійснюється за допомогою двох типів вакцин: інактивованої (застосовується парентерально — у вигляді ін'єкції) та живої (застосовується перорально).

Інактивована поліомієлітна вакцина (формалінізована) — ІПВ — створена американським вірусологом Дж. Солком, була першою вакциною від поліомієліту. Її широке застосування було розпочато в 1950 р. Вона високоімуногенна, викликає утворення імуноглобулінів М і G, що перешкоджають проникненню вірусу в ЦНС, але під її дією практично не виробляються секреторні імуноглобуліни А (антитіла, синтезовані на поверхні слизової оболонки шлунково-кишкового тракту). З цієї причини після вакцинації, незважаючи на те, що людина є захищеною від проникнення вірусу в ЦНС, існує певний ризик інфікування «диким» вірусом поліомієліту та розвитку вірусу в клітинах слизової оболонки кишечника.

Оральна жива атенуйована (ослаблена) поліомієлітна вакцина — ОПВ створена американським вченим А. Себіним і вірусологами колишнього СРСР, володіє великим імунним потенціалом і є дуже ефективною. Застосування цього типу вакцини всередину через рот дозволяє імітувати натуральний шлях

надходження вірусу в організм. Крім М- і G-імуноглобулінів ця вакцина індукує утворення секреторних А-імуноглобулінів у слизовій оболонці травного тракту, особливо тонкого кишечника. У зв'язку з перевагами цієї вакцини (швидкий розвиток тривалого імунітету, зручність застосування (не потрібні ін'єкції), забезпечення високого рівня колективного імунітету саме вона знайшла сьогодні широке застосування.

В Україні також застосовують живу вакцину. Циркуляція вакцинних штамів серед населення приводить до створення колективного імунітету. Жива вакцина використовується для обов'язкової вакцинації населення відповідно до календаря обов'язкових щеплень і вводиться спочатку інтраназально у вигляді крапель немовлятам і у формі драже — дітям більш старшого віку.

Віруси Коксакі

Віруси Коксакі були виділені в 1948 р. у США в містечку Коксакі з випорожнень хворих дітей.

Таксономія. Віруси Коксакі належать до родини *Picornaviridae*, роду *Enterovirus*. Залежно від патогістологічних змін, що викликаються у лабораторних мишей, віруси ділять на дві групи: Коксакі А — вражають кісткову мускулатуру, викликаючи мляві паралічі; Коксакі В — вражають центральну нервову систему з розвитком спастичних паралічів. Відомо 36 антигенно зумовлених серотипів цих вірусів.

Ультраструктура і хімічний склад — див. підрозділ «Загальні властивості ентеровірусів людини».

Діаметр віріона — від 20 до 28 нм, має ікосаедричний тип капсида, що складається з 32 капсомерів. Геном представлений одноланцюговою РНК.

Резистентність. Оскільки віріони не містять ліпідів, вони ефіро- і спирторезистентні. У фекаліях зберігаються при 20 °С кілька днів, а при 4 °С — до трьох тижнів. Місяцями зберігаються в стічних водах при 0 °С. Інактивувати віруси Коксакі можна при температурі 55–60 °С протягом 30 хвилин, миттєва інактивація вірусу настає при 100 °С. Під впливом 0,1 молярного розчину

соляної кислоти і 0,3% розчину формальдегіду також відбувається інактивація вірусу.

Культивування. Усі типи вірусів Коксакі можна культивувати на сисунцях білих мишей, а віруси групи А, крім того, — і на сисунцях бавовняних щурів. Усі типи вірусів Коксакі В та деякі типи Коксакі А розмножуються в клітинних культурах ембріона людини, нирок мавп і деяких інших, викликаючи появу ЦПД.

Епідеміологія. Єдиним хазяїном вірусу в природі є людина. Як хворі, так і здорові вірусоносії виділяють велику кількість вірусу з фекаліями, тому в літньо-осінні місяці віруси постійно виявляються в каналізаційних стоках. У виловлених влітку і восени мух також часто виявляють віруси Коксакі. Це призводить до значного забруднення вірусами предметів побуту, а також овочів, якщо для зрошення використовують частково очищені каналізаційні води.

Основний механізм зараження — фекально-оральний, можливий і повітряно-крапельний, оскільки в перші дні захворювання вірус виявляють у зіві. Сприйнятливість людини до вірусів Коксакі висока, особливо у дітей перших років життя. Дорослі зазвичай мають набутий імунітет, що утворився в результаті контакту з вірусом. Здебільшого у сироватці крові дорослих людей виявляють антитіла майже до всіх типів вірусів Коксакі.

Патогенез. Вхідними воротами інфекції є шлунково-кишковий тракт і слизові оболонки верхніх дихальних шляхів. Очевидно, після репродукції в клітинах травної системи і дихальних шляхів вірус проникає в лімфатичні шляхи, звідки переноситься в кров. З кров'ю вірус поширюється по всьому організму. У хворих вірус виділяють із крові, слизу зіві, ліквору, сечі і фекалій.

Клініка. Віруси Коксакі викликають у людей різні клінічні форми хвороби: серозний менінгіт; поліомієлітоподібні захворювання, а також поліневрити, енцефаліти, кон'юнктивіти, міокардит, перикардити, захворювання верхніх дихальних шляхів.

Імунітет. Після перенесеної маніфестної або інапарантної форми інфекції розвивається місцевий і гуморальний типоспецифічний імунітет.

Лабораторна діагностика. Найбільш результативне виділення вірусу з ліквору і фекалій хворих. Досліджувані матеріали заражають культури клітин і п'яти-восьмиденних мишейсисунців. Хворі тварини гинуть на другий-третій день хвороби. Патогістологічне дослідження дозволяє визначити групу виділеного вірусу. Тип вірусу визначається в РН.

Лікування. Специфічного лікування немає. Відзначено позитивний ефект від введення імуноглобулінів, приготовлених із крові людини.

Профілактика. Специфічна профілактика утруднена, оскільки висока типоспецифічність імунітету вимагає створення вакцин із безлічі серотипів вірусів Коксакі.

Важливу роль у запобіганні зараження людини відіграє ізоляція і лікування хворих, а також санітарний благоустрій джерел водопостачання, якісне знезараження каналізаційних вод.

Віруси ЕСНО

Група вірусів ЕСНО (*Enteric Cytopathogenic Human Orphans*), що буквально означає кишкові цитопатогенні людські «сироти», була відкрита Melnick та іншими у 1949 р. «Сиротами» (*orphans*) їх назвали тому, що спочатку не було будь-яких даних про роль виділених вірусів в інфекційній патології людини. У 1951–1953 рр. їх виявили у хворих з поліомієлітоподібними захворюваннями.

Комітетом з номенклатури вірусів було визнано за доцільне зберегти назву ЕСНО. На сьогодні відомо понад 30 серотипів цих вірусів, хоча не всі вони можуть викликати захворювання у людей.

Морфологія — див. підрозділ «Загальні властивості ентеровірусів людини». Віріони мають кубічний тип симетрії (ікосаедр), капсид містить 32 капсомери. Діаметр віріона 20–30 нм. Нуклеїнова кислота представлена РНК.

Резистентність. ЕСНО-віруси, як і більшість ентеровірусів — ефіро- і спирторезистентні, антибіотикостійкі. У фекаліях і стічних водах при 0 °С зберігають біологічну активність протягом декількох тижнів. При 20 °С у культуральній рідині зберігаються

роками. Інактивуються протягом кількох хвилин при 100 °С, через 30 хвилин — при 50 °С. Інактивуючу дію на вірус чинять дезінфектанти, які містять хлор і формалін.

Культивування. Більшість серотипів ЕСНО-вірусів розмножуються в клітинах Нер-2, Hela, KB, культурах клітин із людського амніону, зазвичай викликаючи виражену ЦПД. У курячих ембріонах не репродукується. Віруси непатогенні для лабораторних тварин.

Епідеміологія. Джерелом інфекції є хвора людина або вірусоносії. Циркуляція вірусу серед населення досить поширена. Сприйнятливість до нього висока і захворювання реєструються серед різних груп населення, але найвищий відсоток захворюваності у дітей до 10 років.

У дорослих сприйнятливість підвищується при вагітності або після лікування кортикостероїдами.

Механізми зараження — фекально-оральний, рідше повітряно-крапельний.

Патогенез і клініка. Патогенез подібний до того, який спостерігається при інфікуванні вірусами Коксакі. Віруси ЕСНО виявляються через два тижні після інфікування в крові, слизу із зіву і фекаліях. Є збудниками серозних менінгітів, поліомієлітоподібних захворювань, а також гастроентеритів, діареї, захворювань верхніх дихальних шляхів, енцефалітів, перикардитів.

Лабораторна діагностика. Тип вірусу визначається в РН і РГГА.

Імунітет. Типоспецифічний.

Лікування. Специфічна терапія не розроблена. Можна використовувати людський імуноглобулін, серії якого мають антитіла практично до всіх типів вірусу.

Профілактика. Профілактичні заходи аналогічні до тих, які проводять в осередках Коксакі-інфекції.

Вірус сказу

Сказ (*rabies, lyssa, hydrophobia* — водобоязнь) — особливо небезпечне гостре вірусне захворювання, що передається через

слину від хворих свавців людини і характеризується ураженням ЦНС з летальним кінцем.

Інфекційну природу сказу встановили на початку XIX ст., вірусну етіологію визначив у 1903 р. П. Ремленже.

Таксономія. Збудник сказу належить до родини *Rhabdoviridae* (від грец. *rhabdos* — прут), роду *Lyssavirus*.

Морфологія. Віріони мають кулеподібну форму — один кінець закруглений, інший — плоский, діаметр — 75–80 нм, довжина — 180 нм. Геном представлений одноланцюжковою молекулою РНК, яка оточена білковою оболонкою (капсид).

Нуклеокапсид має спіральний тип симетрії, зверху знаходиться двохарова ліпідна мембрана (суперкапсид) із виступаючими глікопротеїдними шипами.

Антигенна структура. У складі вірусу сказу нуклеопротеїдні (серцевинні) і поверхневі (суперкапсидний) антигени. Поверхневий антиген має виражені імуногенні властивості — здатний індукувати утворення віруснейтралізуючих антитіл і захищати від зараження. Нуклеопротеїдні — не володіють інфекційними властивостями, індукують утворення комплементзв'язуючих і преципітуючих антитіл, що не мають віруснейтралізуючої активності.

Існують два типи вірусу сказу, ідентичних за антигенними властивостями: дикий (вуличний), який циркулює серед тварин, патогенний для людини, і фіксований вірус (*вірус Фікс*), отриманий Л. Пастером у лабораторних умовах шляхом тривалих пасажів вуличного вірусу через мозок кроликів. У зв'язку зі втратою останнім вірулентності для людини Л. Пастер використовував цей вірус як антирабічну вакцину.

Резистентність. Вірус сказу малостійкий у навколишньому середовищі: швидко гине під дією сонячних і УФ-променів, дезінфікуючих засобів (фенол, хлорамін, формалін, жиророзчинники). Вірус чутливий до лужних розчинів, що має важливе практичне значення, оскільки промивання рани покусаного слабким розчином лугу або мильним розчином сприяє інактивації вірусу. Добре переносить низькі температури і ліофільне висушування. У трупах тварин, особливо при температурі 4 °C зберігається до чотирьох місяців.

Культивування. Вірус сказу культивують у мозковій тканині білих мишей, сирійських хом'ячків, кроликів, щурів, морських свинок, овець та ін. У заражених тварин розвиваються паралічі кінцівок, потім вони гинуть. Вірус може бути адаптований до первинних і перещеплюваних культур клітин і курячих ем-бріонів. У цитоплазмі уражених вірусом клітин головного мозку тварин або культур тканини утворюються специфічні включення, вперше описані В. Бабешем (1892) і А. Негрі (1903) і тому названі тільцями Бабеша—Негрі. Вони мають сферичну або овальну форму, величиною від 0,5 до 20 мкм, добре фарбуються кислими барвниками, зокрема за методом Романовського в рожево-червоний колір, розташовуються в цитоплазмі клітин або поза ними. Виявлення тілець Бабеша—Негрі в клітинах головного мозку має важливе діагностичне значення.

Епідеміологія. Сказ відомий із давніх часів. Це типова зоонозна інфекція, яка поширена на всій земній кулі. Всі теплокровні тварини можуть хворіти на сказ. Однак у силу особливостей механізму передачі (через укуси) циркуляцію вірусу в природі забезпечують дикі і домашні м'ясоїдні тварини, головним чином собаки, вовки, лисиці, єнотоподібні собаки, шакали, кішки. Ступінь патогенності різних штамів вірусів сказу для різних тварин неоднаковий. Наприклад, у деяких видів кажанів вірус адаптувався тільки до слинних залоз, не викликаючи ознак захворювання; зараження інших тварин завжди веде до загибелі. Природні осередки сказу є повсюдно. Людина є випадковою ланкою в епідемічному процесі і не бере участі в циркуляції вірусу в природі. *Механізм зараження* вірусом сказу — прямий, контактний, в основному при укусах, меншою мірою при рясному ослюнінні шкіри, що має подряпини і садна. Вірус накопичується і виділяється через слинні залози тварини під час хвороби і в останні дні інкубаційного періоду.

Патогенез. Вірус сказу має виражені нейротропні властивості. Первинне розмноження вірусу сказу відбувається в м'язовій тканині поблизу вхідних воріт, потім збудник по периферичних нервових волокнах надходить у ЦНС (доцентровий рух). Розмноження та накопичення вірусу відбувається в основному в головному і спинному мозку, після чого вірус поширюється і

вважає всю нервову систему, в тому числі нервові вузли слинних залоз (відцентрове поширення). Зі слинних залоз віруси виділяються в навколишнє сере довище.

Причини симптомів сказу і загибелі від нього вивчені недостатньо. Вірус сказу активно не розмножується в організмі до тих пір, поки не потрапить у центральну нервову систему, викликаючи в ній незворотні запальні, дистрофічні і некротичні зміни. Вони настають раніше, ніж в організмі встигає сформуватися активний імунітет. Безпосередньо після інфікування збудник можна нейтралізувати специфічним імуноглобуліном.

Патогенез сказу залежить від таких факторів: вірулентності збудника, стійкості організму тварини, часу просування збудника до ЦНС. Випадки спонтанного одужання собак після штучного зараження вірусом сказу диких тварин припускають наявність у окремих особин високого ступеня захисту, тобто високих титрів гуморальних віруснейтралізуючих антитіл.

Клініка. Тривалість інкубаційного періоду варіює від 8 до 90 днів, рідше — до одного року і більше і залежить від локалізації укусу (короткий — при укусах в обличчя, голову, кисті рук, довший — при укусах в нижні кінцівки), ступеня його тяжкості, віку укушеного.

У розвитку захворювання виділяють три стадії: продромальна (передвісники), збудження, паралічів.

Продромальна стадія. Перші ознаки хвороби виявляються в місці укусу. Хворі починають відчувати свербіж, тягнучі і ниючі болі по ходу нервових шляхів, найближчих до місця укусу. Відзначається субфебрильна температура, загальне нездужання, головний біль. Продромальні явища посилюються: з'являється нудота, підвищена пітливість, розвивається симптомокомплекс тривоги (занепокоєння, відчуття страху, дратівливості, безсоння).

Стадія збудження (розвинутої хвороби). Через 1–3 дні настає період рефлекторної збудливості: хворі метаються, збуджені, благають про допомогу, раптово під впливом будь-якого роздратування виникають пароксизми (гідро-, аеро-, фото-, акустикофобії) — судоми дихальної та ковтальної мускулатури. Хворі задихаються при вигляді води, коливанні повітря та ін. Вдих

сильно утруднений, видих поверхневий. У цей період характерні агресивність, слухові і зорові галюцинації.

Стадія паралічів. Через 5–7 днів від початку хвороби, коли збудження проходить, настає стадія «зловісного заспокоєння». У цьому періоді може зникнути аеро- і гідрофобія, але розвиваються паралічі. Часто розвиток паралічів починається з нижніх кінцівок і йде за типом висхідного паралічу Ландрі. Смерть настає від паралічу дихального або судинного центру.

Імунітет. Оскільки захворювання на сказ закінчується смертю, постінфекційний імунітет не вивчений. Встановлено, що антитіла можуть утворюватися під час захворювання і після вакцинації.

Лабораторна діагностика. Методи діагностики: вірусоскопічний, біологічний і серологічний.

Вірусоскопічний метод. У загинлих тварин і людей у гістологічних зрізах або мазках-відбитках досліджують мозкову тканину (кора великих півкуль і мозочка, амонічного рогу, довгастого мозку), а також тканину слинних залоз. У клітинах мозкової тканини при фарбуванні за Романовським—Гімзою та ін. виявляють специфічні включення (тільця Бабеша—Негрі), які містяться в цитоплазмі поблизу ядра клітини і є скупченнями вірусних нуклеокапсидів. Недоліком методу є те, що застосувати його можна тільки після смерті людини або тварини.

Прижиттєва діагностика сказу у людини проводиться шляхом виявлення вірусного антигену в клітинах рогівки ока за допомогою імунофлуоресцентного методу.

Біологічний метод. Внутрішньомозкове зараження білих мишей матеріалом від хворих людей або тварин (слина, тканина підщелепних слинних залоз, мозкова тканина) і кроликів або хом'яків — внутрішньом'язово. У тварин розвиваються паралічі з подальшою загибеллю.

Серологічний метод. Антитіла можуть бути виявлені у вакцинованих осіб за допомогою реакцій імунофлуоресценції, нейтралізації, зв'язування комплексу, а також імуносорбентних реакцій (РІМ і ІФМ).

Новими перспективними методами лабораторної діагностики сказу є метод антирабічних моноклональних антитіл і імунофлуоресцентний аналіз шкірних проб ще за життя тварини.

Лікування. Специфічне лікування не розроблене. Застосовуються симптоматичні засоби з метою зменшення страждань хворого, зниження збудливості нервової системи, поліпшення серцево-судинної діяльності.

Профілактика. З метою *специфічної профілактики* сказу серед диких тварин у багатьох країнах використовують оральну імунізацію живою культуральною вакциною. Дозу вакцини в полівінілхлоридній упаковці поміщають у курячі головки, які розкладають на місцевості. Протягом 48 годин поїдається до 63% приманок.

З метою профілактики сказу міського типу проводять такі заходи: попередження бродяжництва собак і кішок, обов'язкова їх реєстрація, профілактична імунізація домашніх тварин.

Для попередження розвитку хвороби у людей при укусах або ослиненні необхідно ретельно промити рану або шкіру в місці попадання слини мильною водою, рану припекти спиртовим розчином йоду і почати проведення специфічної профілактики антирабічною вакциною і антирабічним гамма-глобуліном.

Перші антирабічні щеплення були здійснені ще Л. Пастером у 1885 р. Заразивши мозок кролика суспензією з мозку загиблої від сказу собаки і здійснивши 133 пасажі, він отримав вірус із постійним інкубаційним періодом (7 днів), що втратив вірулентність (вірус *Fixe*).

Нині замість досить реактогенної вакцини Фермі (з мозкової тканини овець, заражених фіксованим вірусом), яка використовувалася раніше і володіла значною енцефалітогенністю, для профілактики сказу застосовують культуральну антирабічну вакцину (КАВ) і концентровану культуральну антирабічну вакцину (КОКАВ), які в 12–52 рази більш імуногенні у порівнянні з вакциною Фермі. Застосовують скорочені схеми щеплень (двох-, триразова імунізація плюс дві бустерні ін'єкції). Лікувально-профілактичній вакцинації підлягають особи, укушені або ослинені хворими або підозрілими

на сказ тваринами. Щеплення необхідно починати якомога раніше після укусу. Поствакцинальний імунітет зберігається до 1 року.

Крім антирабічної вакцини при укусах дикими тваринами призначається комбіноване лікування із застосуванням антирабічного гетерогенного (з сироватки коней) імуноглобуліну в перший-другий день після укусу. Пасивне введення антитіл дає можливість подовжити інкубаційний період хвороби, протягом якого за допомогою вакцини створюється напружений активний імунітет. До недоліків антирабічного імуноглобуліну належить досить часте (15–20% випадків) виникнення алергічних реакцій різного ступеня тяжкості. Сьогодні отримано гомологічний (з сироватки людини) антирабічний імуноглобулін.

Вірус імунодефіциту людини

ВІЛ-інфекція — антропонозне вірусне захворювання, яке характеризується прогресуючим імунодефіцитом і, як наслідок, розвитком вторинних опортуністичних інфекцій і пухлинних процесів.

ВІЛ відкрили в 1982 р. дві групи вчених, які працювали незалежно одна від одної, очолювані професором Люком Монтаньє (Франція, інститут Пастера) та професором Робертом Галло (США, Національний інститут раку). За відкриття вірусу Л. Монтаньє і Ф. Барре-Сінуссі у 2008 р. удостоєні Нобелівської премії.

ВІЛ і СНІД — не слова-синоніми. ВІЛ — це скорочена назва вірусу імунодефіциту людини, тобто вірусу, що вражає імунну систему (*Human Immunodeficiency Virus — HIV*). СНІД (синдром набутого імунодефіциту) — поняття більш широке і означає дефіцит імунітету. Такий стан може виникнути не тільки в результаті інфікування ВІЛ, а й в результаті інших причин: при хронічних виснажуючих захворюваннях, у дітей з дефектами імунної системи і у хворих старечого віку з інволюцією імунного захисту, впливу променевої енергії, деяких медикаментозних і гормональних препаратів.

Сьогодні назва СНІД застосовується для позначення тільки термінальної (останньої) стадії ВІЛ-інфекції. Може пройти 10–15 років, перш ніж у ВІЛ-інфікованої людини розвинеться СНІД. Ще

більше сповільнити цей процес можуть антиретровірусні препарати.

Історична довідка. Вперше ВІЛ-інфекція була описана у 1981 р. в своїй фінальній стадії, що отримала пізніше назву «синдром набутого імунного дефіциту» (СНІД) — *Aquired Immune Deficiency Syndrom (AIDS)* у «Щотижневому віснику захворюваності та смертності», видаваному центрами з контролю за хворобами (США, Атланта). Повідомлялося про виявлення у молодих гомосексуалістів в Лос-Анджелесі і Нью-Йорку нової хвороби. У США було виявлено близько 440 носіїв ВІЛ, близько 200 із цих людей померли. Оскільки більшість хворих були гомосексуалістами, нова хвороба отримала назву «імунodefіцит, що передається гомосексуалістами» або «гомосексуальний рак». Ретельний аналіз американських дослідників привів до висновку про наявність невідомого раніше синдрому, що отримав у 1982 р. назву *Aquired Immune Deficiency Syndrom (AIDS)* — синдром набутого імунodefіциту (СНІД). Тоді ж СНІД назвали хворобою чотирьох «Н», за заголовними буквами англійських слів — гомосексуалісти, хворі на гемофілію, гаїтяни і героїн, виділивши цим самим групи ризику для нової хвороби.

У наступні роки було встановлено, що розвитку СНІДу передують багаторічний малосимптомний період інфікування ВІЛ, який повільно руйнує імунну систему зараженої людини. Подальші епідеміологічні дослідження показали, що до моменту першого виявлення СНІДу в США ВІЛ вже значно поширився в Африці і країнах Карибського басейну, а окремі заражені особи зустрічалися в багатьох країнах. До початку ХХІ ст. поширення ВІЛ набуло характеру пандемії, число випадків смерті від СНІДу перевищило 20 млн чоловік, а число інфікованих ВІЛ — 50 млн.

На даний момент немає єдиної науково доведеної версії про походження цього вірусу. Існує безліч гіпотез: одні вчені стверджують, що ВІЛ — це бактеріологічна зброя, розроблена вченими у військових цілях, інші доводять, що ВІЛ має зв'язок із виробництвом оральної вакцини проти поліомієліту. Але найбільш правдоподібною версією є гіпотеза про тваринне походження вірусу: спочатку вірус був тільки у певного виду мавп,

видозмінюючись, він подолав міжвидовий бар'єр і став пристосовуватися до людського організму.

Таксономія. ВІЛ відносять до родини ретровірусів (*Retroviridae*), роду лентивірусів (*Lentivirus*). Особливістю ретровірусів є наявність у структурі особливого ферменту — зворотної транскриптази (ревертази), яка синтезує ДНК на матриці РНК вірусу. Наявність зворотної транскриптази забезпечує зворотну спрямованість генетичної інформації (не від ДНК до РНК, а, навпаки, від РНК до ДНК), що і визначило назву родини. Назва *Lentivirus* походить від латинського слова *lente* — повільний. Така назва відображає одну з особливостей вірусів цієї групи, а саме — тривалий інкубаційний період у розвитку захворювання.

На сьогодні виділяють віруси двох типів — ВІЛ-1 і ВІЛ-2, що розрізняються за будовою глікопротеїдів мембрани. ВІЛ-1 — основний збудник, його виділяють у Північній і Південній Америці, Європі та Азії. ВІЛ-2 не так значно поширений, його виділяють переважно в Західній Африці. Клініка, патогенез захворювань, що викликаються вірусами, однакові.

Морфологія. ВІЛ належить до складних вірусів. Віріони мають сферичну форму, діаметр становить близько 100–120 нм (див. вкл. XV). До структурних компонентів ВІЛ належать нуклеокапсид і суперкапсид.

Нуклеокапсид (серцевина віріона) — знаходиться під зовнішньою оболонкою, у ньому розташований геном вірусу: дві молекули РНК і ферменти — зворотна транскриптаза, рибонуклеаза й інтеграза. Зворотня транскриптаза здійснює синтез вірусної ДНК з молекули вірусної РНК, протеаза бере участь у «нарізанні» попередників вірусних білків при дозріванні нової вірусної частинки, інтеграза — здійснює вбудовування вірусної ДНК у геном клітини хазяїна. Капсид має форму усіченого конуса, представлений білками р24, р17, р7 та ін.

Суперкапсид (зовнішня оболонка) — двошарова ліпідна, має виступи (шипи), утворені глікопротеїнами gp120 і gp41. Глікопротеїни gp120 виконують рецепторну функцію — відіграють важливу роль у процесі проникнення вірусу в клітину; gp41 — володіє якірною функцією, тобто утримує молекули білка gp120.

Антигенна структура. Антигенні властивості мають білки серцевини вірусу і оболонкові глікопротеїни. Антигени ВІЛ характеризуються високим рівнем мінливості, який значно перевищує таку у вірусу грипу, що є одним із факторів, які ускладнюють розробку методів специфічної профілактики хвороби. Вона дає можливість вірусу «сховатися» від специфічних антитіл і факторів клітинного імунітету, що призводить до хронізації інфекції.

Резистентність. Стійкість ВІЛ у навколишньому середовищі невелика. ВІЛ чутливий до нагрівання (гине при нагріванні до 56 °С протягом 30 хвилин, при 100 °С — миттєво), до всіх відомих дезінфектантів (спирт, перекис водню, йод, брильянтовий зелений, мила та ін.), до лужного та кислого середовища (при рН нижче 7 або вище 8). Водночас ВІЛ стійкий до дії УФ- і гамма-випромінювань у дозах, які звичайно застосовуються для стерилізації. Його стійкість підвищується у складі крові та інших біологічних рідин, що слід враховувати при стерилізації і дезінфекційних заходах. Так, вірус може виживати до місяця в шприцах після того, як у них була набрана і випущена ВІЛ-інфікована кров. Добре зберігається при низьких температурах (при -70 °С не втрачає заражуючих властивостей), у замороженій крові і сироватці зберігається протягом багатьох років.

Епідеміологія. Більше 30 років тому почалася пандемія цього захворювання, яка забрала близько 30 млн життів по всьому світу. Його заразність, стрімке поширення і, як раніше вважалося, фатальна приреченість заражених на летальний кінець здобули захворюванню славу «чуми ХХ століття». Довгі роки ВІЛ-інфекцію та її заключну стадію СНІД розглядали як хворобу гомосексуалістів і наркоманів. Сьогодні ВІЛ-інфекція, як і раніше, одна з тяжких медико-соціальних проблем, оскільки число хворих і ВІЛ-інфікованих продовжує неухильно зростати в усьому світі, охоплюючи людей, які не входять у традиційні групи інфікування. Згідно зі світовою статистикою понад 45% людей, що живуть з ВІЛ, не знають про те, що вони інфіковані.

На початок 2017 р. загальна кількість випадків ВІЛ-інфекції у світі — 36,7 млн, у тому числі 2,1 млн дітей. Тільки в 2016 р. померли приблизно 1 млн чоловік. Найбільш ураженим регіоном,

як і раніше, є Африка на південь від Сахари (приблизно дві третини всіх заражених). В Європі Україна залишається лідером за масштабами поширення цієї інфекції — 250 тисяч ВІЛ-інфікованих.

Джерело інфекції — ВІЛ-інфікована людина на всіх стадіях інфекції, довічно. У великій кількості вірус міститься у крові, спермі, вагінальному секреті. Крім того, вірус виявляють у жіночому молоці, слині, слізній і спинномозковій рідині, секреті потових залоз. За ступенем ризику зараження біологічні рідини розподіляються таким чином: найбільшу небезпеку має ВІЛ-інфікована кров (для зараження достатньо 0,1 мл інфікованої крові), далі сперма, вагінальний секрет, спинномозкова рідина. Такі біологічні рідини, як піт, слина, сеча, слізна рідина, а також фекалії містять настільки мало вірусу, що зараження через них неможливе. *Механізми зараження*:

1) контактно-статевий — реалізується при гетеро- (чоловіки і жінки) і гомосексуальних (з особами однієї статі) статевих контактах. Чоловіки і жінки заражаються з однаковою частотою. Це домінуючий фактор пандемії ВІЛ-інфекції;

2) артифіціальний (штучний) — парентеральний (при переливанні ВІЛ-інфікованої крові і введенні її препаратів), при трансплантації тканин або органів, а також при спільному використанні одних і тих самих шприців і голок для внутрішньовенних ін'єкцій без попередньої стерилізації;

3) вертикальний — від ВІЛ-інфікованої матері до плода і дитини, реалізується трансплацентарно (під час вагітності), під час пологів (інтранатально) і в процесі грудного вигодовування (постнатально).

Не виключається можливість передачі ВІЛ-інфекції в побуті через інфіковані вірусом приладдя для гоління, косметологічні інструменти і прилади та інші колючо-ріжучі предмети. Водночас зараження неможливе через спільний посуд, при плаванні в басейні, користуванні туалетом, при рукостисканні, легкому поцілунку, при кашлі, чханні. Не підтверджується передбачувана роль комах (комарів або клопів) як переносників збудника ВІЛ-інфекції.

Групи ризику. Імовірність ВІЛ-інфікування залежить від поведінки людини, яка визначає ступінь ризику: наявність великої кількості сексуальних партнерів; статеві контакти без презерватива; здійснення статевих контактів при наявності хвороб, що передаються статевим шляхом; використання одних і тих самих голок і шприців кількома людьми при внутрішньовенному введенні наркотиків.

Нині до груп ризику, як і раніше, належать наркомани, люди з нетрадиційною сексуальною орієнтацією, в основному це чоловіки, працівники комерційного сексу, особи, котрі піддаються різним медичним маніпуляціям.

Вважається, що до груп ризику належить кожен, хто не дотримується елементарних правил особистої поведінки. Важливо знати, що до груп ризику належать донори, лікарі та медсестри, лаборанти, косметологи, які працюють з ВІЛ-інфікованими або матеріалом від них.

Патогенез. У зв'язку з тим, що ВІЛ, як і інші віруси, є внутрішньоклітинним паразитом, він має тропність до певного типу клітин. Тропізм вірусу визначається наявністю на клітині-мішені рецептора адсорбції для даного вірусу, а також можливістю генома вірусу вбудовуватися в геном клітини.

Рецептором для ВІЛ є диференціювальний антиген CD4 (CD — аббревіатура від *cell differentiation*), розташований на мембрані багатьох клітин (лімфоцити-хелпери, макрофаги, дендритні клітини крові, лімфатичних вузлів, селезінки, шкіри, епітеліальні клітини кишечника, клітини Лангерганса, мікроглії та інші клітини нервової системи). З перелічених клітин-мішеней, що несуть на мембрані рецептор CD4, найважливішими у патогенетичному плані є *T*-лімфоцити хелпери. Кількість клітин із рецептором адсорбції CD4 є найбільшим серед *T*-хелперів. Оскільки саме *T*-хелпери є головними регуляторами імунної відповіді, їх руйнування призводить до розвитку дисбалансу імунної відповіді, формування імунодефіцитного стану, що обумовлює беззахисність організму перед різноманітною мікрофлорою, та зростання новоутворень.

Взаємодія ВІЛ з клітинами організму. Взаємодія вірусу з клітиною-мішенню включає шість стадій:

- 1) адсорбція до CD4-рецепторів;
- 2) проникнення в клітину шляхом ендоцитозу;
- 3) депротейнізація за участю протеїнази клітин-хазяїна;
- 4) синтез ДНК на матриці вірусної РНК за участю зворотної транскриптази;
- 5) інтеграція ДНК вірусу в геном клітини;
- 6) синтез вірусних компонентів — білків. Потім відбувається самозбирання віріона і його відокремлення, в ході якого вірус набуває суперкапсид.

Процес взаємодії вірусу з чутливою клітиною відбувається з різною швидкістю:

- перший тип — вірус може персистувати в клітині, нічим себе не проявляючи, при цьому у нього може бути відсутнім синтез нуклеїнових кислот і білків;
- другий тип взаємодії відповідає повільному розмноженню і відбруньковуванню вірусу й інфікуванню нових клітин;
- третій тип — швидке розмноження вірусу в клітині, її загибель і вихід вірусу. Зазвичай в одній клітині утворюється 10 000 нових вірусів.

На використанні цих етапів взаємодії ВІЛ і клітин базуються методи лікування і профілактики.

У кожній ураженій клітині після виходу вірусу в плазматичній мембрані утворюються численні отвори. Клітина не встигає відновлюватися і протягом короткого часу гине. Крім цього, інфікування вірусом призводить до зміни властивостей поверхневої мембрани клітин, у результаті чого вони зливаються між собою, утворюючи гігантські багатоядерні утворення — симпласти, у складі яких відбувається їх швидка загибель.

Клініка. На сьогодні виділяють чотири стадії розвитку захворювання:

I стадія — інкубаційний період (безсимптомне вірусоносієство від декількох тижнів до багатьох років). У середньому через два-чотири тижні приблизно у 50% інфікованих розвивається моноклеозноподібний синдром. Триває трое-чотирнадцять діб і супроводжується появою через два-чотири тижні антитіл до ВІЛ. Характерні лімфопенія, субфебрильна

температура, ангіна або фарингіт, збільшення лімфатичних вузлів, головний біль, біль у суглобах, біль у м'язах. Можливі епілептичні напади, енцефалопатія, менінгіт, невропатія, мієлопатія (рухові і сенсорні розлади).

II стадія — генералізована лімфаденопатія, виявляється стійким (не менше трьох місяців) збільшенням як мінімум двох лімфовузлів у різних місцях. Характерні пітливість, підвищена стомлюваність, підвищення температури. Лімфаденопатія може тривати багато років із періодами загострення і ремісій.

III стадія — СНІД-асоційований комплекс. Характеризується, крім збільшення лімфовузлів, тривалими підвищеннями температури тіла до 38–39 °С, лихоманкою, пітливістю, особливо в нічний час. З'являється хронічна сонливість, втома, безпричинна діарея, яка призводить до значного зниження маси тіла, свербіж шкіри, збільшення селезінки, спостерігається ураження очей і слизових оболонок умовно-патогенними мікроорганізмами. Може супроводжуватися кашлем, лейко-, лімфо-, тромбоцитопенією, лабораторними ознаками порушення клітинного імунітету. Можливі опортуністичні інфекції. Тривалість — до декількох років із періодичними ремісіями.

IV стадія — термінальна, власне СНІД. Наявні у хворих вторинні інфекційні та онкологічні захворювання набувають необоротного перебігу. Навіть проведена антиретровірусна терапія і терапія вторинних захворювань не ефективні, і хворий може загинути протягом декількох місяців.

Опортуністичні (вторинні) інфекції. Характерними вторинними інфекційними захворюваннями при ВІЛ-інфекції є туберкульоз, сальмонельоз, енцефаліт, менінгіт, інфекція, що викликається *Legionella pneumophila*, грип, герпес, криптоспоридіоз, токсоплазмоз, менінгоенцефаліт, кандидоз, гістоплазмоз, криптококоз, пневмоцистна пневмонія. Представники всіх таксономічних груп мікроорганізмів (бактерії, віруси, гриби, найпростіші, гельмінти) можуть викликати вторинну інфекцію.

Онкологічні захворювання. Серед злоякісних пухлин домінують саркома Капоші і лімфоми.

Фактори, які сприяють переходу ВІЛ-інфекції в СНІД: зрілий і похилий вік, коінфекція іншими вірусними захворюваннями, погане харчування, стрес.

Фактори, які затримують розвиток СНІД: застосування високоактивної антиретровірусної терапії, лікування супутніх захворювань, дотримання рекомендацій лікаря, правильне харчування, здоровий спосіб життя (відмова від куріння), генетичні особливості.

Імунітет. Незважаючи на руйнівну дію вірусу на імунну систему, вона «встигає» відреагувати виробленням специфічних антитіл, які виявляються вже через кілька тижнів після зараження і зберігаються в організмі довічно. Однак нейтралізуюча активність їх слабка, а іноді відсутня зовсім.

Однією з причин цього є високий ступінь мутацій ВІЛ, що змушує імунну систему постійно перебудовуватися, щоб дати досить сильну антиген-специфічну відповідь. Крім того, неоднорідність видового складу ВІЛ також зменшує можливості формування імунітету і не виключає можливості суперінфікування.

Лабораторна діагностика складається з трьох основних етапів:

- ідентифікація ВІЛ і його компонентів у матеріалі, отриманому від хворих;
- виявлення противірусних антитіл;
- визначення специфічних змін в імунній системі.

Вірусоскопічний метод (електронна мікроскопія) може дати позитивний результат лише при наявності у вихідному матеріалі великої кількості вірусних частинок (понад 100 тис. в 1 мл), що спостерігається досить рідко, тому інформативної цінності цей метод не має.

Вірусологічний метод — виділення збудника в культурі клітин, курячих ембріонах є досить трудомістким, тому в вірусологічній практиці вони також не знайшли широкого застосування.

Серологічні методи — набули найбільшого поширення. Серед них імуноферментний аналіз (ІФА) і імуноблотинг (ІБ), спрямовані на виявлення антитіл до ВІЛ. У першому випадку

(ІФА) виявляють сумарні антитіла до антигенів ВІЛ, у другому (імуноблотинг) — до окремих білків ВІЛ.

За рекомендацією ВООЗ, ІФА є провідним у діагностиці ВІЛ-інфекції. Це скринінговий метод, а імуноблотинг — підтверджувальний, його ставлять тільки для зразків крові, які дають позитивні результати в ІФА, щоб виключити несправжньопозитивні результати.

При проведенні ІФА з вени беруть кров (3–5 мл), отримують сироватку, в якій визначають протівірусні антитіла. Реакцію виконують у полістиролових планшетах з лунками, в яких адсорбований антиген ВІЛ (або ціла частка ВІЛ, вирощена в культурі клітин лімфоцитів, або окремі антигени, отримані синтетичним шляхом чи за допомогою генної інженерії). У лунки послідовно додають досліджувану сироватку, імуноглобулін, кон'югований з ферментом (фосфатазою, пероксидазою) і субстрат — речовину, що змінює колір у присутності ферменту. При наявності в сироватці специфічних антитіл відбувається фіксація всіх компонентів реакції в лунці зі зміною кольору субстрату (реакція позитивна). За відсутності антитіл колір не змінюється (реакція негативна). Метод дозволяє виявляти віруспецифічні антитіла у 95% інфікованих.

Як підтверджувальні тести проводять імуноблотинг (вестерн-блот), заснований на електрофоретичному поділі вірусних білків у гелі з подальшим перенесенням їх на нітроцелюлозну смужку (стрип) і обробкою випробуваною сироваткою. Процедура імуноблоту складається з декількох стадій. Спочатку попередньо очищений і зруйнований до складових компонентів ВІЛ піддається електрофорезу. При цьому всі антигени, що входять до складу вірусу, розділяються за молекулярною вагою. Потім антигени переносять з гелю на стрип, який містить невидимий оком спектр білків ВІЛ. Далі на стрип наноситься сироватка пацієнта. Якщо в сироватці присутні специфічні антитіла, то вони зв'язуються зі строго відповідними їм білками-антигенами і результат взаємодії візуалізується (робиться видимим).

При невизначених результатах ІБ для експертної діагностики використовують радіоімунопреципітацію (РІП).

Лікування. При лікуванні ВІЛ-інфекції застосовують етіотропну (антиретровірусну) терапію, симптоматичне, а також патогенетичне лікування деяких синдромів.

Антиретровірусна терапія є базовою терапією, дозволяє домогтися значного подовження тривалості та якості життя і віддалення часу розвитку СНІДу. Оскільки ВІЛ є ретровірусом, дані препарати отримали назву антиретровірусні. Ці препарати впливають на вірус, що знаходиться в клітинах людини, блокуючи дію його ферментів і, тим самим, не даючи вірусу розмножуватися. Антиретровірусні препарати поділяються на кілька класів: інгібітори зворотної транскриптази (ламівудин, зидовудин, абакавір, тенофовір та ін.), інгібітори протеази (ритонавір, індинавір, ампренавір, нелфінавір та ін.), інгібітори злиття/проникнення (енфувіртид), інгібітори інтегрази та ін. Як правило, одночасно призначають одразу кілька препаратів різних класів, що знижує ризик розвитку резистентності.

Симптоматична терапія направлена на лікування опортуністичних інфекцій та онкологічних захворювань. Препарати: антибактеріальні (антибіотики широкого спектра дії, сульфаніламід (триметоприм-сульфаметоксазол), протигрибкові (ністатин, амфотерицин В), противірусні (ацикловір, рибавірин, інтерферон), протипухлинні (вібластин, вінкрестин, блеоміцин та ін.).

Лікування ВІЛ-інфікованих включає загальнозміцнюючі і підтримуючі організм засоби (вітаміни і біологічно активні речовини) і методики фізіотерапевтичної профілактики вторинних захворювань. Хворим, які страждають на наркоманію, рекомендоване лікування у відповідних диспансерах. У зв'язку зі значним психологічним дискомфортом багато пацієнтів проходять тривалу психологічну адаптацію.

Імуностимулююча терапія при ВІЛ-інфекції не застосовується, оскільки сприяє її прогресуванню. Цитостатики, які призначаються при злоякісних утвореннях, пригнічують імунітет.

Профілактика. Специфічна імунопрофілактика до ВІЛ-інфекції не розроблена, однак можливе створення вакцини на основі моноклональних антитіл. У зв'язку з певними труднощами

створення вакцини особливу увагу приділяють *неспецифічній профілактиці*, що полягає в санітарно-освітній роботі (особливо в групах підвищеного ризику); здійсненні програм серологічного скринінгу різних груп населення; проведенні контролю донорської крові та органів; пропаганді засобів безпечного сексу; використанні стерильного медичного, косметологічного інструментарію тощо.

Герпесвіруси

Герпесвіруси (від грец. *herpes* — повзучий) — це група вірусів, які здатні довічно персистувати в організмі людини і викликати захворювання з різноманітними клінічними проявами (викликають гострі і латентні інфекції), а також володіють онкогенним потенціалом.

Серед вірусних захворювань герпесвірусні інфекції займають одне із провідних місць. Це обумовлено повсюдним поширенням герпесвірусів. Наприклад, вірусами простого герпесу інфіковано 65–90% дорослого і дитячого населення планети.

Таксономія. Герпесвіруси включають близько 80 представників (герпесвіруси мавп, коней, великої рогатої худоби, овець, свиней, кролів, котів, собак, жаб, змій, мишей, щурів, морських свинок і людини).

Герпесвіруси, патогенні для людини, належать до родини *Herpesviridae*. У складі виділяють три підродини: *α-herpesvirinae*, *β-herpesvirinae*, *γ-herpesvirinae*. У скороченому варіанті типи вірусів герпесу позначають ВГЧ-1, ВГЧ-2, ВГЧ-3, ВГЧ-4, ВГЧ-5, ВГЧ-6, ВГЧ-7, ВГЧ-8.

Альфагерпесвіруси включають патогенні для людини види вірусів, що входять до складу родів *Simplexvirus* (віруси простого герпесу — ВГЧ-1, ВГЧ-2) і *Varicellovirus* (віруси вітряної віспи та оперізуючого лишая — ВГЧ-3).

Бетагерпесвіруси включають патогенний для людини цитомегаловірус (ЦМВ) — тип ВГЧ-5 і типи ВГЧ-6, ВГЧ-7. Віруси справляють цитомегалічну і лімфопроліферативну дію.

Гаммагерпесвіруси включають вірус Епштейна—Барра (ВЕБ) — тип ВГЧ-4, який викликає інфекційний мононуклеоз, може бути

фактором у розвитку пухлин, викликає синдром хронічної втоми та імунної депресії, і тип ВГЧ-8 — викликає саркому Капоші.

Морфологія. Незважаючи на безліч типів герпесвірусів, їх зовнішня схожість настільки велика, що під електронним мікроскопом їх практично неможливо розрізнити. Герпесвіруси — це складні, великі (діаметр 150–200 нм) віруси, віріони мають сферичну форму. Структура представлена трьома компонентами: ДНК, капсидом і суперкапсидом.

ДНК — двониткова, розташована в центрі вірусу.

Капсид — представлений білковими капсомерами, має форму ікосаедра. Нуклеїнова кислота і капсид утворюють нуклеокапсид або серцевину вірусу.

Суперкапсид — зовнішня оболонка вірусу ліпопротеїнової природи. На відміну від інших «одягнених» вірусів, суперкапсиди герпесвірусів утворені фрагментами ядерних мембран заражених клітин, що пов'язано з процесом дозрівання дочірніх популяцій вірусу, яке відбувається на внутрішній мембрані відповідних уражених вірусом клітин. Суперкапсид пронизаний глікопротеїновими шипами.

Між капсидом і суперкапсидом розташований так званий тегумент (від лат. *tegumentum* — покриття) або покривний шар, товщина якого варіює у різних герпесвірусів.

Антигенна структура. S-антиген — групоспецифічний, представлений білками нуклеокапсиду, і V-антиген — типоспецифічний — представлений глікопротеїнами зовнішньої оболонки.

Резистентність. Резистентність герпесвірусів невисока. Герпесвіруси термолабільні, легко інактивуються дезінфікуючими розчинами (0,5% формалін, 1% фенол, перманганат калію та ін.). Тривало зберігається у висушеному стані і при низьких температурах, у 50% розчині гліцерину.

Культивування. Віруси розмножуються в ембріональних тканинах людини, нирок мавп, кроликів, а також на перещеплюваних клітинах (Hela, Нер-2 та ін.), у курячих ембріонах. При розмноженні в культурі тканини герпесвіруси викликають цитопатичний ефект (формують внутрішньоклітинні включення і симпласти). Зараження курячого ембріона в хоріоналантаїсну

оболонку викликає цитопатичний ефект у вигляді бляшкоутворення. **Загальна характеристика герпесвірусних інфекцій** 1. Джерелом інфекції є хворі або вірусоносії.

2. Різноманітні шляхи передачі інфекції.

3. Поліорганный тропізм.

4. Незалежно від механізму проникнення в організм первинна репродукція вірусу відбувається біля вхідних воріт, далі він проникає в регіональні лімфовузли, потім у кров і гематогенно заноситься у внутрішні органи, мозок (у ЦНС може проникати і по нервових стовбурах).

5. Здатні тривало персистувати в організмі (при цьому вірус зберігається в клітинах у вигляді провірусу), викликаючи хронічні та латентні форми інфекції з періодичними загостреннями.

6. Характерна виражена імуносупресивна дія.

Віруси простого герпесу

Таксономія. Родина *Herpesviridae*, підродина *Alphaherpesvirinae*, рід *Simplexvirus* (віруси простого герпесу — ВПГ-1, ВПГ-2).

Морфологічні особливості, антигенна структура, культивування, резистентність — див. підрозділ «Герпесвіруси».

Розрізняють два типи ВПГ: тип 1 вражає обличчя і шкіру вище талії, а тип 2 — статеві органи і шкіру нижче талії, але обидва віруси можуть бути виявлені в будь-якому місці залежно від механізму зараження. Доведено етіологічний зв'язок між вірусом 2-го типу і карциномою шийки матки.

Епідеміологія. Віруси простого герпесу (ВПГ) є одними з найбільш поширених вірусів людей, що пов'язано зі значним носійством їх серед здорових осіб: до 1/3 населення земної кулі страждає на рецидивуючий (повторна поява ознак після ремісії) герпес.

За даними ВООЗ, захворювання, викликані вірусами герпесу, займають друге місце після грипу через смертність від вірусних інфекцій. Значення інфекції особливо зростає останнім часом у зв'язку з тим, що вона може виявлятися у вигляді госпітальної

інфекції. Ризик захворювань у новонароджених від матері-носія складає 40–60%, при переливанні крові — 10–12%. Слід звернути увагу на те, що герпес — одне з найбільш поширених захворювань, що передається статевим шляхом.

Джерела інфекції — хворі люди або вірусоносії. *Механізми передачі*: контактний побутовий, контактний статевий, аерогенний (повітряно-крапельний) і вертикальний.

Первинне зараження вірусом ВПГ 1-го типу відбувається, як правило, в ранньому дитинстві повітряно-крапельним або контактним шляхом. Вірус проникає крізь слизові оболонки при поцілунках або попаданні крапельок слини, але не через неушкоджену шкіру, що обумовлено відсутністю специфічних рецепторів на клітинах епітелію. Зустрічається пряме зараження шкіри в пізньому віці — герпетичний панарицій пальців, герпес гладіаторів (в основному серед борців) при пошкодженій шкірі. Для розвитку інфекції необхідний прямий контакт із виділенням або вмістом бульбашок, тому що віруси лабільні до дії факторів зовнішнього сере довища.

Зараження ВПГ 2-го типу відбувається статевим шляхом або при проходженні плода по інфікованих материнських родових шляхах під час пологів. Внутрішньоутробне зараження небезпечне розвитком мікроцефалії (вроджене зменшення розмірів голови і головного мозку) та органомегалії у плода (вроджене збільшення внутрішніх органів).

Патогенез. Розрізняють первинну інфекцію, латентний (прихований) стан і рецидиви.

Первинна інфекція. Після проникнення в епітелій слизових оболонок вірус активно в них розмножується, що призводить до загибелі клітин з утворенням осередків некрозу і місцевих запальних змін у вигляді везикул (пухирців). Первинне інфікування може залишатися безсимптомним. Потрапивши в організм, вірус залишається в ньому довічно і між рецидивами перебуває в латентному стані.

У разі *латентної інфекції* вірус, мігруючи з первинного осередку, проникає в чутливі вузли: ВПГ 1-го типу — в трійчастий, а ВПГ 2-го типу — у поперековий, де латентно циркулюють.

Рецидиви (клінічні прояви інфекції) спостерігаються часто (у деяких щомісяця), але далеко не у всіх інфікованих осіб. Пускові механізми — переохолодження, надмірна інсоляція, стреси тощо. По відцентрових нейронах дочірні популяції досягають нервових закінчень, звідки проникають в ендотелій капілярів шкіри й епітеліальні клітини і репродукуються в них, викликаючи появу везикул.

Клініка. Інкубаційний період — 2–14 днів. Як уже зазначалося, існують два типи вірусу, які визначають відповідні види патологічного процесу і клінічні прояви інфекції.

Загальною ознакою при всіх клінічних формах герпесної інфекції є утворення пухирців і лихоманка. Пухирцеві висипання розташовуються на кордоні шкіри і слизових оболонок: на губах, носі, під язиком, на статевих органах. Захворювання протікає легко, але іноді розвиваються тяжкі форми множинного ураження органів і тканин (системне захворювання). Більшість первинних і рецидивуючих захворювань є безсимптомними або супроводжуються незначними ураженнями *Вірус 1-го типу викликає:*

1) герпетичний гінгівостоматит, при якому утворюються бляшки, афти (виразково-пухирцеві ураження слизових оболонок), часто супроводжується лихоманкою. Одужання відбувається зазвичай на 7–10 добу. Рецидиви часті після переохолодження, іноді носять генералізований характер;

2) герпетичний кератит, який супроводжується утворенням виразок рогівки, особливо в ділянці зіниці. Рецидиви можуть призводити, як правило в ранньому дитинстві, до незворотної втрати зору;

Вірус 2-го типу викликає:

1) генітальний герпес, що супроводжується виразковими ураженнями зовнішніх статевих органів як чоловіків, так і жінок, нездуванням, лихоманкою;

2) герпетичний менінгоенцефаліт. Супроводжується демієлінізацією. Мієлін — ліпоїдно-білкова речовина, що складає оболонку нервового волокна і його руйнування призводить до психічних і неврологічних порушень;

3) герпес новонароджених — тяжке генералізоване ураження (уражається печінка, інші внутрішні органи, шкіра, ЦНС). Відрізняється високою смертністю і важкими неврологічними або очними розладами, каліцтвами.

Імунітет. Клітинний і гуморальний, нестійкий, нетривалий.

При герметичному захворюванні відзначається парадокс, який полягає в тому, що у людини постійно спостерігається високий титр антитіл і виражені клітинні імунологічні реакції. Однак для цього персистуючого вірусу характерно те, що ці захисні фактори неефективні і при спалаху захворювання, не зважаючи на наявність антитіл, вірус проникає в клітини і розмножується.

Лабораторна діагностика. Матеріал для досліджень залежно від локалізації уражень — вміст пухирців, слини, зішкріби рогівки, кров, спинномозкова рідина

Мікроскопічний метод (експрес-метод) — мікроскопія мазків-відбитків, забарвлених за Романовським—Гімзою. Виявляють багатоядерні гігантські клітини (клітини Цанка) з тільцями включень (тільця Коудрі).

Вірусологічний метод — зараження курячого ембріона в хоріоналантаїсну оболонку (індикація за ЦПД у вигляді бляшкоутворення); зараження ембріональних клітин людини, нирок мавп, кролів та ін. (індикація за ЦПД — набухання, округлення, утворення гігантських багатоядерних клітин).

Біологічний метод — зараження експериментальних тварин (мишей, кроликів, морських свинок інтрацеребрально, внутрішньочеревно або в рогівку). Індикація — за клінікою та їх загибеллю.

Серологічний метод — РН, РЗК, РАЛ (реакція аглютинації латексу), РІФ, ІФА, імуноблотинг.

Молекулярно-біологічний метод — ПЛР (полімеразна ланцюгова реакція).

Шкірні алергопроби з герпетичним антигеном.

Лікування. Ураження, викликані ВПГ 1-го типу, зазвичай проходять самостійно і вимагають лише проведення місцевих заходів.

При тяжких формах призначають ацикловір, у тому числі у складі мазей і кремів, фамцикловір, імуноглобуліни, інтерферон,

флюориналь, бонафтон, оксолін. При тяжких рецидивуючих формах — герпес-вакцину, що вводиться під шкіру циклами. Протівірусна терапія особливо ефективна, якщо розпочата в ранні терміни.

Профілактика. Інактивовані вакцини. Багаторазова імунізація знижує частоту герпетичної інфекції.

Вірус вітряної віспи та оперізуючого лишаю

Уже з самої назви збудника (*varicella-zoster*) слідує, що він викликає два типи уражень — вітряну віспу (*varicella*) і оперізуючий лишай (*zoster*). Первинна інфекція протікає у вигляді вітряної віспи, її рецидиви — у вигляді оперізуючого лишаю.

Вірус був відкритий у 1911 р. бразильським вченим Е. Арагао.

Таксономія. Вірус вітряної віспи та оперізуючого лишаю — *varicella-zoster* належить до родини *Herpesviridae*, підродини *Альфагерпесвіруси*, роду *Varicellovirus*.

Морфологічні особливості, антигенна структура, культивування, резистентність — див. підрозділ «Герпесвіруси».

Епідеміологія. 90% дорослого населення Землі відзначають в анамнезі вітряну віспу. Захворюваність на оперізуючий лишай не перевищує 10% у осіб, які вже перехворіли на вітряну віспу.

Джерело інфекції — хвора людина. *Механізм передачі* — аерогенний (повітряно-крапельний) і контактний (через відокремлюване везикул).

Патогенез. Збудник первинно розмножується в епітелії слизової верхніх дихальних шляхів, а потім дисемінує по лімфо- і кровотоку в шкіру. Репродукція вірусу в клітинах епітелію призводить до їх дистрофії і загибелі. При цьому в уражених клітинах можна виявити внутрішньоядерні еозинофільні вclusions (тільця Ліпшютца).

При вітряній віспі патологічний процес розвивається в епітелії шкіри по всьому тілу, менше на слизових, при оперізуючому лишаї — у клітинах шкіри в основному по ходу міжреберних нервів. Доведено, що оперізуючий лишай розвивається в результаті реактивації вірусу в осіб, які перехворіли на вітрянку. Пусковий механізм — порушення імунітету.

Клініка. При вітряній віспі інкубаційний період становить 13–14 діб. Захворювання має гострий характер, супроводжується лихоманкою, папульозно-везикулярним висипом на шкірі і слизових, свербіжем. У період реконвалесценції пухирці підсихають з утворенням кірочок і загоєнням без утворення дефектів. Вітряна віспа в перший тримістр вагітності може призвести до розвитку аномалій та каліцтв плода.

При оперізуючому лишайі висипання відзначаються по ходу міжреберних нервів у вигляді нечітких рожевих плям (3–5 см), які зливаються в суцільну смугу («оперізуючий лишай»), оточену чіткою демаркаційною зоною. Найбільш часто — на грудній клітці. Можливі температурна реакція, свербіж, біль на уражених ділянках. Ураження зникають протягом 2–4 тижнів. **Імунітет** стійкий, тривалий.

Лабораторна діагностика. Матеріал для дослідження — вміст везикул.

Методи діагностики — див. підрозділ «Віруси простого герпесу». На відміну від вірусу простого герпесу, вірус герпесу 3-го типу не розмножується в курячих ембріонах. Основний метод — *серологічний* (РЗК). Антитіла в РЗК виявляються з восьмого дня і досягають максимуму через три тижні.

Лікування. Симптоматичне (засоби, що зменшують свербіж, анальгетики). При оперізуючому лишайі — протигерпетичні препарати — ацикловір, вірабін, специфічне лікування — гамма-глобулін з сироватки хворих, що переохворіли на оперізуючий лишай.

Профілактика. *Загальна* — ізоляція хворих на вітрянку на термін до п'яти днів після останнього висипання. *Специфічна* — атенуйована жива вакцина дітям після року, нормальний імуноглобулін людини.

Цитомегаловірус

Цитомегаловірус (ЦМВ) викликає повільно протікаючу інфекцію (в основному у дітей і молодих людей до 35-річного віку), яка характеризується клінічним поліморфізмом у вигляді локалізованих, генералізованих форм або ж у латентній формі з довічною персистенцією вірусу в організмі.

Захворювання було вперше описано в 1881 р. М. Ріббертом, вперше вірус виділили у 1956 р. М. Сміт зі слинних залоз і В. Роуе — з аденоїдів.

Таксономія. Цитомегаловірус належить до родини *Herpesviridae*, підродини *Betaherpesvirusi*, роду *Cytomegalovirus*, тип — ВГЧ-5.

Морфологічні особливості, антигенна структура, культивування, резистентність — див. підрозділ «Герпесвіруси».

Епідеміологія. Джерела інфекції — хворі і вірусоносії, котрі виділяють вірус із біологічними рідинами (кров, сеча, сльози, слина, грудне молоко, спинномозкова рідина, вагінальні виділення, слиз із носоглотки, сперма, фекалії та ін.). ЦМВ виявляється у кожній сотої новонародженої дитини. До 1 року життя носієм ЦМВ є кожен п'ятий, до 35 років — близько 40% населення, до 50 років — 90%.

Механізми зараження: аерогенний (повітряно-крапельний); фекально-оральний (аліментарний); контактний побутовий («хвороба поцілунків»); контактний статевий; трансфузійний; вертикальний, артифіціальний (при використанні нестерильного шприца, при трансплантації органів і переливанні донорської крові). Вхідними воротами для ЦМВ є дихальні шляхи, травний тракт, слизові оболонки.

Патогенез. ЦМВ вражає практично всі органи і тканини, викликаючи або безсимптомне носійство, або клінічно виражені стани. Особливе значення має здатність ЦМВ інфікувати імункомпетентні клітини і персистувати в них. Проникаючи в кров, ЦМВ репродукується в лейкоцитах, у мононуклеарних фагоцитах, в Т-лімфоцитах (CD4+, CD8+), у В-лімфоцитах, або персистує в лімфоїдних органах. У відповідь на проникнення ЦМВ розвивається імунна перебудова організму у вигляді зниження реакції лімфоцитів на віруси, пригнічення проліферативної активності лімфоцитів, пригнічення фагоцитарної активності і завершеності фагоцитозу.

Після проникнення в організм вірус персистує латентно в слинних протоках (не випадково вірус називають вірусом слинних залоз), нирках, лейкоцитах, може виділятися роками зі слиною і

сечею. Головним сховищем вірусів є мононуклеарні фагоцити — моноцити і макрофаги, а також клітини слинних залоз і ниркових каналців, гепатоцити і деякі інші клітини.

Зараження цитомегаловірусом може статися ще в період внутрішньоутробного розвитку плода. Необхідною умовою зараження плода є вірусемія вагітних. Якщо плід заразився цим вірусом в утробі матері, ймовірний розвиток вродженої цитомегаловірусної інфекції.

Для ЦМВ інфекції характерна поява у тканинах своєрідних гігантських клітин з внутрішньоклітинними включеннями в цитоплазмі і ядрі. Їх розміри в 5–6 разів перевищують розміри еритроцита. Їх знаходять у протоках слинних залоз, легенях, печінці, нирках, підшлунковій залозі.

Клініка. Розрізняють локалізовану форму ураження, при якій відзначається ураження слинних залоз (привушних або підщелепних) (захворювання протікає безсимптомно, може закінчуватися одужанням) і генералізовану (легенева, церебральна, шлунково-кишкова, печінкова, ниркова, гематологічна, шкірна (виявляється у вигляді екземи, при якій епідерміс відшаровується великими шарами – пластами)).

При інфікуванні на ранніх термінах вагітності (4–6 тижнів) можливий тератогенний вплив на плід, загибель плода, самовільний викидень. При інфікуванні в більш пізні терміни (понад три місяці) може бути вроджена ЦМВІ, що не супроводжується вадами розвитку. Однією із частих ознак вродженої ЦМВІ є інтерстиціальна пневмонія, ураження нирок, шлунково-кишкового тракту.

У підлітковому віці цитомегаловірусна інфекція може проявити себе у вигляді мононуклеозу, що характеризується підвищенням температури, болем у м'язах, стомлюваністю. Мононуклеозна форма ЦМВІ починається гостро, збільшуються лімфатичні вузли, печінка і селезінка, характерні болі в горлі.

Після первинного зараження інфекція ЦМВ існує в латентній формі і може виявлятися через роки у хворих з імунodefіцитом. Латентна форма зазвичай не виявляється чіткими клінічними симптомами, іноді спостерігаються легкі грипоподібні захворювання, неясний субфебрилітет. Активація латентної

інфекції у дорослих зазвичай спостерігається при імунодепресивній терапії, вторинних імунодефіцитних станах, СНІДі.

Імунітет. Постінфекційний імунітет мало вивчений.

Лабораторна діагностика. Матеріал для досліджень: сеча, кров, грудне молоко, сперма. Методи лабораторної діагностики включають:

» *вірусоскопічний.* Діагностичне значення має виявлення специфічних гігантських клітин (25–40 мкм) із включеннями в ядрі і світлою перинуклеарною зоною («очей сови») у слинних залозах, сечі, спинномозковій рідині;

» *вірусологічний:* виділення ЦМВ у культурі клітин фібробластів людини. ЦПД через 5–20 днів після зараження;

» *серологічний* — РЗК.

Лікування. Комплексне. Специфічне протівірусне (ацикловір, ганцикловір); імуномодулятори (інтерферон, цитозин, фоскарнет, при хронічних — левамізол); симптоматичне.

Профілактика. *Загальна профілактика* — дотримання правил особистої гігієни (миття рук). *Специфічна* — живі вакцини, отримані з атенуйованих штамів, застосовуються у вигляді моновакцини або дивакцини в поєднанні з вакциною проти краснухи. Розроблено експериментальний ЦМВ імуно глобулін.

Вірус Епштейна—Барр

Вірус Епштейна—Барр — вірус із групи герпесвірусів, який викликає інфекційний мононуклеоз. Може бути фактором у розвитку деяких пухлин (лімфоми Беркітта, носоглоткової карциноми і волохатої лейкоплакії язика).

Таксономія. Вірус належить до сімейства *Herpesviridae*, підродини *Гаммагерпесвіруси*, вірус герпесу 4-го типу. Вірус Епштейна—Барр (ВЕБ) виділений англійським вірусологом М. Епштейном і канадським вірусологом І. Барр із біоптатів пацієнтів з лімфомою Беркітта у 1964 р.

Епідеміологія. Єдине джерело інфекції — людина. Основний механізм передачі — аерогенний (повітряно-крапельний), рідше трансмісивний або статевий, іноді передається при переливанні крові.

Первинне інфікування відбувається в підлітковому або більш старшому віці і може викликати захворювання, відоме як інфекційний мононуклеоз. Виділення вірусу може тривати протягом багатьох місяців після перенесеної хвороби, часто зустрічається безсимптомне носійство. Для зараження звичайно потрібен тісний контакт.

Патогенез. Вірус має виборчу здатність вражати клітини ретикулоендотеліальної системи, що виражається в їх гіперплазії (надмірний розвиток тканини, посилення функції) і, як результат, — у посиленні мітотичної активності клітин. У периферичну кров потрапляє велика кількість атипових мононуклеарних клітин (одноядерних елементів — моноцитів, лімфоцитів та ін.). Кількість одноядерних елементів досягає 70–85% серед клітин крові при помірному лейкоцитозі. Мононуклеарна реакція може зберігатися 3–6 місяців.

Патогенез інфекційного мононуклеозу включає реплікацію вірусу у верхніх відділах дихальних шляхів і асоційованої лімфної тканини. Збудник індукує появу популяції реактивних Т-клітин (атипові лімфоцити), а також викликає поліклональну активацію В-клітин. При цьому вірус може зберігатися у В-лімфоцитах у латентній формі. Значно рідше виявляється у вигляді хронічної персистенції вірусу (так звана реактивована хронічна ВЕБ-інфекція). ВЕБ здатний викликати злоякісну трансформацію клітин, виступає як коканцероген у розвитку деяких злоякісних пухлин (африканські форми лімфоми Беркітта, карцинома носоглотки у чоловіків деяких етнічних груп Південного Китаю), а також викликає саркому Капоші у пацієнтів зі СНІДом. Механізми розвитку злоякісних трансформацій, індукованих ВЕБ, пов'язані зі здатністю інфікувати В-лімфоцити і порушувати їх подальше диференціювання, при цьому частина вірусного генома експресується в інфікованих лімфобластах.

Клініка. Інкубаційний період від 30 до 50 днів. У зв'язку з тим, що вірус розмножується у верхніх відділах дихальних шляхів і асоційованій лімфній тканині, розвиваються місцеві запальні реакції і гарячковий стан. У типових випадках інфекційний мононуклеоз починається гостро, характеризується лихоманкою, ексудативним фарингітом (запалення глотки), ларингітом

(запалення піднебінних мигдалин), лімфаденопатією, температурою 38–40 °С, гепатоспленомегалією і появою атипових лімфоцитів у периферичній крові. Лихоманка зберігається протягом 1–3-х тижнів. Однак спектр проявів дуже різноманітний, включаючи безсимптомні і смертельні випадки. Може відзначатися субфебрилітет тривалий час, іноді з'являється висип. Особливістю ВЕБ-інфекції є те, що часто вона залишається нерозпізнаною у грудних і маленьких дітей.

При хронічній персистенції вірусу (реактивована хронічна ВЕБ-інфекція) характерні постійна слабкість при наявності або відсутності будь-яких змін лабораторних показників. Ця форма інфекції часто зустрічається у хворих на СНІД та реципієнтів трансплантатів. Найчастіше виявляється прогресуючим лімфопроліферативним захворюванням або лімфомами ЦНС.

Лабораторна діагностика інфекційного мононуклеозу.

Матеріал для дослідження — кров. Методи діагностики: аналіз крові (виявлення атипових мононуклеарів у крові), серологічний (РЗК, РІФ, ІФА), ПЛР. Основний метод — *серологічний*, що базується на виявленні специфічних антитіл до капсидного антигену ВЕБ. Антитіла виявляються у високих титрах відразу ж після початку інфекції. Тому визначення антитіл у парних сироватках не обов'язкове. Якщо виявляються антитіла до ВЕБ-ядерних антигенів, а не до капсидних, це свідчення давньої інфекції (кілька тижнів або місяців).

Лікування. Симптоматичне, при тяжких формах для зменшення набряку мигдалику та інших лімфаденопатій — стероїдні гормони. Протівірусне лікування — ацикловір. При вторинних інфекціях — антибіотики.

Профілактика. *Загальна* — ізоляція хворого, виключення донорства серед хворих з інфекційним мононуклеозом. Специфічна профілактика не розроблена.

Лімфома Беркітта і носоглоткова карцинома

Вірус Епштейна—Барра — вірус герпесу людини 4-го типу (ВГЧ-4) може викликати лімфому Беркітта і носоглоткову карциному.

Лімфома Беркітта — це злоякісна лімфоїдна пухлина, що локалізується, як правило, поза лімфатичними вузлами в різних органах і тканинах (верхня щелепа, нирки, яєчники, печінка, нервова система).

Збудник описав у 1958 р. Д. Беркітт.

Епідеміологія. *Джерело інфекції* — хвора людина. *Механізм передачі* збудника — трансмісивний (переносники — комари і москіти). Захворювання поширене в Африці, Океанії, США, Латинській Америці, Індії, деяких країнах Європи. Захворювання в основному поширене в країнах з жарким, вологим кліматом («лімфоїдний пояс»), де мешкають деякі види комарів і москітів із роду *Anopheles* і *Monsonia*. Захворювання характерне для дітей 3–7 років (50% випадків), 98% усіх випадків випадає на осіб молодше 20 років. Чоловіки хворіють у два рази частіше, ніж жінки.

Носоглоткова карцинома — це злоякісна пухлина, що вражає в основному чоловіків деяких етнічних груп Південного Китаю.

У осіб з порушенням імунної системи цей вірус може стати причиною лейкоплакії слизових оболонок порожнини рота, язика, червоної облямівки губ; можливе також ураження слизової вульви, рідше — головки статевого члена, клітора, піхви, шийки матки.

Аденовіруси

Аденовіруси були виділені у 1953 р. із видалених у дітей мигдалин і аденоїдів, а також зі змивів зіва хворих на респіраторні захворювання.

Таксономія. У 1975 р. Міжнародним комітетом з таксономії вірусів аденовіруси були виділені у родину *Adenoviridae*, що включає два роди: аденовіруси ссавців — *Mastadenovirus* і аденовіруси птахів — *Aviadenovirus*. Описано понад 40 серотипів аденовірусів людини, 24 — мавп, вісім — великої рогатої худоби, по одному-чотири — коней, свиней, овець, собак, мишей. Рід *Aviadenovirus* представлений дев'ятьма серотипами.

Морфологія і хімічний склад. Аденовіруси мають форму ікосаедра, діаметром від 70 до 90 нм. Вони не мають суперкапсиду. Від кожної з вершин ікосаедра відходить булавоподібний виступ, довжина якого варіює у різних серотипів від 8 до 30 нм.

Виступи називають фібрами. Вони складаються з поліпептидів, ковалентно з'єднаних із глюкозаміном. Усередині капсида віріона знаходиться серцевина, утворена петлями дезоксирибонуклеопротейду. При цьому на зрізі віріона виходить картина, подібна до квітки. Геном представлений двонитковою лінійною ДНК. Аденовіруси, що володіють онкогенними властивостями щодо тварин, містять 48–49% ГЦ-пар, малоонкогенні — 49–52, неонкогенні — 56–59%. Ген, відповідальний за трансформацію клітин хазяїна, становить 12–14% вірусного генома.

Антигенна структура. Віріони містять А-, В-, С-, Р-антигени, мають гемаглютининуючу активність.

Резистентність. Аденовіруси не містять ліпідів, тому стійкі до дії ефіру, хлороформу, детергентів. При кімнатній температурі зберігають життєздатність протягом двох тижнів, а при 4 °С — більше двох місяців. Руйнуються при рН 10,5 і прогріванні вище 60 °С.

Культивування. Аденовіруси людини в лабораторних умовах репродукуються тільки в первинних і перещеплюваних культурах клітин людини (первинні культури клітин нирок ембріона людини, KB, Hela, Нер-2). Репродукція аденовірусів супроводжується утворенням внутрішньоклітинних включень.

Епідеміологія. Аденовіруси викликають захворювання людини і тварин. Деякі серотипи аденовірусів людини при введенні їх новонародженим сирійським хом'ячкам можуть викликати утворення пухлин. До високоонкогенних належать типи 12, 18 і 31-й. Джерелом аденовірусної інфекції є хворий і вірусоносії. Носійство може тривати від трьох до дев'яти місяців. При респіраторних формах інфекція передається повітряно-крапельним шляхом. Можлива передача через воду в плавальних басейнах, предмети побуту, а також фекально-оральним шляхом. Кількість хворих з аденовірусною інфекцією збільшується в осінньо-зимовий період, особливо серед дітей від шести місяців до двох років. У старших вікових групах питома вага аденовірусних захворювань знижується.

Патогенез. Аденовіруси розмножуються в епітеліальних клітинах верхніх дихальних шляхів, можуть проникати в легені і,

репродукуючись в їх тканини, викликати тяжкі пневмонії. Вражають лімфоїдну тканину: аденоїди, мигдалини, регіонарні лімфатичні вузли. Аденовіруси 40-го і 41-го серотипів, розмножуючись в епітелії кишечника, викликають гастроентерити і виділяються з фекаліями в зовнішнє сере довище.

Клініка. При ураженні дихальних шляхів аденовіруси викликають ларингіти, риніти, трахеобронхіти, пневмонії. При аденовірусній інфекції можливе поєднання респіраторного з кон'юнктивальним і кишковим синдромами. Якщо захворювання викликане вірусами 1, 2, 3, 5, 6, 7-го типів, переважаючим симптомом є кон'юнктивіт. У разі епідемічного кератокон'юнктивіту при аденовірусній інфекції виділяються 8-й і 19-й серотипи. Гострі геморагічні цистити у дітей викликають віруси 11-го і 21-го серотипів. Інкубаційний період при аденовірусних інфекціях триває шість-дев'ять днів, розвиток інфекції повільний, перебіг тривалий, супроводжується віремією, яка триває до 10 днів. Характерні симптоми лихоманки та інтоксикації різного ступеня вираженості.

Віруси здатні до тривалої персистенції в тканинах мигдалин і аденоїдів, що сприяє розвитку хронічних тонзилітів.

Імунітет. У результаті перенесеної аденовірусної інфекції формується досить стійкий імунітет, який забезпечують віруснейтралізуючі антитіла. Імунітет типоспецифічний і не захищає від захворювання, викликаного іншим серотипом аденовірусів. У сироватках перехворілих виявляють IgM, IgG; у носоглотковому секреті — IgA, IgG. У новонароджених до шести місяців зберігаються материнські антитіла.

Лабораторна діагностика. *Методи експрес-діагностики* спрямовані на виявлення за допомогою РІФ вірусного антигену в досліджуваному матеріалі — епітеліальних клітинах слизової носоглотки. Для виділення вірусу зі змивів зіва, ануса, мазків з кон'юнктиви краще використовувати первинні або диплоїдні лінії клітин ембріонів людини. Індикацію здійснюють за його цитопатичною дією (ЦПД) протягом десяти днів культивування. Ідентифікацію проводять у РЗК, типування — в РН, спочатку із сумішами типоспецифічних сироваток, а потім окремо з кожною сироваткою із суміші, що нейтралізувала ЦПД вірусу.

Серологічні методи використовують для визначення наростання титру противірусних антитіл у парних сироватках за допомогою РЗК, РДА, РПГА.

Лікування. Специфічна терапія. З препаратів, специфічно діючих на аденовіруси, застосовуються 6-азауридин, азагуанін, йоддезоксиуридин, ДНК-аза. Для лікування кератитів і кератокон'юнктивітів використовують інтерферон.

Профілактика. З метою *специфічної профілактики* розроблено живі та інактивовані вакцини, проте широкого застосування вони не знайшли через онкогенні властивості аденовірусів.

Онкогенні віруси

Спроби прямого виявлення вірусів, що викликають пухлини у ссавців, довго були безуспішними і тільки в 1932–1933 рр. Р. Шоуп виявив віруси, що викликають фіброму, а в 1934 р. — папілому у диких кроликів.

У 1936 р. Д. Бітнер виявив вірус раку молочних залоз мишей. Більшість дослідників у той час підтримували уявлення про роль пухлинних вірусів як інфекційних агентів, які спонукають клітини до нерегульованого необмеженого розмноження.

У 1945–1946 рр. радянський вчений Л. А. Зільбер сформулював іншу теорію, згідно з якою, по-перше, віруси спадково перетворюють нормальну клітину в пухлинну, по-друге, вони не відіграють ролі в подальшому розмноженні пухлинних клітин, що вже виникли, і, по-третє, дія пухлинних вірусів принципово відрізняється від інфекційної.

Генетична інформація, привнесена вірусом і інтегрована в геном клітини-хазяїна, змінює біосинтетичні процеси в клітинах, перетворюючи їх на пухлинні, розмноження яких уже не може регулюватися організмом. Після створення Л. А. Зільбером вірус-генетичної теорії походження пухлин (1945–1961), усі наступні гіпотези Р. Хюбнера і Г. Тодаро (1969) включають у себе основне її положення — інтеграційна взаємодія вірусного генома з геномом клітини.

Сьогодні існують дві основні теорії виникнення пухлин, що підтверджуються сучасними дослідженнями. Це теорія онкогена Р.

Хьюбнера і Г. Тодаро і теорія протовірусу Г. Теміна (1964–1970). Теорія онкогена передбачає наявність у кожній клітині інтегрованої ДНК, що відбувається з вірусної частинки типу С, яка несе інформацію злоякісного переродження і утворення пухлини. Ця ДНК або її частина передається від батьків потомству і міститься вже в клітинах ембріона. Гени, що несуть інформацію про виникнення пухлини, в організмі не виявляються, оскільки в нормальних умовах перебувають під контролем клітинних механізмів регуляції. Під впливом різних внутрішніх або зовнішніх причин, наприклад, дії гормональних чинників, канцерогенів, опромінення, хімічного впливу, деякі ділянки генів можуть активізуватися.

Теорія протовірусу. Під протовірусом мається на увазі певна генетична система, яка, проникаючи в клітину, викликає в ній різні зміни, наприклад, порушує регулюючу функцію клітин. Ця вірусна інформація може передаватися «вертикально» — від батьків до потомства і «горизонтально» — від однієї тварини до іншої. Під впливом різних факторів, наприклад канцерогенів, інтегрований протовірус здатний викликати пухлинну трансформацію клітини, стимулювати утворення РНК-вмісних онкогенних вірусів у самій клітині.

Ці теорії не виключають одна одну, поєднуються з іншими уявленнями про пухлини і враховують можливість впливу зовнішніх факторів як додаткових при пухлинних процесах.

Сьогодні відомо більше 150 онкогенних вірусів, що поділяються на дві великі групи: ДНК- і РНК-вмісні. Основною загальною їх властивістю є здатність трансформувати нормальні клітини в пухлинні.

ДНК-вмісні онкогенні віруси

Родина *Adenoviridae*. В експериментальних умовах деякі серотипи здатні виявляти онкогенну активність по відношенню до новонароджених сирійських хом'ячків. Онкогенними є 13 видів аденовірусів людини, з яких три — високоонкогенні.

Аденовіруси мають сферичну форму, діаметр віріона 70–90 нм. Містять ДНК, оточену капсидом. Суперкапсид відсутній.

Ці віруси при введенні їх у великій дозі підшкірно, внутрішньолегенно або в мозок новонароджених хом'ячків у 100% випадків індукують утворення сарком. Аденовіруси є найкращою моделлю для вивчення вірусного канцерогенезу, хоча в природних умовах вони, ймовірно, не мають відношення до спонтанного утворення пухлин у природного хазяїна (людини).

Родина *Papovaviridae* включає два роди — *Papillomavirus* і *Polyomavirus*. Дрібні, діаметром 43–55 нм, безоболонкові віруси ікосаедричної симетрії. Віріони мають нуклеокапсид. Папіломавіруси — збудники доброякісних пухлин людини і тварин. Сюди належать два серотипи папілом людини, що викликають бородавки. У природних умовах усі ці віруси викликають доброякісні пухлини, проте можуть перероджуватися в карциноми.

До поліомавірусів належать вірус поліоми мишей, вакуолізується вірус мавп — ОВ40 і ОВ40-подібні віруси людини. При підшкірному введенні цих вірусів хом'ячкам спостерігається утворення сарком, при внутрішньовенному — лейкозів. Ці віруси подібно до аденовірусів у природних умовах не викликають пухлин у своїх хазяїв, проте роль ОВ40-вірусу в пухлиноутворенні у людей не слід виключати — вони можуть бути збудниками менінгіом.

Родина *Herpetoviridae*. До цієї родини належить вірус карциноми Люкке нирок леопардових жаб, пташиного інфекційного нейролімфоматозу, лімфоми диких білохвостих кроликів, лімфом і ретикулоклітинних сарком різних приматів, герпесподібний вірус Епштейна—Барр, асоційований із лімфоною Беркїтта, інфекційним моонуклеозом і назофарингеальною карциномою людини. Є підстави вважати онкогенні властивості вірусу простого герпесу людини в етіологічному зв'язку з раком шийки матки, тобто ці віруси здатні викликати злоякісні пухлини у своїх природних хазяїв.

Родина *Poxviridae*. Усі онкогенні віруси цієї родини — вірус Шоупа, що викликає фіброму у кроликів, вірус Яба, віруси фібром білок, оленів, зайців і вірус контагіозного молюска людини викликають у своїх природних хазяїв доброякісні спонтанно регресуючі сполучнотканинні пухлини. Ці великі (220–300 нм)

віруси, крім нуклеокапсида, мають ліпопротеїдну оболонку. **Родина *Parvoviridae***. Дрібні (20–25 нм) безоболонкові віруси, геном представлений одонитковою ДНК. До цієї родини входять віруси панлейкемії щурів і деякі латентні віруси.

РНК-вмісні онкогенні віруси

РНК-вмісні онкогенні віруси (онкорнавіруси) належать до однієї родини — *Retroviridae*. Перетворення нормальної клітини на злоякісну під впливом ДНК-вірусів розглядається як результат включення ДНК-вірусу в клітинний геном. Включення ж РНК-вірусів у ДНК клітини неможливе. Тільки після відкриття ферменту зворотної транскриптази, що утворює ДНК на матриці РНК, з'явилася можливість пояснити механізм дії онкорнавірусів.

До численної групи онкорнавірусів віднесені віруси зі складним типом симетрії, що мають діаметр віріона 100 нм. Основу цієї групи складають віруси саркомо-лейкозного комплексу птахів і мишей, відповідальні за природні саркоми і лейкози.

До онкорнавірусів належать віруси, що викликають карциному молочних залоз мишей, щурів і мавп, віруси, що індукують лейкози і саркоми у щурів, морських свинок, котів, мавп, ймовірно, людини.

Загальними властивостями для онкогенних ретровірусів є:

- наявність одониткових РНК, капсида і суперкапсида;
- наявність зворотної транскриптази (РНК-залежна ДНК-полімераза);
- реплікація через стадію утворення двониткового ДНКпровірусу;
- інтеграція ДНК-провірусу з клітинним геномом.

Онкорнавіруси підрозділяють на три типи: В, С, D.

Вірус типу В має діаметр 80–120 нм і відростки, розташовані на зовнішній поверхні. На сьогодні відомо два онкорнавіруси типу В. Один із них як у природних, так і в експериментальних умовах викликає рак молочних залоз мишей. Електронна мікроскопія дозволила виявити при раку молочних залоз у жінок морфологічно подібні вірусні частинки, природа яких вивчається. Інший онкорнавірус типу В виявлений у морських свинок і, ймовірно, пов'язаний із лейкозом у цих тварин.

Вірус типу С має діаметр 60–150 нм, гладку поверхню, оптично електронно-щільний нуклеоїд. Він виділений із пухлини і нормальних тканин макак-резусів і мавп саймірі, а також із перещеплюваних клітин людини і свині. Є збудником лейкозів, саркоми у птахів, мишей, кішок, мавп і великої рогатої худоби. Припускають, що участь цього вірусу в пухлинних процесах людини обов'язкова.

Єдиним онкорнавірусом, для якого експериментально доведена асоціація з деякими формами захворювань людини, є *вірус типу D*. За деякими даними, в асоціації з онкорнавірусами С і В виявляється вірус типу А. Проте вірогідніше те, що самостійних вірусів типу А немає і вони є лише стадією розвитку вірусів С і В.

Пріонні інфекції

Пріонні інфекції — група нейродегенеративних захворювань, що викликаються пріонами, характеризуються тривалим інкубаційним періодом (місяці і роки), прогресуючим ураженням головного мозку і летальним кінцем.

Термін «пріон» утворений як анаграма трьох англійських слів — *Proteinaceous infectious particle*, що означають «білкова інфекційна частка». Термін запропонував у 1982 р. американський біохімік Стенлі Прузінер, у 1997 р. йому була присуджена Нобелівська премія за вивчення пріонів.

До пріонних інфекцій людини належать куру, хвороба Крейтцфельда—Якоба, синдром Герстманна—Штреусслера—Шейнкера, сімейне смертельне безсоння.

Таксономія. Пріони як безіменний таксон віднесені до царства *Vira*.

Морфологія. Існують дві форми (ізоформи) пріонного білка: нормальна (називається PrPC — від *prion protein of cell*) й інфекційна (називається PrPsc — від слова *scrapie* — почесуха, ця овеча хвороба була першим описаним пріонним захворюванням).

Нормальна ізоформа пріонного білка (PrPC) знаходиться в нормальних клітинах, виявляється в організмі всіх ссавців, включаючи і людину. Особливо висока його концентрація в нейронах головного мозку. Він кодується одним із генів 20-ї хромосоми. У своїй нормальній формі пріонний білок не є

небезпечним, хоча його роль в організмі до сих пір недостатньо вивчена. Можливо, ця форма пріонного білка бере участь у передачі нервових імпульсів, іонному обміні, підтриманні добових циклів активності і спокою в клітинах, органах і організмі в цілому.

Інфекційна ізоформа пріонного білка (PrP^{Sc}) здатна перетворювати нормальний білок (PrP^C) в інфекційну ізоформу, змінюючи його конформацію (тобто третинну структуру). Це, в свою чергу, змінює взаємодії PrP з іншими білками, що і призводить до патології.

Таким чином, процес накопичення інфекційного пріонного білка відбувається не в результаті синтезу в зараженому організмі молекул PrP^{Sc}, а внаслідок конформаційних змін уже синтезованих перед цим нормальних молекул PrP^C під впливом інфекційного білка. При патології в головному мозку накопичується модифікована форма пріонного білка, стійка до дії протеаз.

Застосування електронної мікроскопії дозволило виявити в очищених препаратах паличкоподібні структури (фібрили) діаметром 10–20 нм і довжиною 100–200 нм, які склалися приблизно з 1000 молекул пріонів білка.

Резистентність. Для пріонів характерний незвично високий рівень резистентності до хімічних і фізичних факторів, нетиповий навіть для термостабільних білків. Вони стійкі до альдегідів, нуклеази, органічних розчинників, детергентів, ультрафіолетового опромінення та іонізуючої радіації, ультразвуку; не гинуть при кип'ятінні протягом 2–3 годин, інактивуються тільки при автоклавуванні протягом 30 хвилин при 135 °C.

Епідеміологія. *Джерелом* інфекційного пріонного білка є хвора тварина або хвора людина. Серед тварин — це вівці і кози, у яких спонтанно може розвиватися захворювання, відоме під назвою «скрепі» (почесуха). Група споріднених захворювань тварин включає, крім того, трансмісивні спонгіформні енцефалопатії норок, оленів і лосів, великої рогатої худоби, кішок і собак, антилоп, тигрів, гепардів.

Механізми передачі: від тварини до людини — фекальнооральний (аліментарний шлях — через інфіковані

продукти тваринного походження, харчові добавки з сирих бичачих органів та ін.; від людини до людини — артифіціальний (при пересадці органів і тканин, при використанні забруднених хірургічних і стоматологічних інструментів, при переливанні крові (як у випадку зараження ХКЯ); при канібалізмі (як у випадку зараження куру).

Крім інфекційної передачі існують й інші причини виникнення пріонних хвороб людини: спадкова — коли захворювання розвивається в результаті генної мутації, що виникає в районі 20-ї хромосоми; спорадична — спонтанне виникнення аномального білка в організмі людини.

Патогенез. Для запуску патогенетичного механізму пріонних хвороб досить появи однієї молекули аномального пріонного білка, яка, взаємодіючи з клітинною формою пріона, змінює її конформаційну структуру і призводить до експоненціального зростання числа молекул PrP.

Первинно репродукція пріонів здійснюється в дендритних клітинах, лімфатичних залозах, селезінці і тимусі. PrPSc акумулюється в клітинах, накопичуючись у цитоплазматичних везикулах. Пріони можуть поширюватися з селезінки через грудну лімфатичну протоку і далі по нервових стовбурах, настає ураження головного мозку і верхніх відділів спинного мозку.

Штамові відмінності між пріонами виявляються в тривалості інкубаційного періоду, топографії слабкості структур мозку, специфічності по відношенню до хазяїна. Патоморфологічні ознаки пріонних інфекцій істотно відрізняються вираженою своєрідністю, що виявляється тільки в ураженні центральної нервової системи, з відсутністю ознак запалення, дегенерації нейронів, гіперплазії і проліферації астроцитів, формуванні амілоїдних бляшок. Ці порушення призводять до того, що сіра речовина мозку приймає губкоподібний вигляд (*status spongiosus*).

Подібна своєрідність патоморфологічної картини визначила первинну назву цієї групи хвороб — трансмісивна губкоподібна енцефалопатія (ТГЕ). Хвороби, об'єднані даною назвою, характеризуються тривалим інкубаційним періодом (від року до 30 років і більше), повільним прогресуючим перебігом, патологічними змінами виключно в нервовій тканині, відсутністю

ознак запалення й імунної відповіді, неминучим летальним кінцем. Основні клінічні ознаки ТГЕ обумовлені повільно прогресуючим розладом нервової системи: відхилення в психічному та розумовому стані, положення тіла.

Куру — хвороба, яка трапляється виключно в високогірних районах Нової Гвінеї у аборигенів племені форє, вперше виявлена на початку XX ст. Слово «куру» на мові племені форє має два значення — «тремтіння» і «псування». Члени племені форє вірили, що хвороба є результатом пристріту чужим шаманом. Виявляється порушенням координації рухів (атаксія) і тремтінням тіла, в подальшому приєднуються слабкість і деменція, закінчується смертю. Причиною поширення куру був ритуальний канібалізм, у ході релігійних звичаїв поїдалися органи убитих родичів, особливо цінувався мозок: вважалося, що від цього «додається розум». У 1966 р. було проведено дослідження на шимпанзе і доведена інфекційна природа куру. Дослідниками були опубліковані дані, згідно з якими в мозку заражених шимпанзе були виявлені: «губчастість» сірої речовини головного мозку, збільшення числа допоміжних клітин (астроглії), загибель нервових клітин у деяких відділах мозку. Ці зміни в тканинах мозку тією чи іншою мірою характерні для всіх пріонних хвороб людини і тварин.

Хвороба розвивається раптово і умовно поділяється на три стадії: ходячу, сидячу і термінальну. Перші ознаки — спотикання і порушення ходи. Некоординованність рухів ніг, потім рук, тремор, атаксія. Потім симптоми наростають, настає нетримання сечі і калу, хворий перестає говорити і реагувати на зовнішній світ. Із самого початку досліджень куру, в 1956 р., спостерігали понад 2500 випадків, які всі закінчилися смертю протягом двох років. Механізм поширення куру пов'язаний із ритуальним канібальським обрядом, при якому папуаси Нової Гвінеї вживали в їжу внутрішні органи померлих у знак жалоби і поваги до них. Вони розкривали трупи голими руками, потім їх не мили, витирали об тіло і волосся, розчісували рани і місця укусів комах, що могло призвести до численних внутрішньошкірних інокуляцій.

З викоріненням канібалізму куру практично зникла. Однак усе ще з'являються окремі випадки, тому що інкубаційний період може тривати більше 30 років.

Хвороба Крейтцфельда—Якоба (ХКЯ) — рідкісна, що спорадично зустрічається вірусна деменція, яка виявляється по всьому світу. Приблизно 10% випадків мають сімейний характер успадкування. Клінічна картина включає прогресуючу загальну деменцію, міоклонус, порушення моторних функцій. Передача від людини була виявлена у реципієнта, який отримав рогівку при пересадці від донора, яким ретроспективно поставили діагноз ХКЯ. Захворів реципієнт через 18 місяців після трансплантації.

Можливість ятрогенної передачі при сучасних хірургічних маніпуляціях призвела до того, що через надзвичайно високу стійкість пріонів, що викликають куру і ХКЯ у людини і скреїпі у тварин, у даний час для дезінфекції інструментів і заражених поверхонь рекомендоване автоклавування при 6,7 атм. протягом години і використання 5% гіпохлориту натрію або 0,1 N NaOH.

Синдром Герстманна—Штреусслера—Шейнкера — рідкісне сімейне захворювання, яке відносять до генетично зумовлених форм спонгіозних енцефалопатій з аутосомно-домінантним типом успадкування (мутації гена PRNP). Захворювання реєструють з частотою 1 випадок на 10 млн населення. Клінічні прояви хвороби реєструють на 3-му або 4-му десятилітті життя. На відміну від хвороби Крейтцфельда—Якоба, деменція може не виявлятися. Початкові прояви хвороби — мозочкові порушення. Залежно від локалізації мутації в PRNP, в розгорнутій стадії хвороби можуть домінувати мозочкові або екстрапірамідні розлади, параліч погляду або глухота і сліпота. Тривалість хвороби 4–5 років.

Сімейне смертельне безсоння (синонім — фатальна сімейна інсомнія). Уперше описана в 1986 р. Це рідкісне захворювання, успадковане за аутосомно-домінантним типом. При цьому захворюванні реєструють мутацію в 178 кодоні, яку також реєструють і у хворих на хворобу Крейтцфельда—Якоба.

Яке захворювання буде розвиватися, залежить від того, яка саме амінокислота знаходиться в положенні 129: якщо метіонін, то розвивається сімейне смертельне безсоння, якщо валін, то розвивається хвороба Крейтцфельда—Якоба. Описана сім'я, в якій зареєстрована мутація в 183 кодоні. Станом на 2003 р. описано 26 сімей з італійських і італо-американських сімей. Захворювання

може дебютувати у віці від 25 років до 71 року і має варіабельність з тривалості від 6–13 до 24–48 місяців.

Основні симптоми захворювання: некурабельне безсоння, втрата циркадних ритмів, рухові розлади і деменція. До ранніх симптомів відносять вегетативні порушення: зміни потовиділення і саливації, запори, гіпертензію, тахікардію, тахіпное, іноді лихоманки. Спонгіозні ураження в корі головного мозку зустрічають рідко, переважно вони локалізуються в ядрах таламуса.

Імунітет. Постінфекційний імунітет не вивчений, оскільки захворювання, як правило, закінчується летально.

Лабораторна діагностика. Діагностика пріонних хвороб не розроблена. При дослідженні ліквору *методом ІФА або вестерн-блот* показана хороша чутливість і специфічність при хворобі Крейтцфельда—Якоба як на ранніх, так і на пізніх стадіях захворювання. При дослідженні крові можлива ідентифікація пріонів *методом імуноблотингу* в периферичних лімфоцитах. Застосовують методи ПЛР, що дозволяють проводити секвенування генома людини і аналіз локалізації мутацій гена PRNP. Розробляють *молекулярно-генетичні методи* із застосуванням моноклональних антитіл, що дозволяють розпізнавати нормальну та інфекційну ізоформи пріонного білка.

Біологічний метод. Трансгенні миші, що несуть ген, який кодує нормальний пріонний білок людини, рекомендовані ВООЗ для тестування інфекційної активності матеріалів, підоз рілих на контамінацію пріонами.

Лікування. Симптоматична терапія (наприклад, протисудомні препарати при епілептичних нападах), яка може тільки полегшити страждання, але ніяким чином не впливає на прогноз. Хворі з клінічними проявами непрацездатні.

Усі відомі на сьогодні пріонні інфекції закінчуються летально.

Профілактика. *Загальна профілактика* — методи дезінфекції, спрямовані на інактивацію пріонів. Однак ефективність способу інактивації можна вважати доведеною тільки після обробки інфекційного матеріалу інактивуючими агентами з подальшим зараженням інтрацеребрально лабораторних тварин цим обробленим зразком. Оскільки сьогодні

відсутня єдина думка щодо питання максимальної тривалості інкубаційного періоду, неможливо судити про відсутність залишкової інфекційної активності обробленого зразка.

На сьогодні немає законодавчо прийнятої методики титрування інфекційної активності пріонів. За рекомендацією ВООЗ, на сучасному етапі рекомендовано такі методи інактивації пріонів для неодноразових інструментів:

1) фізична обробка: автоклавування (при 134–138 °C протягом 18 хвилин);

2) хімічна обробка (замочування в 1 Н розчині NaOH протягом 1 години при 20 °C; або в 2,5–12,5% розчині хлорного вапна протягом 1 години при 20 °C).

Одноразові інструменти та досліджуваний матеріал персонал зобов'язаний спалювати.

Неспецифічна профілактика — введені обмеження на використання лікарських препаратів тваринного походження і заборонено виробництво гормонів гіпофіза тваринного походження. Обмежують трансплантацію твердої мозкової оболонки. При роботі з діагностичними рідинами хворих використовують гумові рукавички.

Специфічна і екстрена профілактика пріонних хвороб не розроблена.

Внутрішньолікарняні інфекції

Внутрішньолікарняна (госпітальна) інфекція — будь-яке клінічно розпізнаване інфекційне захворювання, яке виникає у хворого в результаті його перебування в лікарні або через звернення до неї за лікувальною допомогою, або у співробітників лікарні внаслідок їх роботи в даній установі.

Такі інфекції часто називають нозокоміальними (*nosocomial infections*, від грец. νοσοκομείον — госпіталь (від νόσος — хвороба, та κομῶ — піклуюся)).

Внутрішньолікарняні інфекції не можна плутати із суміжними поняттями: ятрогенні й опортуністичні інфекції.

Ятрогенні інфекції — це інфекційні захворювання, які виникають внаслідок проведення діагностичних або терапевтичних процедур. Це прямий наслідок медичних втручань.

Опортуністичні інфекції — інфекції, що розвиваються у хворих із пошкодженими механізмами імунного захисту (наприклад, при ВІЛ-інфекції).

Епідеміологія. Проблема внутрішньолікарняних інфекцій (ВЛІ) останніми роками набула виключно важливого значення для всіх країн світу. Бурхливі темпи зростання лікувальних установ, створення нових видів терапевтичного та діагностичного обладнання, застосування новітніх препаратів, що мають імунодепресивні властивості, штучне пригнічення імунітету в трансплантології, а також багато інших чинників посилюють загрозу поширення інфекцій серед пацієнтів і персоналу лікувальних установ.

За даними ВООЗ, 6–7% хворих, які звертаються за медичною допомогою в ЛПЗ, хворіють ВЛІ. У США від ВЛІ щорічно гине 44 000–98 000 пацієнтів, в Європі — 25 000. ВЛІ у розвинених країнах вражають до 15% хірургічних хворих. Значне число внутрішньолікарняних захворювань у Німеччині — 500–700 тисяч на рік. У Швеції та Англії вони реєструються ще частіше — 6% і 7–10% відповідно.

За офіційними даними, в лікувально-профілактичних закладах України щорічно в середньому реєструється 5–6 тисяч випадків ВЛІ. З них 98% становлять гнійно-запальні інфекції, в тому числі 62% — післяопераційні ускладнення, 26% — гнійно-септичні інфекції новонароджених та породіль, 10% — інфекції сечовивідних шляхів і 2% — інші нозології.

Значення. Проблема ВЛІ та інфекційного контролю є пріоритетною для всіх країн з багатьох причин: 1) смертність від ВЛІ в медичних стаціонарах виходить на перше місце; 2) інфекція, отримана хворим у стаціонарі, значно здорожує його лікування, тому що передбачає використання дорогих антибіотиків і збільшує терміни госпіталізації; 3) ВЛІ — основна причина хвороби і смерті новонароджених, особливо недоношених (наприклад, у 25% недоношених дітей у відділенні інтенсивної терапії розвивається сепсис, роблячи частоту смерті в два рази вище і госпіталізацію довшою); 4) втрата працездатності у зв'язку з ВЛІ несе значні фінансові проблеми для хворого і його родини.

Класифікація ВЛІ. Нині ВЛІ класифікують за кількома критеріями.

Залежно від шляхів і факторів передачі:

- повітряно-крапельні (аерозольні); ▸ водно-аліментарні;
- контактено-побутові; ▸ контактено-інструментальні:
 - постін'єкційні;
 - постопераційні;
 - післяпологові;
 - посттрансфузійні;
 - постендоскопічні;
 - посттрансплантаційні;
 - постдіалізні;
 - постгемосорбційні;
 - посттравматичні; ▸ інші форми.

Залежно від характеру і тривалості:

- › гострі; › підгострі;
- › хронічні.

Залежно від ступеня тяжкості:

- тяжкі;
- середньо-тяжкі; ▸ легкі.

Залежно від ступеня поширення інфекції:

» генералізовані: бактеріємія (віремія, мікемія), септицемія, септикопемія, токсико-септична інфекція (бактеріальний шок та ін.);

» локалізовані: інфекції шкіри та підшкірної клітковини (опікових, операційних, травматичних ран, постін'єкційні); респіраторні інфекції (бронхіт, пневмонія, легенеий абсцес та ін.); інфекції ока (кон'юнктивіт, кератит, блефарит та ін.); ЛОР-інфекції (отити, синусити, риніт, мастоїдит, ангіна, ларингіт, фарингіт та ін.); стоматологічні інфекції (стоматит, абсцес та ін.); інфекції травної системи (гастроентероколіт, ентерит, коліт, холецистит, гепатити, перитоніт та ін.); урологічні інфекції (пієлонефрит, цистит, уретрит та ін.); інфекції статеві системи (ендометрит та ін.); інфекції кісток і суглобів (остеомиєліт та ін.);

інфекції ЦНС (менінгіт, абсцес мозку та ін.); інфекції серцево-судинної системи (артерій і вен, ендокардит, міокардит, перикардит та ін.).

Характерні особливості внутрішньолікарняних інфекцій, що відрізняють їх від інших інфекційних захворювань:

- виникають у вже хворої людини, що знаходиться на стаціонарному лікуванні;
- завжди є інфекційним ускладненням основного захворювання, з приводу якого хворий поступив у стаціонар;
- виникають у профільних відділеннях лікарень, тобто у хворих, що мають однакове захворювання, а, отже, отримують однотипне лікування;
- виявляються як звичайні («класичні» — сальмонельоз, дизентерія, грип та ін.) і як гнійно-септичні інфекції;
- збудниками виступають усі види мікроорганізмів — віруси, прокаріоти, еукаріоти, найпростіші;
- збудники можуть бути патогенні, умовно-патогенні і непатогенні мікроорганізми.

Етіологія. Усього налічується більше 200 збудників, які можуть бути причиною ВЛІ. До появи антибіотиків основними з них були стрептококи та анаеробні палички. Однак після початку клінічного застосування антибіотиків збудниками основних ВЛІ стали умовно-патогенні мікроорганізми:

S. aureus, S. epidermidis, S. saprophiticus, E. coli, Enterococcus faecalis, Enterococcus durans, Klebsiella sp., Proteus mirabilis, Providencia spp., Acinetobacter, Citobacter, Serratia marcescens. Причина їх домінування в етіологічній структурі ВЛІ полягає в тому, що саме в госпітальних умовах умовно-патогенні мікроорганізми зустрічають ті умови, які забезпечують їх здатність викликати клінічно виражені захворювання.

Також встановлено, що внутрішньолікарняне інфікування може бути пов'язане з поширенням ротавірусної, цитомегаловірусної інфекції, кампілобактера, вірусів гепатиту В, С і D, а також ВІЛ-інфекції.

Відповідно до класифікації ВООЗ, сьогодні до мікроорганізмів, які найбільш часто викликають внутрішньолікарняні інфекції, віднесені:

» *коки*: золотистий стафілокок, інші стафілококи і мікрококи, стрептококи груп А, В, С, ентерококи, інші негемолітичні стрептококи, анаеробні коки;

» *анаеробні бактерії*: гістотоксичні клостридії, збудник правця, неспороутворюючі грамнегативні бактерії;

» *грамнегативні аеробні бактерії*: ентеробактерії (сальмонели, шигели), ентеропатогенні кишкові палички, протей, клебсієла, синьогнійна паличка та ін.;

» *інші бактерії*: збудники дифтерії, туберкульозу, кашлюку, лістеріозу;

» *віруси*: гепатитів, вітряної віспи, грипу, інших ГРЗ, герпесу, цитомегалії, кору, краснухи, ротавіруси;

» *гриби*: кандиди, нокардії, цвілі, гістоплазми, кокцидії, криптококи;

» *інші*: пневмоциста, токсоплазма.

У структурі сучасних госпітальних інфекцій септичні інфекції сечовивідних, дихальних шляхів, ранові інфекції та сепсис становлять близько 85%, у той час як «класичні» інфекції — ЦНС, кишкові та ін. — становлять 15–16%.

У результаті циркуляції мікроорганізмів у відділенні відбувається їх природний відбір і мутація з утворенням найбільш стійкого госпітального штаму, який є безпосередньою причиною ВЛІ.

Госпітальний штам — це найбільш ефективно адаптований до місцевих особливостей того чи іншого відділення мікроорганізм, який змінив у результаті циркуляції у відділенні свої генетичні властивості і має в результаті мутацій або перенесення генів (плазмід) деякі набуті невластиві «дикому» штаму характерні риси, що дозволяють йому виживати в умовах стаціонару. *Головними особливостями госпітальних штамів* є підвищена вірулентність, а також висока резистентність до використовуваних лікувальних препаратів (антибіотики, антисептики) та дезінфектантів. Госпітальні штами дуже різноманітні, в кожній лікарні або відділенні можлива поява свого характерного штаму з властивим тільки йому набором біологічних властивостей.

Адаптація госпітального штаму до умов певного стаціонару призводить до того, що поза екологічною системою він виявляється мало життєздатним. У зв'язку з цим винесені за межі лікувального закладу госпітальні штами швидко втрачають властивості «госпіталізму», а занесення в інший стаціонар чи відділення може бути тільки за певних умов, схожих із попереднім стаціонаром.

Крім стійкості до антимікробних препаратів (антибіотиків, антисептиків), які застосовуються як базові для лікування хворих; стійкості до дезінфектантів госпітальним штамам притаманна однотипна фаголізабельність (так, в умовах стаціонару переважають стафілококи I і III фагогруп, а в позалікарняних — стафілококи II фагогрупи); наявність у антигенній структурі госпітального штаму антигенів мімікрії (однотипних органам і тканинам хворих, що визначають клінічне профілювання відділення або стаціонару). Високий ступінь вірулентності госпітальних штамів пов'язаний із багаторазовими пасажами через організм хворих.

Джерела внутрішньолікарняних інфекцій. Основними джерелами ВЛІ є пацієнти, об'єкти навколишнього серед овища і медичні працівники.

Пацієнти є найбільш значущою категорією джерел ВЛІ. Вони можуть становити загрозу для інших пацієнтів, медичного персоналу або для самих себе (ендогенні інфекції). При цьому джерелами ВЛІ можуть бути пацієнти, які мають клінічно виражену інфекцію, носії інфекції (стосовно традиційних інфекцій) і пацієнти, колонізовані умовно-патогенними мікроорганізмами.

Об'єкти навколишнього сере довища. Поняття «джерело інфекції» по відношенню до навколишнього сере довища в госпітальній епідеміології має свої особливості в порівнянні із сапронозами в загальній епідеміології. Наприклад, якщо зараження ВЛІ пов'язано з розмноженням синьогнійної палички у флаконі з розчином для внутрішньовенного вливання або у зволожувачі апарату для штучної вентиляції легенів, ці об'єкти розглядаються не тільки як фактори передачі, але і як джерела інфекції.

Зараження з навколишнього сере довища найбільш характерне для внутрішньолікарняних інфекцій, що викликаються *Aspergillus spp.* і *Legionella spp.* Для них це практично єдиний можливий спосіб поширення. Поряд із дистилаторами, системами опалення та кондиціонування повітря, водонагрівальними пристроями, зволожувачами повітря та іншими пристроями, будь-які вологі об'єкти (включаючи не тільки зволожені поверхні, але і розчини для парентерального введення) можуть послужити сприятливим серед овищем для умовнопатогенних мікроорганізмів (УПМ), особливо грамнегативних бактерій, забезпечуючи їх участь у розвитку епідемічного процесу як джерела інфекції.

Більш того, деякі збудники внутрішньолікарняних інфекцій здатні активно розмножуватися не тільки в рідинах, бідних поживними речовинами (подібно до того, як розмножуються в дистильованій воді *P. aeruginosa* та інші псевдомонади), але навіть у розчинах деяких антисептиків і дезінфектантів. Сухі об'єкти мають набагато менше значення. Особливе значення в поширенні інфекції мають контаміновані медичні відходи, потенційно небезпечні не тільки всередині ЛПЗ, а й за його межами.

Медичний персонал як джерело внутрішньолікарняних інфекцій поступається переліченим вище категоріям джерел інфекції. Довгий час особлива увага приділялася медичним працівникам — носіям *S. aureus*, що передбачало обов'язкове щоквартальне обстеження на носійство золотистого стафілокока і «санацію» носіїв, з якими було прийнято пов'язувати багато випадків ВЛІ.

Нині стала очевидно безглуздість такого обстеження, враховуючи, що приблизно 1/3 здорових людей є постійними носіями стафілокока в носі і ще приблизно стільки ж — транзиторними. Хоча такі носії можуть становити потенційну загрозу для пацієнтів, більш небезпечним як джерела інфекції є медичний персонал з інфекційними ураженнями шкіри та м'яких тканин. Певне значення мають медичні працівники, хворі (або носії) традиційними інфекціями (кишкові інфекції, грип та ГРВІ, туберкульоз, герпес, ВІЛ, гепатит В та ін.).

Група ризику. До груп ризику зараження ВЛІ належать:

» хворі без певного місця проживання, мігруюче населення з тривалими недолікованими хронічними соматичними та інфекційними захворюваннями, які не мають можливості отримувати спеціальну медичну допомогу;

» хворі, яким призначена терапія, що пригнічує імунну систему (опромінення, імунодепресанти);

» хворі, яким проводяться значні хірургічні втручання з подальшою кровозамісною терапією, програмний гемодіаліз, інфузійна терапія;

» породіллі і новонароджені, особливо недоношені і перенесені; діти з вродженими аномаліями розвитку, родовою травмою;

» медперсонал ЛПЗ.

Механізми і фактори передачі збудників ВЛІ. Залежно від локалізації збудника його виділення з організму хворого або носія відбувається через різні органи і тканини — дихальні шляхи, шлунково-кишковий тракт, сечостатевий тракт.

Основні механізми поширення збудників внутрішньолікарняної інфекції: *аерогенний* (повітряно-крапельний) і *контактний*. Основні *фактори передачі збудників*: повітря, руки, численні об'єкти зовнішнього середовища (білізна, перев'язувальний матеріал, інструментарій, апаратура і т. д.).

Про розвиток госпітальної інфекції свідчать збільшення частоти виділення збудників від хворих у прямо пропорційній залежності від термінів їх перебування в стаціонарі; виявлення ідентичних госпітальних штамів у інфікованих хворих і в навколишньому середовищі стаціонару; зниження частоти ускладнень від відповідного збудника при проведенні відповідних санітарних і протиепідемічних заходів.

Лікування ВЛІ. Спочатку призначають антимікробний препарат вузького спектра дії, який діє на конкретний мікроорганізм, виділений при мікробіологічному дослідженні. Однак на практиці внутрішньолікарняна інфекція, особливо в перші дні, практично завжди лікується емпірично. Вибір оптимальної схеми антимікробної терапії залежить від переважної мікрофлори у відділенні і спектра її антибіотикорезистентності.

З метою зниження антибіотикорезистентності збудників слід практикувати регулярну ротацію антибактеріальних препаратів. Ефективність стартової терапії — це важливий фактор, від якого залежить прогноз для життя.

На сьогодні стартова антимікробна терапія ВЛІ, викликана грампозитивними мікроорганізмами, включає ванкоміцин, а щодо грамнегативних бактерій найбільшою активністю володіють карбапенеми, цефалоспорины IV покоління і сучасні аміноглікозиди. Збудники інфекцій сечовивідних шляхів зберігають високу чутливість до фторхінолонів, цефалоспоринів та ін.

Тяжка внутрішньолікарняна інфекція вимагає призначення карбапенемів або цефалоспоринів IV покоління, оскільки вони володіють найбільш широким спектром активності і діють на полімікробну флору, в тому числі на полірезистентні грамнегативні і грампозитивні мікроорганізми.

Недоліком препаратів обох груп є відсутність активності щодо метицилінрезистентних стафілококів, тому в тяжких випадках їх доводиться комбінувати з ванкоміцином. Але всі зазначені препарати не діють на збудників грибкових інфекцій, роль яких у розвитку внутрішньолікарняних інфекцій значно зростає. Відповідно, при наявності факторів ризику (наприклад, виражений імунodefіцит) слід призначати протигрибкові засоби (флуконазол та ін.).

Ефективність саме стартової антибактеріальної терапії чинить безпосередній вплив на летальність госпіталізованих хворих. Летальність серед хворих, які отримують неефективну стартову терапію, значно вища, ніж у пацієнтів, яким призначали антибіотики, активні щодо більшості збудників.

Таким чином, при тяжких внутрішньолікарняних інфекціях саме поняття «резервний антибіотик» втрачає свій сенс.

Сьогодні в багатьох країнах визнана так звана концепція «деескалаційної терапії». Суть її полягає в тому, що як стартову емпіричну терапію, яку починають відразу після встановлення діагнозу, використовують комбінацію антимікробних засобів, що діють на всіх можливих збудників інфекції. Наприклад, карбапенем або цефепім поєднують із ванкоміцином (плюс

флуконазол) залежно від складу ймовірних збудників. Перевагою комбінованої терапії є більш широкий спектр активності; подолання стійкості, ймовірність якої пов'язана із застосуванням одного препарату; наявність теоретичних даних про синергізм певних препаратів.

Профілактика ВЛІ. Профілактика ВЛІ є складним і комплексним процесом, який повинен включати три складові: мінімізацію можливості занесення інфекції ззовні; виключення поширення інфекції між хворими всередині закладу; виключення вносу інфекції за межі ЛПЗ.

Ефективність боротьби з внутрішньолікарняними інфекціями визначається спорудженням лікарняних приміщень відповідно до останніх наукових досягнень, сучасним оснащенням лікарень і строгим виконанням вимог протиепідемічного режиму на всіх етапах лікувального обслуговування хворих.

Для багатопрофільного дорослого або дитячого соматичного стаціонару проектуванням передбачається спорудження єдиного багатоповерхового будинку. Традиційні інфекції серед дорослих виникають дуже рідко і зазвичай локалізуються в межах відділення. Внутрішньолікарняні гнійно-септичні інфекції також не мають вираженої тенденції до переміщення з відділення до відділення (специфічна флора, свій госпітальний штам, передача збудника тільки в певних місцях), тому експлуатація великого будинку цілком виправдана.

Удосконалення проектування лікувальних закладів зводиться до створення багатопрофільних лікарень для дорослих та однопрофільних — для дітей; боксованість і маломісність палат.

Дотримання протиепідемічного режиму пов'язане перш за все з попередженням занесення інфекції, для чого передбачено огляд і лабораторне обстеження тих, хто влаштовується на роботу; періодичні огляди і лабораторний контроль постійно працюючих осіб; зміна персоналом вуличного одягу на робочий перед входом до відділення; інструктаж із проведення основних санітарно-епідемічних заходів на дорученій даному співробітнику ділянці роботи; періодична здача норм санітарного мінімуму; суворе закріплення персоналу за відділеннями.

Для хворих, що поступають до закладу, — комплексне бактеріологічне обстеження, санація носіїв внутрішньолікарняних штамів. Крім того, необхідне суворе дотримання режиму знезараження об'єктів у стаціонарах, застосування фізичних і хімічних методів дезінфекції.

Епідеміологічний нагляд за внутрішньолікарняними інфекціями включає:

- реєстрацію ВЛІ;
- виявлення провідних джерел інфекції, шляхів і факторів передачі, груп, часу ризику, місць зараження;
- безперервне спостереження за формуванням резистентності в основних збудників ВЛІ з паралельним аналізом надходження, розподілу і використання антибіотиків;
- організацію служби антибактеріальної хіміотерапії із сучасними лабораторними методами контролю за застосуванням антибіотиків;
- організацію відповідних досліджень внутрішньолікарняної мікрофлори з типуванням збудника, визначення плазмідного спектра (без чого зовсім неможлива кваліфікована епідеміологічна робота);
- прогнозування епідемічного процесу;
- організацію систематичного навчання лікарів та середнього медичного персоналу основам епідеміології та профілактики госпітальних інфекцій, антибактеріальної хіміотерапії;
- розробку і організацію профілактичних та протиепідемічних заходів на основі результатів епідеміологічної діагностики у конкретному стаціонарі;
- контроль за виконанням профілактичних, стерилізаційно-дезінфекційних та протиепідемічних заходів;
- оцінку ефективності епідеміологічного нагляду.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. *Билай В. И.* Основы общей микологии / В. И. Билай. — Киев : Вища шк., 1988. — 392 с.
2. *Вирусология* : учеб. пособие для мед. вузов / под ред. А. Г. Букринской. — 2-е изд. — Киев : ООО «Виртуальная реальность», 2012. — 364 с.
3. *Імунологія* : підручник / Л. В. Кузнецова [та ін.] ; за ред. Л. В. Кузнецової, В. Д. Бабаджан, Н. В. Харченко. — Вінниця : ТОВ «Меркьюрі Поділля», 2013.
4. *Коротяев А. И.* Медицинская микробиология, иммунология и вирусология : учебник / А. И. Коротяев, С. А. Бабищев. — 5-е изд. — Киев : Спец. лит., 2012. — 760 с.
5. *Красильников А. П.* Справочник по антисептика / А. П. Красильников. — Минск : Выш. шк., 1995. — 367 с.
6. *Краснопольский Ю. М.* Биотехнология иммунобиологических препаратов / Ю. М. Краснопольский, М. И. Борщевская. — Харьков : Фармитэк, 2008. — 312 с.
7. *Люта В. А.* Мікробіологія з технікою мікробіологічних досліджень, вірусологія та імунологія : підруч. (для студентів ВНЗ I–III рівнів акредитації) / В. А. Люта, О. В. Кононов. — Київ : Медицина, 2017. — 576 с.
8. *Медицинская микробиология* / под ред. В. И. Покровского, О. К. Поздеева. — М. : ГЭОТАР Медицина, 1999.
9. *Медицинская микробиология, вирусология и иммунология* : учебник / под ред. А. А. Воробьева. — 2-е изд. — М. : МИА, 2006.
10. *Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія* : підруч. для студентів вищ. мед. навч. закл. IV рівня акредитації / за ред. акад. НАН України В. П. Широбокова. — Вінниця : Нова Книга, 2011. — 952 с.
11. *Мікробіологія, вірусологія, імунологія* : підруч. для вищ. мед. навч. закл. I–II рівнів акредитації (МЗУ) / І. О. Ситник, С. І. Клименюк, М. С. Творко. — 2-ге вид. — Тернопіль : Укрмедкнига, 2009. — 392 с.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

-
12. *Мікробіологія, вірусологія, імунологія* : підруч. для студентів стомат. ф-тів вищ. мед. навч. закл. III–IV рівнів акредитації / за ред.

В. В. Данилейченка, О. П. Корнейчук. — Вінниця : Нова Книга, 2017.
— 376 с.

13. *Шлегель Г.* Общая микробиология / Г. Шлегель. — М. : Мир, 1987. — 566 с.

Навчальне видання

Філімонова Наталія Ігорівна
Сіласва Людмила Федорівна
Дика Олена Михайлівна
Гейдеріх Ольга Григорівна
Шевельова Наталія Юхимівна
Глєбова Катерина Валеріївна
Дубініна Наталія Владиславівна
Тіщенко Ірина Юріївна
Шакур Олена Анатоліївна
Буравель Ганна Олександрівна

МІКРОБІОЛОГІЯ

Підручник для студентів вищих навчальних закладів

Друге видання

За загальною редакцією
доктора медичних наук, професора Н. І. Філімонової

Редактор *Алла Миколюк*
Коректор *Тетяна Поливана*
Комп'ютерне верстання *Олексія Якуніна*
Оформлення обкладинки *Сергія Нурахметова*

Формат 60 × 90/16. Ум. друк. арк. 42,25. Тираж 800 пр. Зам. № 251.

Національний фармацевтичний університет вул.
Пушкінська, 53, м. Харків, 61002
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 3420 від 11.03.2009 р.

ТОВ «Золоті сторінки» вул. Маршала
Бажанова, 28, м. Харків, 61002

Тел./факс (057) 701-0-701

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 276 від 12.12.2000 р.

